

NR 2003:15

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 24

*Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden  
Ed. Johan Montelius*

ARBETE OCH HÄLSA | VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 91-7045-696-8 ISSN 0346-7821



## **Arbete och Hälsa**

Arbete och Hälsa är en av Arbetslivsinstitutets vetenskapliga skriftserier. Serien innehåller arbeten av såväl institutets egna medarbetare som andra forskare inom och utom landet. I Arbete och Hälsa publiceras vetenskapliga originalarbeten, doktorsavhandlingar, kriteriedokument och litteraturöversikter.

Arbete och Hälsa har en bred målgrupp och ser gärna artiklar inom skilda områden. Språket är i första hand engelska, men även svenska manus är välkomna.

Instruktioner och mall för utformning av manus finns att hämta på Arbetslivsinstitutets hemsida <http://www.arbetslivsinstitutet.se/>

Där finns också sammanfattningar på svenska och engelska samt rapporter i fulltext tillgängliga från och med 1997 års utgivning.

### **ARBETE OCH HÄLSA**

---

Redaktör: Staffan Marklund  
Redaktion: Marita Christmansson, Birgitta  
Meding, Bo Melin och Ewa Wigaeus  
Tornqvist

© Arbetslivsinstitutet & författare 2003  
Arbetslivsinstitutet,  
113 91 Stockholm

ISBN 91-7045-696-8  
ISSN 0346-7821  
<http://www.arbetslivsinstitutet.se/>  
Tryckt hos Elanders Gotab, Stockholm

# Förord

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden vid Arbetslivsinstitutet har till uppgift att ta fram och värdera tillgängliga data vilka kan användas som vetenskapligt (främst medicinskt-toxikologiskt) underlag för Arbetsmiljöverkets förslag till hygieniska gränsvärden. I de flesta fall sker framtagandet av underlag på beställning av Arbetsmiljöverket. Kriteriegruppen skall inte föreslå något gränsvärde men så långt möjligt ange dos-respons- resp. dos-effekt-samband samt ange den kritiska effekten vid exponering i arbetsmiljö.

Sökning av litteratur sker med hjälp av olika databaser som t ex RTECS, Toxline, Medline, Cancerlit, Nioshtic och Riskline. Därutöver används information i befintliga kriteriedokument från t ex WHO, EU, US NIOSH, den Nederländska expertkommittén samt den Nordiska Expertgruppen. I några fall tar Kriteriegruppen fram egna kriteriedokument, ofta i samarbete med US NIOSH eller den Nederländska expertkommittén.

Bedömningar görs av all relevant publicerad originallitteratur som återfunnits vid datasökning och i kriteriedokument. I undantagsfall används information från handböcker och "svåråtkomliga" dokument som t.ex. rapporter från US NIOSH och US EPA. Utkast till underlag skrivs vid Kriteriegruppens sekretariat eller av forskare utsedd av sekretariatet. Författaren till utkast framgår av innehållsförteckningen. Vid bedömningen av det vetenskapliga underlaget kvalitetsgranskas informationen i referenserna. I en del fall kan arbeten uteslutas ur underlaget om de inte uppfyller vissa kriterier. I andra fall kan de inkluderas med kommentaren att de bedöms icke vara användbara som underlag. Efter diskussion av utkasten vid Kriteriegruppens möten godkänns de och antages som Kriteriegruppens vetenskapliga underlag (consensus). Underlagen tillställs Arbetsmiljöverket.

Detta är den 24:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden juli 2002 till och med juni 2003. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 65).

Johan Högberg  
Ordförande

Johan Montelius  
Sekreterare

### **Kriteriegruppen har följande sammansättning (juni 2003)**

Maria Albin		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund
Olav Axelson		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Linköping
Anders Boman		Yrkes- och Miljödermatologi, Norrbacka, Stockholm
Christer Edling		Arbets- och Miljömedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Sten Flodström		Kemikalieinspektionen
Lars Erik Folkesson		Metallindustriarbetareförbundet
Sten Gellerstedt		LO
Johan Högberg	Ordförande	Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet och Arbetslivsinstitutet
Anders Iregren		Arbetshälsoenheten, Arbetslivsinstitutet
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet och Arbetslivsinstitutet
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjkh, Umeå
Kjell Larsson		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Carola Lidén		Yrkes- och Miljödermatologi, Norrbacka, Stockholm
Johan Montelius	Sekreterare	Arbetshälsoenheten, Arbetslivsinstitutet
Göran Pettersson		Industrifacket
Bengt Sjögren		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Kerstin Wahlberg	Observatör	Arbetsmiljöverket
Olof Vesterberg		Arbetslivsinstitutet

# Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
Trietanolamin <sup>1</sup>	1
Dieselavgaser <sup>2</sup>	13
Kadmium <sup>3</sup>	30
Klorbensen <sup>4</sup>	46
Litium med föreningar <sup>5</sup>	53
Sammanfattning	64
Summary	64
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	65

---

<sup>1</sup> Utkast av Birgitta Lindell, Arbetshälsoenheten, Arbetslivsinstitutet.

<sup>2</sup> Utkast av Bengt Järvholm, Yrkesmedicin, Inst. för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå Universitet;  
Anders Blomberg, Lung- och Allergikliniken, Inst. för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå Universitet;  
Thomas Sandström, Lung- och Allergikliniken, Inst. för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå Universitet;  
Anna-Lena Sunesson, Arbetet och den fysiska miljön, Arbetslivsinstitutet Norr.

<sup>3</sup> Utkast av Lars Järup, The Small Area Health Statistics Unit (SAHSU), Department of Epidemiology and Public Health, Imperial College, London.

<sup>4</sup> Utkast av Ulla Stenius, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet.

<sup>5</sup> Utkast av Birgitta Lindell, Arbetshälsoenheten, Arbetslivsinstitutet.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

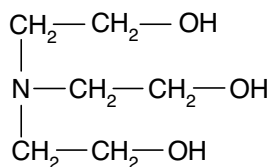
## Trietanolamin

### 2002-10-23

Underlaget uppdaterar tidigare vetenskapligt underlag från 1983 (46).

### Kemisk-fysikaliska data. Användning

CAS nr	102-71-6
Synonymer	2,2',2''-nitrilotrietanol; nitrilo-2,2',2''-(2-hydroxietyl)amin; tris (2-hydroxietyl) amin; 2,2',2''-trihydroxitrietylamin; trietylolamin; TEA
Summaformel	$C_6H_{15}NO_3$
Strukturformel	



Molekylvikt	149,19
Kokpunkt	335,4°C
Smältpunkt	20,5°C
Täthet (20°C)	1,12 g/cm <sup>3</sup>
Ångtryck (20°C)	<0,001 kPa
Mättnadskoncentration	<10 ppm
Omräkningsfaktorer (20°C)	1 ppm=6,19 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> =0,162 ppm

Vid rumstemperatur föreligger trietanolamin (TEA) som hygroskopiska kristaller eller som en trögflytande färglös till svagt gul hygroskopisk vätska med svag lukt av ammoniak (19, 25, 28). Det är en måttligt stark bas, blandbar med vatten, metanol och aceton (19, 21). TEA kan innehålla föroreningar av dietanolamin och monoetanolamin (6). I närvaro av nitrit eller kväveoxider kan TEA bilda N-nitrosodietanolamin (19). Endogen nitrosering av TEA anses dock förekomma i försumbar utsträckning (25).

TEA ingår i tryckfärger (produktregistret, Kemikalieinspektionen). TEA används också som korrosionshämmare i skärvätskor, som detergent, som absorptionsmedel för sura gaser, som tillsatsmedel i betong/cement, inom textilindustrin

och som intermediär vid produktion av anjoniska ytaktiva substanser. TEA kan vidare ingå i olika typer av kosmetika och läkemedel (19, 27, 29).

### **Upptag, biotransformation, utsöndring**

TEA absorberas relativt snabbt och fullständigt via hud och mag-tarmkanal. I en japansk studie (Kohri *et al.*, 1982 citerad i ref. 19 och 25) rapporterades att 53-63% av dosen försvunnit från tarmen ca 1/2-1 timme efter administrationen vid peroral tillförsel till råttor. Studier på mus och råttor med hudapplikation, med eller utan ocklusion (1,8-2 cm<sup>2</sup>), av 1000-2000 mg/kg bw <sup>14</sup>C-märkt TEA i aceton, vatten eller per se, har visat ett upptag över 70% under en 24-48 timmarsperiod (huvuddelen under 24 timmar). Beräkningen baserar sig på utsöndringsdata och mängd kvarvarande radioaktivitet i inre organ. Maximal radioaktivitet i blod noterades 2-3 timmar efter administrationen (mus: 2000 mg/kg bw, ej ocklusion). Absorptions hastigheten hos mus och råttor (oblandad TEA, ocklusion, 48 h) kan beräknas till ca 500 respektive 2000 µg/cm<sup>2</sup>/timme (den upptagna mängden kalkyleras genom borträkning av kvarvarande radioaktivitet på applikationsstället (44). Hudabsorption av TEA kan sålunda resultera i signifikant systemisk exponering.

Vid intravenös administration (1 mg/kg bw) eller dermal applikation av radioaktivt märkt TEA (2000 mg/kg bw, ej ocklusion) på mus har visats att TEA elimineras från blod i två faser (iv, 24 h:  $t_{1/2\alpha}=0,3$  h,  $t_{1/2\beta}=10$  h; dermalt, 48 h:  $t_{1/2\alpha}=1,9$  h,  $t_{1/2\beta}=31$  h) (44). Samma studie visar att TEA huvudsakligen utsöndras i urin i ometaboliserad form (inga metaboliter påvisades vid analys av musurin). 50-70 % av dosen återfanns i urin (större delen under de första 24 timmarna) och ca 10-30% i faeces vid intravenös injektion (1 mg/kg bw) eller dermal applikation (1000-2000 mg/kg bw) på mus eller råttor (44). I en japansk studie (Kohri *et al.*, 1982 citerad i ref. 19 och 25) rapporterades att 53% av en enstaka peroralt tillförd dos TEA (2-3 mg/kg bw) utsöndrades i urin i oförändrad form och 20% i faeces hos råttor inom 24 timmar.

### **Toxiska effekter**

#### *Humandata*

Vid irritationstest på människa med hudapplikation under 24 timmar av 50% TEA i vatten eller 100% TEA (under ocklusion) rapporterades avsaknad av eller endast lätt erytem och det konstaterades att TEA var icke irriterande (36). Det bör dock noteras att testning med andra vehiklar och andra exponeringstider kan förorsaka hudirritation (se nedan).

Många fall av kontaktallergi mot TEA har rapporterats hos personer som exponerats för TEA i skärvätskor, kosmetika eller läkemedel. I flertalet tidigare studier har dock testkoncentrationer som är hudirriterande använts, varför testreaktionerna i efterhand kan ifrågasättas. Den nu rekommenderade testkoncentrationen är 2-2,5% i vaselin. Emellertid är 2,5% i vaselin också svagt

irritativt (41). Resultaten i studier (1, 3, 4, 5, 8, 10, 12, 13, 16, 18, 32, 34, 35, 38, 40, 45) där högre testkoncentrationer och andra vehiklar använts måste anses svårbedömda. TEA är ett mycket vanligt förekommande ämne som många människor är exponerade för t.ex. i samband med användning av schampo och kosmetika, men det orsakar få fall av kontaktallergi (22).

Några adekvata studier över kontaktallergi hos yrkesmässigt exponerade föreligger (tabell 1). I en stor tysk studie över eksempatienter som var metallarbetare rapporterades att 1 av 295 testade visade positiv reaktion i lapptest med 2,5% TEA i vaselin (48). Enstaka fallrapporter beskriver också kontaktallergi hos metallarbetare, som har blivit adekvat testade med TEA (6, 37). Det rapporterades vidare i en studie att incidensen av kontakteksem på händer och underarmar hos arbetare ökat efter det att syntetiska kylmedel innehållande bl.a. TEA börjat användas i produktionen. 52 fall av kontakteksem lapptestades med TEA och 3 av dessa visade positiva reaktioner med 2,5% TEA i vaselin (2).

Positiv testreaktion mot TEA i samband med adekvat lapptestning har också rapporterats i andra sammanhang än vid yrkesmässig exponering (tabell 1). I en stor europeisk retrospektiv studie med insamlade data över 475 fall med kontaktallergi för kosmetikaingredienser var 3 patienter positiva mot TEA (koncentration och vehikel anges ej) (20). I en stor tysk studie rapporterades vidare att 14 av 2054 eksempatienter, som lapptestats med 2,5% TEA i vaselin, uppvisade positiv reaktion (41). Patienterna testades på grund av misstänkt allergi mot olika topikala preparat. Över 700 patienter med misstänkt kosmetika- eller läkemedelsrelaterad kontaktdermatit (topikala preparat) lapptestades i en annan studie med 2,5% TEA i vaselin. Av dessa uppvisade 20 positiva reaktioner (47). I övrigt har enstaka fall av kontaktallergi mot TEA rapporterats vid lapptest med adekvata koncentrationer av TEA i vaselin (tabell 1).

Sammanfattningsvis är slutsatsen baserat på dessa studier att TEA sällan orsakar kontaktallergi.

**Tabell 1.** Lapptestreaktivitet mot TEA hos eksempatienter som sökt/remitterats till dermatologisk klinik.

Koncentration (%)	Vehikel	Antal positiva/ antal testade	Yrke/exponering	Ref.
2,5	vaselin	3/52	Metallarbetare	2
2 och 5	vaselin	1/2, 2/2	Kosmetikarelaterad	26
2,5	vaselin	20/737	Kosmetika/läkemedelsrelaterad	47
2,5	vaselin	1/295	Metallarbetare	48
2,5	vaselin	14/2054	Salvbasrelaterad	41
0,5 och 5	vaselin	1/1	Metallarbetare	37
2,5	vaselin	1/1	Kosmetika/läkemedelsrelaterad	22
1,25 och 2,5	vaselin	1/1	Slipare	6
anges ej	anges ej	3/475	Kosmetikarelaterad	20
1 och 5	vaselin	1/1	Solskyddsrelaterad	11



Yrkesastma rapporterades i en studie (39) hos 2 metallarbetare exponerade bl.a. för skärvätska innehållande TEA. Hos den ena patienten rapporterades hosta och andfåddhet under arbetsdagen och symptomen förvärrades mot slutet av arbetsveckan. Patienten hade använt en skärvätska innehållande 85% TEA och hade exponerats för bl.a. oljerök under mer än 10 år innan symptom uppträdde. Hans spirometrivärden var normala, men han uppvisade bronkial hyperreaktivitet. Vid provokationstest med upphettad skärvätska innehållande TEA rapporterades omedelbar reaktion (inom 1 timme) med maximalt fall i PEF på 21% och minskning med 13% i FEV<sub>1</sub>. Prövning med samma skärvätska kall, gav omedelbart fall i PEF på 18%. Den andra patienten, som bl.a. var exponerad för rökgaser av svarv- och kylvätskor, rapporterade hosta, andnöd, trånghets känsla i bröstkorgen, rinit och ögonirritation i samband med arbete och senare också nattlig hosta och väsende andning. Hans spirometrivärden var normala och han uppvisade ingen bronkial hyperreaktivitet. Provokationstest med upphettad svarvsvätska ("turning fluid") innehållande 14% TEA gav omedelbart fall i PEF på 17% och väsende andning och provokationstest med kall "ren" TEA gav omedelbart fall i PEF på 21%. Två astmatiska kontrollpatienter, en med mild och en med måttlig hyperreaktivitet, exponerades för upphettad TEA och för TEA-aerosol utan att få symptom från luftvägarna eller visa framträdande fall i PEF. Data i denna studie talar för att det finns två rapporterade fall av TEA-relaterad astma.

Nysningar rapporterades hos en 8-årig flicka vid exponering för kläder och handdukar tvättade i rengöringsmedel innehållande 5% TEA. Symptomen upphörde efter en tid när man slutat använda det aktuella rengöringsmedlet, men återkom när det ånyo tillsattes. Nysningar framkallades också av TEA pulver/lösning. Pricktest var positivt för TEA ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$ M) men inte för någon annan ingrediens i produkten. Positivt resultat erhöles också vid s.k. passiv kutan anafylaxi på människa och apa och specifikt IgE mot TEA påvisades i serum hos patienten. TEA inducerade dosberoende histaminfrisättning från patientens leukocyter. Kontroller var negativa vid kutan anafylaxiprovning och hade ej specifikt IgE eller histaminfrisättning (23).

#### *Djurdata*

TEA har låg akut toxicitet vid peroralt upptag. LD<sub>50</sub> på försöksdjur har rapporterats till 5,2-11,3 g/kg bw. LD<sub>50</sub> vid applikation på kaninhud (24 tim; ockluderat) har uppgivits till > 20 g/kg bw (29).

Vid peroral administration av 60 eller 120 doser à 200, 400, 800 eller 1600 mg TEA/kg bw till marsvin (5 dgr/vecka med pipett) eller råttor (7 dgr/vecka i födan) rapporterades små, delvis reversibla histopatologiska förändringar i lever och njurar (tabell 2). Vid den högsta dosen noterades svullnad av njurtubuli, men ingen påverkan på glomeruli. Förändringarna var delvis reversibla. Vid lägre doser uppvisade djuren vanligen mindre förändringar i njurarna. Viss leverförfettning påvisades hos marsvin vid de båda högsta doserna, men 2-3 månader efter sista dosen förelåg inga förändringar i levern vid histologisk bedömning. Vid den lägsta dosnivån observerades endast lindriga effekter på njurarna ("lätt svullnad med ökad sekretion"). Författarna ansåg att observerade njur- och

leverförändringar inte i något fall var av den graden att de påverkade organfunktionen (28). Dosberoende försämrade tillväxt och ökad njurvikt påvisades i en cancerstudie på råttor (tabell 2) där 0, 1 eller 2% TEA tillfördes i dricksvatten under 2 år (dosen reducerades till hälften för hondjur i båda dosgrupperna från och med vecka 69 pga. ökad mortalitet). Mikroskopisk undersökning indikerade bl.a. kronisk nefropati och andra njurförändringar, speciellt hos hondjur. Ökad incidens leverskada eller preneoplastiska förändringar i levern påvisades ej, men däremot dosberoende ökad förekomst av neoplastiska noder i levern hos handjur (33). I en ofullständigt avrapporterad studie uppgavs att dödsfall och histopatologiska förändringar i lever, njurar, mjälte eller testiklar påvisats vid administration via födan av 730 mg TEA/kg bw/dag under 90 dagar till råttor (tabell 2). Förändrade lever- eller njurvikt observerades vid dosnivån 170 mg/kg bw/dag, medan inga effekter uppgavs förekomma vid administration av 80 mg/kg bw/dag (42).

I en studie på marsvin med upprepad hudapplikation (5 dagar/vecka, ocklusion) av 8 g TEA/kg dog djuren efter 2-17 applikationer. Förändringar i bl.a. lever, njurar, lungor och binjuror rapporterades (28). Vid hudpensling på mus av 10, 33 eller 100%-ig TEA med aceton som vehikel (motsvarar ca 150, 500 och 2150 mg/kg bw/dag) 3 dagar/vecka under 13 veckor observerades signifikant minskning ( $p < 0,05$ ) i lymfocytantal och alkaliska fosfataser i serum hos handjur i högdosgruppen, men i övrigt inga tecken på systemisk toxicitet vid histopatologisk, hematologisk och klinisk-kemisk undersökning. Den biologiska relevansen av fynden bedömdes av författarna som osäker (14). I en opublicerad cancerstudie (NTP, 1994 citerad i ref. 29; NTP, 1999 citerad i ref. 25) med hudapplikation på råttor av TEA i aceton 5 dagar/vecka under 2 år (hanråttor: 32-125 mg/kg bw/dag; honråttor: 63-250 mg/kg bw/dag) rapporterades ökad njurvikt och mot slutet av exponeringstiden lägre kroppsvikt hos hondjur i högdosgruppen. I en motsvarande cancerstudie på mus (NTP, 1994 citerad i ref. 29; NTP, 1999 citerad i ref. 25) med hudapplikation av TEA i aceton (hanmus: 200-2000 mg/kg bw/dag; honmus: 100-1000 mg/kg bw/dag) 5 dagar/vecka under 2 år rapporterades bl.a. ökad njurvikt hos handjur (dosnivåer fr.o.m. 630 mg/kg bw/dag).

I en opublicerad studie (citerad i ref. 25, 29) med inhalationsexponering av råttor eller mus för 125-2000 mg/m<sup>3</sup> TEA i aerosolform (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) under en 16-dagarsperiod rapporterades bl.a. minskad kroppsvikt vid den högsta dosnivån och hos råttor ökad njurvikt vid dosnivåer från 500 mg/m<sup>3</sup>. Histopatologiska förändringar i njurarna påvisades ej. Hos mus observerades bl.a. påverkan på olika hematologiska parametrar (dosnivåer anges ej) och hos hondjur vid dosnivåer från 1000 mg/m<sup>3</sup>, minskad tymus- och hjärtvikt.

Varierande grad av irritation har rapporterats vid hudapplikation av TEA. TEA har uppgivits som icke irriterande till måttligt irriterande i olika hudirritationstester på kanin (15, 49). På marsvin konstaterades inflammation i huden vid hudapplikation 5 dagar/vecka (2-17 applikationer, ocklusion) av 8 g utspädd TEA/kg bw (28). I studier på mus med upprepad hudapplikation under upp till 20 veckor observerades dock inga allvarliga tecken på kronisk irritation (14, 43). I opublicerade långtidsstudier på mus och råttor med hudapplikation av TEA i aceton (konc. anges ej) har akantos och kronisk hudinflammation utan nekros

(mus, högdosgruppen) respektive inflammation och sår på applikationsstället (råtta) rapporterats (NTP, 1994 citerad i ref. 29; NTP, 1999 citerad i ref. 25).

TEA har även prövats på försöksdjur med avseende på eventuella allergi-framkallande effekter på huden. Vid prövning med TEA i marsvinstest (GPMT-metoden) påvisades inga sensibiliseringsreaktioner (0/20 djur) och TEA klassificerades som ett svagt (grad 1) allergen (7).

TEA har uppgivits som svagt ögonirriterande på kanin i flera studier (15, 21, 49). I en gammal studie uppgavs dock att utspädd TEA förorsakat relativt allvarlig skada på kaninöga, dvs. grad 5 av 10, 18-24 timmar efter applikationen (9).

### **Mutagenicitet**

TEA har prövats med avseende på mutagenicitet/genotoxicitet i ett flertal korttidstester med och utan metabolisk aktivering (25). Negativt resultat erhöles vid försök med olika bakteriestammar och jästsvamp vid användning av enbart TEA (*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, *E. coli* WP2, *E. coli* WP2try<sup>+</sup>, *E. coli* WP2uvrA, *B. subtilis* TK J5211uvrA<sup>-</sup>, *B. subtilis* H17 rec<sup>+</sup>/M45rec<sup>-</sup>, *S. cerevisiae* JD1). När TEA blandades med natriumnitrit visades mutagen effekt i testsystem med olika stammar av *B. subtilis* vid prövning utan metabolisk aktivering, medan negativt resultat erhöles då metaboliserande system tillsattes. TEA var vidare negativt i testsystem som mäter DNA-reparationssyntes (råttleverceller), systerkromatidutbyten (CHO-celler), kromosomavvikelser (råttleverceller, CHO-celler, eller CHL-celler) och celltransformation (embryonala hamsterceller) *in vitro* utan metabolisk aktivering. TEA inducerade inte heller systerkromatidutbyten eller kromosomavvikelser på CHO-celler vid tillsats av metaboliserande system. TEA har prövats i ringa utsträckning *in vivo*. Genmutationer inducerades inte vid administration av upp till 30 000 ppm (motsvarar 30 000 mg/kg) TEA som injektion eller peroralt till bananflugor ("sex-linked recessive lethal test"). Kromosomskada uttryckt som ökad frekvens mikrokärnor i röda blodkroppar rapporterades ej heller vid hudapplikation av TEA under 13 veckor på mus (25).

### **Carcinogenicitet**

IARC har konkluderat att det inte går att bedöma om TEA är carcinogent på försöksdjur eller hos människa (25). IARC:s övergripande värdering är att TEA inte kan klassificeras avseende humancarcinogenicitet (grupp 3). Slutsatserna baserar sig på nedanstående studier.

I en cancerstudie gavs möss pellets innehållande 0, 0,03 eller 0,3 % TEA under hela livstiden. Signifikant ( $p < 0,05$ ) ökning av lymfom hos hondjur (kontroll: 1/36; lågdosgrupp: 7/37; högdosgrupp: 9/36) rapporterades, medan ingen ökning kunde påvisas hos handjur (24). Uppgifter om lymfomincidens hos historiska kontroller saknas i arbetet, men Knaak *et al.* (29) uppger att lymfomincidensen hos kontrollerdjur i denna studie är extremt låg. Det är vidare oklart om sönderdelnings-

produkter bildats i samband med den upphettning av TEA som skedde vid pelletstillverkningen. I en annan musstudie gavs 0, 1 eller 2% (maximalt tolererbar dos) TEA i dricksvatten till djur av båda könen under 82 veckor och djuren avlivades direkt därefter. Ingen ökad tumörincidens rapporterades (30). Inte heller vid försök på råttor med tillförsel av TEA i dricksvatten under 2 år rapporterades signifikant ökning av tumörincidensen (33). I denna studie tillfördes 0, 1 eller 2% TEA under 2 år till handjur (motsvarar ca 525 och 1100 mg/kg bw/dag), medan dosen reducerades till hälften för hondjur från och med vecka 69 på grund av dosberoende ökning av mortaliteten (ca 910 och 1970 mg/kg bw/dag initialt; 455 och 985 mg/kg bw/dag därefter). En positiv trend ( $p < 0,05$ ) för neoplastiska noder/carcinom i levern hos handjur samt sarkom i livmoderslemhinnan och adenom i njurarna hos hondjur noterades vid statistisk bearbetning med åldersjustering. Incidensen i kontrollgruppen var emellertid lägre än hos historiska kontroller. Författarna konkluderade att TEA ej var carcinogen (29, 33).

I en carcinogenstudie med hudapplikation av TEA i aceton på mus (hanmus: 0, 200, 630, 2000 mg/kg bw; honmus: 0, 100, 300, 1000 mg/kg bw) 5 dagar/vecka under 103 veckor rapporterades tumörer i levern hos båda könen. Ingen tolkning av resultatet kan dock göras på grund av att djuren var infekterade med en bakterie som associerats med hepatit och i vissa fall ökad incidens levertumörer (17; NTP, 1999 citerad i ref. 25; NTP, 1994 citerad i ref. 29). Vid hudapplikation av TEA i aceton på råttor (hanråttor: 0, 32, 63, 125 mg/kg bw; honråttor: 0, 63, 125, 250 mg/kg bw) 5 dagar/vecka under 103 veckor uppgavs ingen signifikant ökad tumörincidens. Mer höggradig hyperplasi i njurarna (även adenom) hos handjur som doserats med TEA än hos kontroller, noterades emellertid (NTP, 1999 citerad i ref. 25; NTP, 1994 citerad i ref. 29). I en studie på s.k. transgena möss (Tg.AC) rapporterades ingen ökad incidens hudtumörer hos de behandlade djuren vid hudapplikation av TEA i aceton (3, 10 eller 30 mg/djur/applikation; motsvarar 120, 400 resp 1200 mg/kg bw) 5 dagar/vecka under 20 veckor (djuren avlivades 6 veckor efter avslutad exponering) (43).

Inga cancerstudier över personer exponerade enbart för TEA har påträffats. Flera epidemiologiska studier över arbetare exponerade för metallbearbetningsvätskor innehållande etanolaminer med eller utan natriumnitrit föreligger emellertid. En liten ökning av bl.a. cancer i magsäck, matstrupe och struphuvud har konstaterats i dessa studier, men eftersom det handlar om blandexponering går det knappast att dra slutsatser angående eventuell carcinogen effekt av TEA utifrån dessa data (25).

## **Reproduktionseffekter**

Vid injektion av 1,3-10,5  $\mu$ mol TEA i aceton i kycklingägg noterades en embryotoxisk effekt ( $ED_{50}$ : 2,6  $\mu$ mol/ägg), men däremot inte en signifikant teratogen effekt (3/110 missbildade vs. 1/100 i acetonkontrollägg) (31).

I opublicerade studier (citerade i ref. 25 och 29) rapporterades ingen påverkan på parning, fertilitet, tillväxt eller överlevnad hos avkomman vid upprepade hud-

applikation på råtta av 500 mg/kg bw/dag TEA i aceton eller påverkan på reproduktionen vid upprepad hudapplikation på mus av 2 g/kg bw/dag TEA. Ingen signifikant spermiepåverkan (motilitet, morfologi, antal) eller förändrad duration av estruscykel rapporterades heller i en annan opublicerad studie (NTP, 1999 citerad i ref. 25) vid hudapplikation av upp till 2 respektive 4 g/kg bw/dag TEA under 13 veckor på råtta och mus.

### **Dos-effekt/dos-respons samband**

Data saknas för bedömning av dos-effekt och dos-respons samband vid yrkesmässig exponering för TEA. Dos-effektsamband i djurförsök sammanfattas i tabell 2. Enligt kortfattade referat anger opublicerade data en påverkan av njurvikten efter inhalationsexponering vid doser som möjligen är lägre än dem som förekommer i tabell 2.

### **Slutsatser**

Såväl human- som djurdata saknas i stort sett angående hälsoeffekter av TEA vid inhalationsexponering. Två fall av astma, bedömda som yrkesrelaterade och förorsakade av TEA, har dock rapporterats.

Den kritiska effekten i djurstudier med upprepad peroral administration är njurpåverkan. Enstaka fall av allergiskt kontakteksem efter hudkontakt med TEA har rapporterats, men den allergiframkallande förmågan av TEA är sannolikt låg. Djurstudier visar att betydande hudupptag kan förekomma.

**Tabell 2.** Samband mellan exponering och effekt vid upprepad administration av TEA i några djurexperimentella studier.

Exponering	Djurslag	Effekt	Ref
2150 mg/kg bw/dag dermalt, 3 dagar/v, 13 v	mus	mild hudirritation, signifikant minskning ( $p<0,05$ ) i lymfocytantal hos handjur, signifikant minskning ( $p<0,05$ ) av alkaliska fosfataser i serum hos handjur	14
2 % i dricksvatten, 2 år (handjur: 1100 mg/kg bw/dag; hondjur: 1970 och senare 985 mg/kg bw/dag)	råtta	hondjur: ökad mortalitet, pyelonefrit och hydronefros båda könen: försämrad tillväxt, ökad njurvikt, kronisk nefropati, mineralisering av njurpapillerna och nodulär hyperplasi av bäckenets slemhinnor	29, 33
800 mg/kg bw/dag peroralt, 60 eller 120 dagar	råtta, marsvin	råtta: histopatologiska förändringar i njurar* och lever marsvin: histopatologiska förändringar i njurar och lever**	28
730 mg/kg bw/dag peroralt, 90 dagar	råtta	dödsfall, histopatologiska förändringar i lever, njurar, mjälte eller testiklar	42
1 % i dricksvatten, 2 år (handjur: 525 mg/kg bw/dag; hondjur: 910 och senare 455 mg/kg bw/dag)	råtta	hondjur: ökad mortalitet, pyelonefrit och hydronefros, kronisk nefropati båda könen: försämrad tillväxt, ökad njurvikt, mineralisering av njurpapillerna	29, 33
400 mg/kg bw/dag peroralt, 60 eller 120 dagar	råtta, marsvin	råtta: histopatologiska förändringar i njurar* och lever* marsvin: histopatologiska förändringar i njurar*	28
200 mg/kg bw/dag peroralt, 60 eller 120 dagar	råtta, marsvin	histopatologiska förändringar i njurar**	28
170 mg/kg bw/dag peroralt, 90 dagar	råtta	förändrade lever- eller njurviker	42

\*observerat redan vid 60 dagsdoser

\*\*observerat vid 120 dagsdoser

## Referenser

1. Alomar A, Conde-Salazar L, Romaguera C. Occupational dermatoses from cutting oils. *Contact Dermatitis* 1985;12:129-138.
2. Angelini G, Meneghini CL. Dermatitis in engineers due to synthetic coolants. *Contact Dermatitis* 1977;3:219-220.
3. Angelini G, Rantuccio F, Meneghini CL. Contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1975;1:81-87.
4. Angelini G, Vena GA, Meneghini CL. Allergic contact dermatitis to some medicaments. *Contact Dermatitis* 1985;12:263-269.
5. Batten TL, Wakeel RA, Douglas WS, Evans C, White MI, Moody R, Ormerod AD. Contact dermatitis from the old formula E45 cream. *Contact Dermatitis* 1994;30:159-161.

6. Blum A, Lischka G. Allergic contact dermatitis from mono-, di- and triethanolamine. *Contact Dermatitis* 1997;36:166.
7. Boman A, Wahlberg JE, Fregert S. Sensitizing potential of triethanolamine studied with the guinea pig maximization test method. *Dermatosen* 1993;41:58-59.
8. Calas E, Castelain PY, Piriou A. Épidémiologie des dermatoses de contact a Marseille [Epidemiology of contact dermatitis in Marseilles]. *Ann Dermatol Venereol* 1978;105:345-347. (På franska. Engelskt abstrakt)
9. Carpenter CP, Smyth HF. Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 1946;29:1363-1372.
10. Castelain MPY. Eczéma généralisé diffus par sensibilisation à la triéthanolamine. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1967;74:562. (På franska)
11. Chu CY, Sun CC. Allergic contact dermatitis from triethanolamine in a sunscreen. *Contact Dermatitis* 2001;44:41-42.
12. Conde-Salazar L, Guimaraens D, Romero LV, Harto A, Gonzalez M. Occupational dermatitis from glass fiber. *Contact Dermatitis* 1985;13:195-196.
13. Curtis GH, Netherton EW. Cutaneous hypersensitivity to triethanolamine. *Arch Dermatol* 1940;41:729-731.
14. DePass LR, Fowler EH, Leung HW. Subchronic dermal toxicity study of triethanolamine in C3H/HeJ mice. *Food Chem Toxicol* 1995;33:675-680.
15. Dutertre-Catella H, Lich NP, Huyen VN, Truhaut R. Etude comparative de l'agressivité cutanée et oculaire des éthanolamines (mono, di, tri et poly) [Comparative study of skin and eye irritation by ethanolamines (mono, di, tri and poly)]. *Arch Mal Prof* 1982;43:455-460. (På franska. Engelskt abstrakt).
16. Fisher AA, Pascher F, Kanof NB. Allergic contact dermatitis due to ingredients of vehicles. *Arch Derm* 1971;104:286-290.
17. Fox JG, MacGregor JA, Shen Z, Li X, Lewis R, Dangler CA. Comparison of methods of identifying *Helicobacter hepaticus* in B6C3F<sub>1</sub> mice used in a carcinogenesis bioassay. *J Clin Microbiol* 1998;36:1382-1387.
18. Fräki JE, Peltonen L, Hopsu-Havu VK. Allergy to various components of topical preparations in stasis dermatitis and leg ulcer. *Contact Dermatitis* 1979;5:97-100.
19. Gillner M, Loeper I. Health effects of selected chemicals. Triethanolamine. *Nord* 1993;29:235-260.
20. Goossens A, Beck MH, Haneke E, McFadden JP, Nolting S, Durupt G, Ries G. Adverse cutaneous reactions to cosmetic allergens. *Contact Dermatitis* 1999;40:112-113.
21. Griffith JF, Nixon GA, Bruce RD, Reer PJ, Bannan EA. Dose-response studies with chemical irritants in the albino rabbit eye as a basis for selecting optimum testing conditions for predicting hazard to the human eye. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;55:501-513.
22. Hamilton TK, Zug KA. Triethanolamine allergy inadvertently discovered from a fluorescent marking pen. *Am J Contact Derm* 1996;7:164-165.
23. Herman JJ. Intractable sneezing due to IgE-mediated triethanolamine sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:339-344.
24. Hoshino H, Tanooka H. Carcinogenicity of triethanolamine in mice and its mutagenicity after reaction with sodium nitrite in bacteria. *Cancer Res* 1978;38:3918-3921.
25. IARC. Some industrial chemicals. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2000;77:381-401.
26. Jones SK, Kennedy CTC. Contact dermatitis from triethanolamine in E45 cream. *Contact Dermatitis* 1988;19:230.
27. Järholm B. *Kriteriedokument för gränsvärden. Aminer*. Arbete och Hälsa 1982;30:1-33. Arbetarskyddsverket, Solna.

28. Kindsvatter VH. Acute and chronic toxicity of triethanolamine. *J Ind Hyg Toxicol* 1940;22:206-212.
29. Knaak JB, Leung HW, Stott WT, Busch J, Bilsky J. Toxicology of mono-, di-, and triethanolamine. *Rev Environ Contam Toxicol* 1997;149:1-86.
30. Konishi Y, Denda A, Uchida K, Emi Y, Ura H, Yokose Y, Shiraiwa K, Tsutsumi M. Chronic toxicity carcinogenicity studies of triethanolamine in B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1992;18:25-29.
31. Korhonen A, Hemminki K, Vainio H. Embryotoxicity of sixteen industrial amines to the chicken embryo. *J Appl Toxicol* 1983;3:112-117.
32. Lindemayr H, Drobil M. Unterschenkelektzem und Kontaktallergie [Eczema of the lower leg and contact allergy]. *Der Hautarzt* 1985;36:227-231. (På tyska. Engelskt abstrakt)
33. Maekawa A, Onodera H, Tanigawa H, Furuta K, Kanno J, Matsuoka C, Ogiu T, Hayashi Y. Lack of carcinogenicity of triethanolamine in F344 rats. *J Toxicol Environm Health* 1986;19:345-357.
34. Meneghini CL, Angelini G. Behaviour of contact allergy and new sensitivities on subsequent patch tests. *Contact Dermatitis* 1977;3:138-142.
35. Meneghini CL, Rantuccio F, Lomuto M. Additives, vehicles and active drugs of topical medicaments as causes of delayed-type allergic dermatitis. *Dermatologica* 1971;143:137-147.
36. Müller-Decker K, Heinzelmann T, Fürstenberger G, Kecskes A, Lehmann WD, Marks F. Arachidonic acid metabolism in primary irritant dermatitis produced by patch testing of human skin with surfactants. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;153:59-67.
37. Niklasson B, Björkner B, Sundberg K. Contact allergy to a fatty acid ester component of cutting fluids. *Contact Dermatitis* 1993;28:265-267.
38. Samsoen M, Jelen G. Allergy to Daktarin gel. *Contact Dermatitis* 1977;3:351-352.
39. Savonius B, Keskinen H, Tuppurainen M, Kanerva L. Occupational asthma caused by ethanalamines. *Allergy* 1994;49:877-881.
40. Scheuer B. Kontaktallergie durch Triäthanolamin [Contact allergy caused by triethanolamine]. *Der Hautarzt* 1983;34:126-129. (På tyska. Engelskt abstrakt)
41. Schnuch A, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Enders F, Frosch PJ, Fuchs T, Geier J, Henseler T, Müller S, Peters KP, Schulze-Dirks A, Sary A, Uter W, Zimmermann J. Epikutantestung mit der Salbengrundlagenreihe. Ergebnisse des "Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) [Epicutaneous patch testing with an emulsifier, additive and vehicle series. Results of the Information Network of Dermatological Clinics (IVDK)]. *Dermatosen* 1993;41:176-183. (På tyska. Engelskt abstrakt)
42. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data: list IV. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1951;4:119-122.
43. Spalding JW, French JE, Stasiewicz S, Furedi-Machacek M, Conner F, Tice RR, Tennant RW. Responses of transgenic mouse lines p53<sup>+/+</sup> and Tg.AC to agents tested in conventional carcinogenicity bioassays. *Toxicol Sci* 2000;53:213-223.
44. Stott WT, Waechter JM, Rick DL, Mendrala AL. Absorption, distribution, metabolism and excretion of intravenously and dermally administered triethanolamine in mice. *Food Chem Toxicol* 2000;38:1043-1051.
45. Suurmond D. Patch test reactions to phenergan cream, promethazine and triethanolamine. *Dermatologica* 1966;133:503-506.
46. Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. *Underlag för hygieniska gränsvärden*. 4. Några alifatiska aminer. *Arbete och Hälsa* 1983;35:16-28. Arbetarskyddsverket, Solna.
47. Tosti A, Guerra L, Morelli R, Bardazzi F. Prevalence and sources of sensitization to emulsifiers: a clinical study. *Contact Dermatitis* 1990;23:68-72.



48. Uter W, Schaller S, Bahmer FA, Brasch J, Diepgen TL, Enders F, Frosch PJ, Fuchs T, Henseler T, Müller S, Peters KP, Przybilla B, Schaller J, Schnuch A, Schulze-Dirks A, Stary A. Contact allergy in metal workers. *Dermatosen* 1993;41:220-227.
49. Weil CS, Scala RA. Study of intra- and interlaboratory variability in the results of rabbit eye and skin irritation tests. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;19:276-360.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Dieselavgaser

**2002-12-04**

Underlaget omfattar en genomgång av framför allt humanstudier av riskerna med yrkesmässig exponering för dieselavgaser. Dieselavgaser förekommer också i den allmänna miljön tillsammans med en komplex blandning av andra luftföroreningar från olika källor (t.ex. förbränningsavgaser från uppvärmning, långväga transporterade partiklar och gaser och uppvirvlat damm). Det finns ett flertal studier om hälsoeffekter orsakade av luftföroreningar i den allmänna miljön. Sådana studier behandlas inte i detta dokument mer än mycket översiktligt eftersom dieselavgaser endast utgör en del av en komplex föroreningsituation i den allmänna miljön.

Dieselavgaser är mycket komplexa blandningar av olika ämnen där vissa, fr.a. kvävedioxid och elementärt kol, har använts som markörer för dieselavgasexponering. I underlaget har vi särskilt försökt beakta i vilken grad hälsoeffekter kan associeras med olika markörer. Underlaget baseras på en översikt publicerad 1993 (4) och genomgång av litteraturen därefter. I flera fall hänvisas i första hand till kunskapssammanställningar som bedömts behandla den relevanta litteraturen.

### **Fysikaliska och kemiska egenskaper**

Dieselavgaser produceras vid förbränning av dieselolja, vilket ger en komplex blandning av föreningar som innehåller både gaser och partikelfraktioner. Sammansättningen varierar beroende på många faktorer såsom bränsle, motortyp och motorinställning, körförhållanden, belastning och eventuella avgasreningsmetoder. Gasfasen inkluderar bl.a. koldioxid, kolmonoxid, kväveoxider, svaveloxider, aldehyder och kolväten (såväl lättflyktiga kolväten som metan, etylen etc. och tyngre polyaromatiska kolväten (PAH)). Såväl innehåll i några typer av dieselbränslen som exempel på variation i sammansättningen av dieselavgaser för olika dieselbränslen finns tabellerat i Beijs (4).

När det gäller bränslets påverkan på dieselavgasernas sammansättning har såväl densitet som flyktighet betydelse. Effekterna på avgaserna av den kemiska sammansättningen m.a.p. aromatiska och polyaromatiska kolväten och svavel har studerats i ett stort antal undersökningar. Svavlets betydelse för partikelbildning har lett till införandet av dieselbränsle med lågt svavelinnehåll, s.k. miljöklass (MK) 1-diesel. Även aromatinnehållet i dieselbränsle bidrar starkt till bildande av partiklar. I Sverige används idag nästan uteslutande MK1-diesel. År 2001 var 98%

av totalt såld diesel MK1 och bara 2% MK3. Detta kan jämföras med 1993, då bara 20% av all såld diesel var MK1, 57% MK2 och 23% MK3 (56). Några av kraven på de olika miljöklasserna finns i tabell 1.

Avgasemissioner påverkas starkt av motortypen. Tillverkare av fordon ska enligt bestämmelser i många länder testa minst ett fordon av varje motor- och modelltyp m.a.p. emissioner. De reglerade emissionerna i dieselavgaser är vanligen kväveoxider (NO<sub>x</sub>), kolmonoxid (CO), totalkolväten (THC) och partiklar. Testerna sker enligt olika körcykler, som i sig påverkar emissionsnivåerna. Olika cykler har använts i olika länder och för olika tillämpningsområden, vilket gör det svårt att jämföra data från olika studier. Bristande kunskap råder när det gäller emissioner från fordon som varit i bruk under längre tid. De fordon som testas är heller inte alltid representativa. T.ex. kan nämnas att ca 1/3 av de tunga fordon som testas i USA är transitbussar, medan dessa bara motsvarar ca 5% av den totala andelen tunga fordon 1998 (63).

Yanowitz *et al.* (63) har sammanställt data över hur emissioner som uppmätts från dieselfordon i fordonstester ändrats över tiden (1976-1998). För partiklar (PM), kolmonoxid och kolväten ses tydlig minskning, medan nivåerna för NO<sub>x</sub> inte visat signifikant minskning. Författarna påpekar även att vissa tillverkare optimerar motorerna för att ge låga emissioner just under testförhållandena. Det kan innebära högre emissioner under verklig användning av motorerna än vad som vore fallet om motorinställningen anpassades för verkliga förhållanden.

Partikelemissionerna kan reduceras kraftigt (åtminstone i termer av totalmassa) genom olika avgasreningsmetoder, varav katalytisk avgasrening och olika typer av partikelfilter är vanligast. Ett generellt problem när det gäller motorinställningar, bränslemodifieringar och olika tekniska åtgärder som görs för att minska partikelutsläpp från dieselemmissioner är att de många gånger ökar utsläppen av NO<sub>x</sub> och vice versa.

**Tabell 1.** Krav för miljöklassad dieselbrännolja (avser kemiskt innehåll) (56).

Komponenter	Enhet	MK1	MK2	MK3
Aromatiska kolväten (högst volymhalt)	%	5	20	-
PAH (högst volymhalt)	%	ej mätbar	0,1	-
PAH (högst masshalt)	%	-	-	11
Svavel	mg/kg	10	50	350

## Markörer och deras mätning

### *Partiklar*

Partiklar som kan inandas är normalt  $<10 \mu\text{m}$  i diameter. Dessa partiklar, som betecknas  $\text{PM}_{10}$ , kan indelas i tre storlekskategorier:

1. Ultrafina partiklar ( $<0,1 \mu\text{m}$ ). Bildas vid förbränning i t.ex. dieselmotorer och från gasformiga kemiska ämnen.
2. Partiklar  $0,1-2,5 \mu\text{m}$ . Bildas genom sammanslagning av ultrafina partiklar och genom adsorption av gasformigt material på befintliga partiklar. Dessa partiklar kan hålla sig svävande i luften lång tid.
3. Stora partiklar ( $>2,5 \mu\text{m}$ ). Omfattar bl.a. uppvirvlat damm och jord. I förhållande till antalet står dessa för en stor del av den totala  $\text{PM}_{10}$ -massan.

Kategori 1 och 2 betecknas även  $\text{PM}_{2,5}$ .

Ultrafina partiklar med diametern  $5-50 \text{ nm}$  svarar för majoriteten ( $50-90\%$ ) av antalet partiklar i dieselavgaser, men bara  $1-20\%$  av den totala massan av dieselpartiklar (16). Små partiklar slår sig dock ofta samman och bildar något större partiklar, vilket gör att storleksfördelningen kan variera beroende på när provet tas (direkt i avgasröret eller när partiklarna funnits i luften några minuter). Detta medför att storleksfördelningen hos partiklarna i dieselavgaser kan variera något beroende på miljön.

Ett problem som kommit alltmer i fokus när det gäller mätning av partikelutsläpp från dieselmotorer är svårigheten att särskilja dieselpartiklar från andra partiklar.

Många publikationer från de senaste åren redovisar studier av elementärt kol (EC) som ett mått på partikelemissioner från dieselfordon och därmed som markör för dieselavgaser. Andra metoder som använts för bestämning av partiklar från dieselavgaser är framför allt gravimetriska (för bestämning av massan av submikrometerpartiklar respektive respirabelt förbrännbart damm (respirable combustible dust, RCD)). I gruvor i USA har man framför allt mätt dieselpartiklar som DPM, diesel particulate matter, genom provtagning med storleksavskiljning och analys med gravimetriska metoder, medan man i Kanada framför allt mäter partiklar som RCD. För båda dessa metoder har man dock problem med interferenser av partiklar från annan förbränning, och känsligheten är inte tillräcklig för t.ex. personlig exponeringsmätning annat än vid höga koncentrationer.

Vid bestämning av elementärt kol samlas partiklar från dieselavgaser på kvartsfiler och analysen sker sedan genom en tvåstegsprocess där organiskt kol (OC) först avlägsnas och mängden elementärt kol därefter bestäms (40).

EC-metoden uppges till skillnad från andra metoder som används för partiklar, vara specifik för dieselavgaser. Dock kan andelen elementärt kol i dieselpartiklarna variera, vilket kan innebära svårigheter att direkt extrapolera EC-mängden som mått på den totala massan av partiklar mindre än  $1 \mu\text{m}$  (40). Studier har visat att tobaksrök är försumbar som interferens (5, 64). Sporer, pollen och andra partiklar från växter uppges heller inte interferera (5). I kolgruvor finns

dock risk för interferenser från det kol som bryts, även om Birch och Cary (5) hävdar att EC-metoden kan användas även i sådan miljö, förutsatt att en lämplig impaktor används vid provtagningen. En interlaboratoriejämförelse, där 10 laboratorier analyserade EC, fann en poolad relativ standardavvikelse på 52,3% (5)

### *NO<sub>x</sub>*

Traditionellt har framför allt NO<sub>x</sub> använts som markör för dieselavgaser. NO<sub>x</sub> mäts ofta i form av NO<sub>2</sub>, men emitteras primärt fr.a. som NO. Beroende på den oxidativa miljön oxideras NO till NO<sub>2</sub>, och i miljöer som ex. gruvor och bussgarage där emissionerna ligger kvar och utsätts för bl.a. ozon i luften torde stor del av den totala mängden NO<sub>x</sub> föreligga som NO<sub>2</sub>. I andra miljöer, som t.ex. tunnlar för fordonstrafik där merparten av emissionerna i luften är nyligen utsläppta, föreligger NO<sub>x</sub> i hög utsträckning som NO (18).

Vissa jämförande studier av koncentrationen i luften av EC, RCD och NO<sub>x</sub> (eller NO<sub>2</sub>) i olika dieselexponerade miljöer har publicerats. Studierna visar en korrelation mellan EC och RCD, även om förhållandena mellan EC och RCD kan variera (RCD ca 10-50 ggr högre än EC). Sambandet mellan halterna av kväveoxider och EC eller RCD har varit svagt i dessa studier (61), vilket gör att man inte kan översätta en halt mätt som EC till NO<sub>x</sub> eller vice versa. I vissa studier rapporteras dock flera markörer samtidigt.

Det finns intresse för att karaktärisera polyaromatiska kolväten (PAH) associerade till partiklar i dieselavgaser, eftersom försök med biologiska tester visat effekter av dessa (55, 62). Vid mätningar i yttre miljön finns även intresse att utnyttja mönster av olika PAH för att särskilja emissionskällor som t.ex. dieselavgaser och förbränning av biobränslen.

## **Förekomst och exponering**

Under 2001 producerade/sålde raffinaderierna i Sverige 3 556 000 m<sup>3</sup> dieselbränsle. Detta är en ökning med 19% jämfört med 1992. Motsvarande siffror för andra nordiska länder var under 2001 för Danmark 3015 000 m<sup>3</sup>, en ökning med 37% jämfört med 1992, för Norge 3642 000 m<sup>3</sup>, vilket är mer än en fördubbling från 1992, och för Finland 2159 000 m<sup>3</sup>, en ökning med 48% sedan 1993.

Resultat från mätningar av olika dieselavgaskomponenter och -markörer har rapporterats för bl.a. järnvägsarbetare, fordonsmekaniker, gaffeltrucksförare, gruvarbetare, arbetare på ro-ro-fartyg, i bussgarage, inom bilprovning, vid tunnelreparationer. De högsta halterna rapporteras från gruvor som använder dieseldriven utrustning, tabell 2.

Intresset för partiklar som markör för dieselexponering avspeglar sig tydligt i litteraturen som gäller exponeringsdata för dieselavgaser under den senaste tioårsperioden. Flertalet publikationer redovisar enbart olika former av partikel-mätningar. Några av dessa studier, publicerade de senaste sex åren, sammanfattas i tabell 2.

**Tabell 2.** Några arbetsplatser med uppmätt dieselexponering.

Arbetsplats/ yrke	Land	Uppmätt komponent	Koncentration (range)	Ref.
Ambulansdepå	USA	Resp. damm EC	118 (70-180) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 33 (18-42) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	19
Ro-ro-fartyg	USA	Resp. damm EC	198 (32-920) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 37 (7-111) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	19
Järnvägsarbetare	USA	Resp. damm EC	190 (32-902) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 17 (7-50) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	19
	Kanada	EC	7 (2-14) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	61
Bussgarage	USA	Resp. damm EC	224 (70-980) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 31 (7-217) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	19
Brandmän	USA	EC	20-79 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	5
Brandstationsanställda	USA	EC	4-52 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	5
Flygplatspersonal	USA	EC	7-15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	5
Anställda inom allmän transport	USA	EC	15-98 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	5
Bilprovning	USA	Resp. damm EC	149 (90-220) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 11 (7-31) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	19
Truckförare	USA	Resp. damm EC	369 (79-1356) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 66 (7-403) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	19
Tunnelgrävare	Norge	Totaldamm Resp. damm EC NO <sub>2</sub>	5,5 (0,2-56) $\text{mg}/\text{m}^3$ 1,7 (0,03-9,3) $\text{mg}/\text{m}^3$ 220 (63-580) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 1,5 (0,06-5,5) $\text{mg}/\text{m}^3$	1
Gruvarbetare i kolgruvor, dieselfordon utan avgasrening	USA	DPM	Gruva A 0,85 $\text{mg}/\text{m}^3$ Gruva B 2,1 $\text{mg}/\text{m}^3$ Gruva C 1,3 $\text{mg}/\text{m}^3$	21
Gruvarbetare i kolgruvor, dieselfordon med avgasrening	USA	DPM	Gruva A 0,2 $\text{mg}/\text{m}^3$ Gruva B 1,2 $\text{mg}/\text{m}^3$ Gruva C 0,1 $\text{mg}/\text{m}^3$ Gruva D 0,1 $\text{mg}/\text{m}^3$	21
Gruvarbetare i kolgruvor, ev. avgasrening okänd	Australien	DPM	0,01-0,64 $\text{mg}/\text{m}^3$	44
Gruvarbetare, ej kolgruvor, ev. avgasrening okänd	USA	DPM	Saltgruva 0,4-0,7 $\text{mg}/\text{m}^3$ Bly/zinkgruva 0,3-1,1 $\text{mg}/\text{m}^3$ Kalkstensgruva 0,3 $\text{mg}/\text{m}^3$ Kalisaltgruva 0,6-1,6 $\text{mg}/\text{m}^3$	21
	USA	DPM EC	Kalisaltgruva 0,1-1,0 $\text{mg}/\text{m}^3$ Kalisaltgruva 190 (17-606) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	57
	Tyskland	Resp. damm	Pottaska 0,038-1,28 $\text{mg}/\text{m}^3$	59
Järnmalmgruva, dieselfordon med avgasrening	Sverige	EC	29 (5-81) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	31

Den yrkesmässiga exponeringen bör ställas i relation till allmänbefolkningens exponering. EPA i USA har skattat den genomsnittliga exponeringen för dieselpartiklar (mätt som DPM) till  $0,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  för hela befolkningen,  $0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  på landsbygden och  $0,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  i städerna (siffrorna avser 1996) (16). I EPA-dokumentet refereras även flera studier där elementärt kol mätts. På motorvägar i USA har halter upp till  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$  uppmätts. I en studie av EC-halten i holländska skolor rapporterades halter på  $1,1\text{-}6,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $n=23$ ) i skolor vid motorvägar och i skolor över 400 m från motorvägar var halterna  $0,8\text{-}2,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $n=8$ ). Kinney *et al.* (30) gjorde personburna mätningar av EC-halten på trottoarer i Harlem och erhöll halter på  $1,5\text{-}6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Zaebst *et al.* (64) mätte elementärt kol i bl.a. stadsmiljö i USA. På motorvägar var den genomsnittliga halten  $2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $n=21$ ) och i bostadsområden  $1,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $n=23$ ).

### Upptag Biotransformation Utsöndring

Dieselavgaser är komplex blandning av gaser och partiklar. För t.ex. kvävedioxid har upptaget beräknats till 80-90% (33). I ett försök på friska personer fann man att 23% av partiklarna från dieselavgaser deponerades i lungan, men det finns anledning att tro att det finns stora skillnader i deponeringshastighet (4). Även frisättningen av ämnen bundna till partiklarna i lungan torde ha stora variationer beroende på ämne och var partikeln deponerats. Framför allt har Benso-a-pyren (BaP) studerats. Teoretiska beräkningar indikerar att retentionen av BaP skulle kunna vara längre i bronkerna än i mer perifera delar av lungan (4). I djurförsök har man funnit en snabb fas (<1 timme) och en långsam fas (18 dagar) i försvinnande av lungdeponerat BaP. Metabolismen av BaP är väl studerad (35).

BaP biotransformering och utsöndring har studerats för dieselavgaser i djurförsök. Humanstudier av ickerökande personer som arbetar i garage och underhållsverkstäder har kunnat visa ökad utsöndring av 1-hydroxypyren i urin och en ökad mängd DNA-addukter (totalmängd respektive aromatiska) jämfört med kontroller (24, 26, 37). Problemet med dessa studier är att avgöra i vilken grad utsöndringen av 1-hydroxypyren också är beroende av hudupptag, t.ex. via mineraloljeprodukter. Personer som utsätts för dieselavgaser t.ex. vid arbete i garage kan ofta förväntas hantera smörjolja m.m., innehållande PAH.

### Toxiska effekter

De toxiska effekter av dieselavgaser som framför allt har diskuterats är risken för påverkan på lungor och luftvägar, vilket skulle leda till såväl akuta som kroniska effekter liksom ökad risk för maligna sjukdomar. Det är ej klarlagt vilken eller vilka faktorer i dieselavgaser som ger toxiska effekter men partiklar eller  $\text{NO}_2$  används ofta som markörer. Dieselavgaser utgör en icke obetydlig andel av luftföroreningarna i tätorter. Studier från flera håll i världen, bl.a. Sverige, har påvisat att variation i halten luftburna partiklar i tätortsmiljö påverkar såväl sjukligheten hos astmatiker med ökad symptomförekomst m.m., liksom att det

finns samband mellan variation i halten av luftföroreningar och variationer i dödlighet (16). Dödligheten har också varit ökad i hjärtsjukdomar. Andra studier har kunnat påvisa att hjärtrytmen påverkas av sådana luftföroreningar hos svårt hjärtsjuka patienter. Vidare har vissa studier kunnat påvisa samband mellan luftföroreningar och inflammatoriska markörer, t.ex. akutfas proteiner och fibrinogen. Eftersom det tidigare är känt att personer som har högre halt av sådana markörer har en ökad risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar är en hypotes att vissa hälsoeffekter av luftföroreningar orsakas via en inflammation. Studier från USA har också kunna finna ett samband mellan genomsnittshalten av luftföroreningar i tätorter och dödlighet och cancerförekomst (16). Dessa studier har ofta använt halten av partiklar (t.ex.  $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$ , för definition se ovan ”markörer och deras mätning”) eller kvävedioxid som exponeringsindikator. Eftersom såväl partiklar som kvävedioxid också kommer från andra källor än dieselavgaser, går det inte att bedöma i vilken grad dieselavgaser orsakat dessa hälsoeffekter. Därför beskrivs nedan studier som specifikt försökt tillskriva dieselavgaser olika hälsoeffekter.

### *Kontrollerade humana exponeringsstudier*

#### Effekter av dieselavgaser

Experimentella exponeringsstudier har genomförts för att studera de cellulära och biokemiska effekterna i luftvägarna efter kortvarig exponering för dieselavgaser. Detta har gjorts möjligt genom väl validerad exponeringsutrustning där man kunnat visa att dieselpartiklar och lösliga komponenter är oförändrade jämfört med nivåer vid avgasröret (47).

En studie har påvisat symptom från ögon och näsa samt ökat luftvägsmotstånd vid exponering för dieselavgaser under 1 timme vid en partikelkoncentration av  $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $PM_{10}$ ) och en  $\text{NO}_2$ -koncentration på  $2,9 \text{ mg}/\text{m}^3$  (46).

Vidare har flera studier med bronkoalveolärt lavage (BAL) och analys av vävnadsprover från luftvägarna genomförts. Efter en timmes exponering för dieselavgaser med partikelkoncentrationen  $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $PM_{10}$ ) och  $\text{NO}_2$ -koncentrationen  $2,9 \text{ mg}/\text{m}^3$  har ett ökat antal neutrofila granulocyter påvisats i BAL hos friska, 6-24 timmar efter avslutad exponering (45, 48, 49). Vidare har minskad fagocytosförmåga hos alveolarmakrofager noterats (45, 48). I vävnadsprover från luftvägsslemhinnan från friska individer fanns sex timmar efter diesel-exponering ( $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ;  $PM_{10}$ ) tydliga inflammatoriska förändringar med ökning av halten adhesionsmolekyler, inflammatoriska celler och cytokiner (49, 50). Vidare noterades systemiska effekter såsom ökat antal neutrofila granulocyter och trombocyter i perifert blod.

I senare studier har både friska och individer med lindrig astma exponerats för en lägre koncentration dieselavgaser ( $PM_{10}$   $108 \mu\text{g}/\text{m}^3$  och  $\text{NO}_2$   $0,36 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) under två timmar. Hos friska påvisades betydligt mindre förändringar med endast ökning av antalet neutrofila granulocyter, medan det enda signifikanta fyndet hos astmatiker var en ökning i epitelet av IL-10, en cytokin relaterad till bl.a. bronkiell reaktivitet (25).



Ett kardinaltecken vid astma är att luftrören synnerligen lätt reagerar med sammandragning efter inandning av irriterande. Det krävs mycket lägre doser att utlösa detta hos astmatiker än för friska. Detta benämns ökad bronkiell reaktivitet och är centralt vid astmasjukdom. I en nyligen publicerad studie utvecklade de studerade astmatikerna ökad bronkiell reaktivitet 24 timmar efter exponering för dieselavgaser med  $PM_{10}$   $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$  under en timme (41). Astmatikerna hade en måttligt svår astma som krävde behandling med inhalationssteroider (800-1200  $\mu\text{g}/\text{dygn}$ ). Dessa fynd av ökad bronkiell reaktivitet kan sålunda utgöra en viktig koppling till epidemiologiska data som visat att en ökning av partikulära luftföroreningar i den allmänna miljön har lett till en försämring av astma hos redan astmasjuka.

I en studie av individer med mild allergisk astma exponerades de under 30 minuter för avgaser i en vägtunnel. Eftersom exponeringen kom från trafik förekom också andra föroreningar som damm från väg- och däckslitage. Några försök att närmare kvantifiera olika källor till partiklar gjordes ej. Koncentrationen av  $NO_2$  var i genomsnitt  $313 \mu\text{g}/\text{m}^3$  och  $PM_{10}$  och  $PM_{2,5}$  nivåerna var 170 respektive  $95 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Fyra timmar efter avslutad exponering gjordes en allergenprovokation med en låg dos inhalerat allergen (björkpollen). Individer exponerade för tunnelkoncentrationer av  $NO_2$  på  $\geq 300 \mu\text{g}/\text{m}^3$  utvecklade såväl signifikant ökad tidigreaktion efter allergenexponering (mätt som ökat luftvägsmotstånd) som senreaktion med sänkt  $FEV_1$  3-10 timmar efter allergeninhalation. Vidare hade individer som exponerats för  $PM_{2,5}$  i koncentrationen  $>100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  lätt ökad tidigreaktion jämfört med kontroller (58). Denna studie visar således att exponering för avgaser och damm från trafik i omgivningsrelevanta koncentrationer signifikant förstärker den astmatiska reaktionen efter allergeninhalation.

#### Effekter av $NO_2$

Ett flertal studier har genomförts med experimentell kammarexponering för enbart  $NO_2$  i koncentrationer från 1,1-9  $\text{mg}/\text{m}^3$  med mätning av inflammationsmarkörer i BAL och slemhinnebiopsier (7, 8, 22, 23, 51, 52, 53, 54). Den största exponeringsdosen totalt var  $3,6 \text{ mg}/\text{m}^3$  i 4 timmar under 4 på varandra följande dagar (8). Det är intressant att notera att det inte alls framkom motsvarande inflammationsförändringar i luftrören som av dieselavgaser, även efter en mångdubbelt högre exponeringsdos för  $NO_2$ . Det har därför antagits att  $NO_2$  spelar en underordnad roll i inflammationsutveckling efter dieselexponering.

#### Effekter av dieselpartiklar

En rad studier är genomförda för att utvärdera de potentiellt allergena effekterna av dieselpartiklar. Dieselpartiklar, 0,30 mg, deponerades i näsan på friska försökspersoner och ökade nivåer av IgE och IgE-secernerande celler noterades 1-4 dygn efter deponering. Denna dos bedömdes vara ekvivalent med den dos som erhålles genom att under ett dygn andas utomhusluft i Los Angeles, USA (14). Produktionen av mRNA för bl.a. IgE-produktionsstimulerande cytokiner ökade i celler

från näslavage (nässköljvätska) efter deponering av 0,15 mg dieselpartiklar i näsan hos friska individer (12). Detta kan bidra till ökad lokal IgE-produktion. Vidare har dieselpartiklars roll som adjuvans till allergen undersökts. Allergen i kombination med dieselpartiklar ökade signifikant mRNA-uttrycket för TH<sub>2</sub>-cytokiner och hämmade bildningen av interferon- $\gamma$  samt ökade antigen-specifik IgE-produktion (13). Dessa data tyder på att dieselpartiklar kan öka B-cells-differentiering och höja IgE-produktionen. Dieselpartiklar har även visat sig kunna förstärka sensibilisering (allergiutveckling) mot allergen, som man ej tidigare exponerats för. Vid sensibilisering med antigen från mollusken keyhole limpet tillsammans med dieselpartiklar eller placebo, gav dieselpartiklarna betydligt starkare sensibilisering och allergireaktion i näsan (15). Allergenet deponerades på näslemhinnan hos friska tidigare ej sensibiliserade individer med eller utan samtidig exponering för dieselpartiklar.

#### *Djurstudier*

Sammanfattningsvis är data från djurstudier svåra att extrapolera till människa beroende på att mycket högre doser av dieselavgaser använts i djurstudier. Långtidsstudier av råttor har visat tecken på lokal inflammation, epitelproliferation, fibros och emfysemutveckling vid partikelkoncentrationer av 1000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  under sex månader (29). Hos katter exponerade för dieselpartiklar (6000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) under mer än ett år fann man inga lungförändringar. Däremot noterades vid ökande koncentrationer av partiklar (6340-11700  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) och NO<sub>2</sub> (4,9-5,2  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) morfologiska förändringar i form av peribronkiell fibros samt ökat antal inflammatoriska celler och fibroblaster tydande på pro-fibrotisk effekt av långtids-exponering för dieselavgaser (27). En jämförande studie mellan Cynomolgusapor och råttor exponerade för 2000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  dieselpartiklar under två år visade att aporna retinerade fler partiklar men hade till skillnad från råttorna inga tecken inflammation eller fibros (38, 39).

#### *In vitro studier*

Cellförsök har genomförts med transformerade humana cellinjer från bronkial-epitel, med resultat som i huvudsak bekräftar resultaten från *in vivo* studierna. Ökad syntes och frisättning av inflammationsgenererande cytokiner såsom IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, samt ökad frisättning av adhesionsmolekylen s-ICAM-1, har rapporterats (2, 9, 11). Celler från astmatiker har rapporterats vara känsligare för lägre koncentrationer av partiklar från dieselavgaser än celler från friska personer, vad gäller produktion av IL-8, GM-CSF och sICAM-1 (3). Det har även noterats att hög dos DEP i cellförsök *in vitro* dämpade produktionen av cytokinerna IL-8 och RANTES i celler från astmatiker (3). Humana epitelceller har visat sig kunna producera cytokiner som är relevanta för allergireaktioner och allergiutveckling efter exponering för DEP (43), i likhet med fynden från experimentell instillation av DEP i näsan som angivits ovan (12, 13, 14). Vidare har isolerade humana B-celler visat sig kunna öka sin produktion av IgE efter exponering för partiklar från dieselavgaser (60).

## Mutagenicitet Carcinogenicitet

### *Mutagenicitet*

I dieselavgaser finns många ämnen, däribland flera med känd mutagen påverkan, t.ex. olika PAH och nitro-PAH. Många mutagenicitetstester har genomförts med dieselavgaser eller partiklar från dieselavgaser och funnit mutagen aktivitet. *In vitro* försök har också visat mutagen aktivitet hos filtrerade dieselavgaser.

Studier på försöksdjur som under lång tid utsatts för dieselavgaser visade ökad förekomst av mikrokärnor hos möss, medan någon sådan skillnad ej sågs hos råttor. Dominanta letaleffekter har ej visats hos råttor utsatta för dieselavgaser. Könslänkade recessiva letalmutationer kunde ej visas hos bananflugor utsatta för dieselavgaser under 8 timmar (2,2 mg sot/m<sup>3</sup>). Förhöjd halt av DNA-addukter har påvisats hos försöksdjur utsatta för dieselavgaser (4).

I en liten svensk studie påvisades icke signifikant ökning av kromosom-abberrationer (CA) hos lastbilschaufförer (N=12), medan någon ökning av systerkromatidutbyte (SCE) ej kunde visas (17). En annan svensk studie kunde däremot ej visa någon ökad förekomst av CA hos gruvarbetare utsatta för dieselavgaser jämfört med kontrollpersoner (42). Studier av människor med yrkesmässig exponering för dieselavgaser har inte kunna visa ökad urinmutagenicitet (4).

### *Carcinogenicitet*

#### Djurdata

Olika försöksdjur har visat olika respons i cancertest med dieselavgaser.

Studier på mus har givit varierande resultat och indikerar inte tydligt carcinogen respons. Studier på hamster har varit negativa (16). Försök på råttor har tydligt påvisat en dosberoende carcinogen respons (4). En studie av möss (CD-1) vid försöksbetingelser som visat sig orsaka dosberoende ökning av lungtumörer hos råttor kunde inte visa någon ökad risk för lungtumörer hos möss (34). Studierna på råttor visade dock ökad tumörförekomst endast vid så höga doser att lungornas normala reningssystem inte räckte till (s.k. overload). I allmänhet exponerades råttorna för partikelkoncentrationer kring 2,5 mg/m<sup>3</sup> då ökad tumörförekomst visades (16). Man har också visat att råttor som utsatts för liknande halter av sotpartiklar eller partiklar bestående av titandioxid också har ökad förekomst av lungtumörer. Råttor som utsattes för filtrerade (partikelfria) dieselavgaser under motsvarande betingelser uppvisade ingen säkerställd ökning av lungtumörer (16).

#### Humandata

Det finns många epidemiologiska studier där sambandet mellan cancer och yrkesmässig exponering för dieselavgaser diskuterats. Vanliga yrkesgrupper som studerats är chaufförer, framför allt lastbilschaufförer, förare av entreprenadmaskiner, förare av diesellok och gruvarbetare. Det finns flera sammanställningar och metaanalyser av dessa studier. Den relativa cancerrisken för lastbilschaufförer och lokförare har vid sådana metaanalyser legat kring 1,5. Resultaten varierar

något beroende på vilka studier som inkluderats, och tolkningarna varierar också beroende på hur stor vikt man lagt vid tänkbara störfaktorer. Den störfaktor som framför allt diskuterats är rökning, där få studier på ett noggrant sätt kunnat ta hänsyn till rökvanor. Andra störfaktorer är annan samtidig exponering för carcinogener, t.ex. asbest. Skattningen av exponeringen för dieselavgaser är också en svaghet i flertalet studier. I allmänhet har yrkestitlar använts och ibland har man via dessa försökt skatta exponeringsdosen. Störst förhoppning till att få mer tillförlitliga exponeringsdata är studier av gruvarbetare, särskilt sådana som arbetar i gruvor med låg förekomst av radon och kvarts. Detta beror på att halten av dieselavgaser är hög i gruvor, t.ex. jämfört med stadstrafik. Att man inte har tillräckligt med data från sådana studier beror på att dieseldrift införts relativt sent i gruvor (ofta under 1960-talet) varför den statistiska styrkan (power) inte är tillräcklig för att upptäcka en låg riskökning.

Genomgående för sammanställningar av epidemiologiska studier om lungcancerrisken vid exponering för dieselavgaser är att de stödjer misstanken om ett samband. Flertalet uttalar dock viss reservation på grund av osäkerhet när det gäller förekomst av störfaktorer. Andra cancerformer som diskuterats vid exponering för dieselavgaser är cancer i urinblåsan, cancer i lymfoid vävnad och blodbildande organ samt prostatacancer (16). Sambanden har dock inget entydigt stöd i litteraturen och redovisas inte närmare här. En sammanställning av slutsatserna i översikter av sambandet lungcancer och exponering för dieselavgaser finns i tabell 3.

#### Indikatorer på cancerrisk

De epidemiologiska studierna innehåller inte tillräckligt bra data om exponering för att avgöra vilken(a) komponenter i dieselavgaserna som skulle vara den bästa indikatorn på risk, t.ex. kvävedioxid, vissa typer av partiklar etc.

Svenska förhållanden speglas i en fall-kontrollstudie från Stockholms län av 1042 fall och 2364 kontroller där risken för lungcancer studerades (20). Exponeringen för bl.a. dieselavgaser baserades på yrkesuppgifter som sedan av en yrkeshygieniker klassificerades blint med avseende på fall/kontroll status. 180 av fallen och 312 kontroller bedömdes ha yrkesmässig exponering för dieselavgaser. Det fanns inget entydigt samband med intensitet av dieselavgaser klassificerat såsom högsta exponeringen någonsin under ett år. Däremot fanns statistiskt signifikant samband mellan uppskattad kumulativ dos och risken för lungcancer då hänsyn togs till tobaksrökning, exponering för radon i bostaden, asbest samt omgivnings-exponering för kvävedioxid och andra förbränningsprodukter. Den relativa risken för en ökning av den kumulativa dosen med  $1 \text{ mg-år/m}^3$  av dieselryk mätt som kvävedioxid var 1,09 (95% konfidensintervall 1,02-1,16).

Djurexperimentella studier har visat att såväl ”rena” kolpartiklar som organiska ämnen (blandningar av polyaromatiska kolväten) kan öka risken för lungcancer hos råttor (16).

**Tabell 3.** Bedömning av sambandet mellan exponering för dieselavgaser och lungcancer i metaanalyser och översikter av epidemiologiska studier.

Referens	Slutsats
IARC 1989 (28)	“begränsade belägg”
Carlifornia EPA 1998 (10)	“samstämmiga belägg för ett kausalsamband”
Bhatia <i>et al.</i> 1998 (6)	“denna meta-analys stödjer ett kausalsamband mellan ökad risk för lungcancer och exponering för dieselavgaser”
Lipsett & Campleman 1999 (32)	“denna meta-analys ger kvantitativa belägg i överensstämmelse med flera tidigare översiktsartiklar, som har fastslagit att det finns epidemiologiska belägg för ett kausalsamband mellan yrkesmässig exponering för dieselavgaser och lungcancer”
NTP 2000 (36)	“en ökning av lungcancer i yrkesmässigt exponerade grupper”
EPA 2002 (16)	“bedöms vara starka men ej tillräckligt starka för att uppfylla kriterierna för “känd” humancarcinogen”

### Reproduktionseffekter

Studier på apa har inte kunnat påvisa effekter på spermiebildning även vid relativt höga halter (2,0 mg/m<sup>3</sup> DEP mätt som sot) (4). Inga studier om ev. teratogenicitet har påträffats.

### Dos-effekt/dos-respons samband

Kontrollerade försök på människa tyder på att påverkan på luftvägarna av korttidsexponering för dieselavgaser uppträder redan i nivåer där partikelhalten är kring 0,1 mg/m<sup>3</sup> och halten kvävedioxid är omkring 0,4 mg/m<sup>3</sup>, tabell 4. Vid exponering under 1 timme för nivåer där halten kvävedioxid är 2-3 mg/m<sup>3</sup> uppträder slemhinnesymptom i ögon och luftvägar hos friska personer. Hos personer med astma av en svårighetsgrad som krävt behandling med anti-inflammatoriska medel (steroider), ökar retbarheten i luftvägarna mätt som bronkiell hyperreaktivitet vid ca 2 mg/m<sup>3</sup> kvävedioxid. I dessa studier har inte halten elementärt kol mätts och det saknas motsvarande studier där elementärt kol använts som indikator på exponering för dieselrök.

Experimentella studier på råtta och andra smågnagare tyder på att det finns stora skillnader i risk för lungcancer av dieselavgaser mellan olika djurarter. Studierna på råtta tyder dessutom på att det skulle kunna finnas en tröskeldos under vilken ingen risk skulle föreligga. Ingen djurstudie bedömdes dock av amerikanska naturvårdsmyndigheter ha tillräcklig power för att fastställa om det finns en tröskeldos hos djur (16). Till detta kommer att epidemiologiska studier av personer som rimligen utsatts för betydligt lägre nivåer än motsvarande råttförsök inger starka misstankar på samband mellan lungcancer och exponering för dieselavgaser.

**Tabell 4.** Dos-respons samband där människor experimentellt utsatts för dieselvagnar under kort tid.

Exponerad grupp	Partikelkonc.	NO <sub>2</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	Exponeringstid	Resultat	Ref.
Friska n=8	4,3x10 <sup>6</sup> /cm <sup>3</sup> (≈300 μg/m <sup>3</sup> )	2,7	1 tim	Symptom från ögon, näsa	47
Friska n=8	4,3x10 <sup>6</sup> /cm <sup>3</sup> (≈300 μg/m <sup>3</sup> )	2,7	1 tim	Ökad inflammation och försämrad makrofag fagocytos i BAL	48
Friska n=12	2,6 x10 <sup>6</sup> /cm <sup>3</sup>	3,4	1 tim	Ökat luftvägsmotstånd, symptom från öga, näsa	46
Friska n=10	2,6 x10 <sup>6</sup> /cm <sup>3</sup>	2,3	1 tim	Ökad inflammation och försämrad makrofag fagocytos i BAL	45
Friska n=15	300 μg/m <sup>3</sup> (4,3x10 <sup>6</sup> /cm <sup>3</sup> )	2,9	1 tim	Ökad inflammation i BAL och bronkslemhinnebiopsier. Systemeffekter med ökade neutrofiler och trombocytos i perifert blod	49
Friska n=15	300 μg/m <sup>3</sup> (4,3x10 <sup>6</sup> /cm <sup>3</sup> )	2,9	1 tim	Ökat mRNA uttryck för IL-8 i BAL och bronkslemhinnebiopsier. Ökning av cytokiner i bronkslemhinnan	50
Astmatiker behandlade med inhalationssteroider 800-1200 μg/dygn. n=14	300 μg/m <sup>3</sup>	2,2	1 tim	Dubblering av bronkiell hyperreaktivitet hos astmatiker	41
Friska n=25 Astmatiker med mild sjukdom behandlade endast med luftrörsvidgare n=15	108 μg/m <sup>3</sup>	0,36	2 tim	Låggradig inflammation i BAL och bronkslemhinnebiopsier hos friska. Avsaknad av akut inflammation hos astmatiker, men ökning av cytokin (IL-10) som potentiellt kan ge försämring senare i tiden	25

## Slutsatser

Den kritiska effekten för dieselvagnar är irritation och inflammation i luftvägarna. Lätta inflammatoriska effekter i luftvägarna har påvisats vid kort tids exponering (2h) för nivåer där den uppmätta halten kvävedioxid var ca 0,4 mg/m<sup>3</sup> och halten partiklar var ca 0,1 mg/m<sup>3</sup>. Kliniska effekter såsom irritativa besvär hos

friska och ökad bronkiell reaktivitet i luftvägarna hos astmatiker uppträdde under motsvarande exponeringsbetingelser vid nivåer omkring 2 mg/m<sup>3</sup> kvävedioxid och en partikelhalt på 0,3 mg/m<sup>3</sup> mätt som PM<sub>10</sub>. Det saknas studier för att bedöma om halten av elementärt kol kan användas som exponeringsindikator för sådana hälsoeffekter av dieselavgaser.

Yrkesmässig exponering för dieselavgaser kan öka risken för lungcancer. Denna kunskap baseras framför allt på epidemiologiska studier. Dessa har dock inte kunnat ge någon klarhet i riskens storlek vid olika exponeringar. Det kan inte uteslutas att de riskökningar som observerats kan bero på andra faktorer. Varken epidemiologiska studier eller djurexperimentella studier har kunnat fastställa vilka komponenter i dieselavgaser som är de bästa indikatorerna för att bedöma storleken på en sådan risk.

## Referenser

1. Bakke B, Stewart P, Ulvestad B, Eduard W. Dust and gas exposure in tunnel construction work. *Am Ind Hyg Assoc J* 2001; 62:457-465.
2. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Sagai M, Davies RJ. Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:771-782.
3. Bayram H, Devalia JL, Sapsford RJ, Ohtoshi T, Miyabara Y, Sagai M, Davies RJ. The effect of diesel exhaust particles on cell function and release of inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;18:441-448.
4. Beije B. *Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 109. Dieselavgaser*. Arbete och Hälsa 1993;34:1-65. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
5. Birch ME, Cary RA. Elemental carbon-based method for occupational monitoring of particulate diesel exhaust: methodology and exposure issues. *Analyst* 1996;121:1183-1190.
6. Bhatia R, Lopipero P, Smith AH. Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology* 1998;9:84-91.
7. Blomberg A, Krishna MT, Bocchino V, Biscione GL, Shute JK, Kelly FJ, Frew AJ, Holgate ST, Sandström T. The inflammatory effects of 2 ppm NO<sub>2</sub> on the airways of healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:418-424.
8. Blomberg A, Krishna MT, Helleday R, Söderberg M, Ledin M-C, Kelly FJ, Frew AJ, Holgate ST, Sandström T. Persistent airway inflammation but accommodated antioxidant and lung function responses after repeated daily exposure to nitrogen dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:536-543.
9. Boland S, Baeza-Squiban A, Fournier T, Houcine O, Gendron MC, Chevrier M, Jouvenot G, Coste A, Aubier M, Marano F. Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cells in vitro and alter cytokine production. *Am J Physiol* 1999;276(4 Pt 1):L604-613.
10. California Environmental Protection Agency. (CAL EPA, OEHHA). *Health risk assessment for diesel exhaust*. Public and Scientific Review Draft. February 1998 (citerad i EPA 2002) .
11. Devalia JL, Bayram H, Rusznak C, Calderon M, Sapsford RJ, Abdelaziz MA, Wang J, Davies RJ. Mechanisms of pollution-induced airway disease: In vitro studies in the upper and lower airways. *Allergy* 1997;52:45-51.
12. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Casillas A, Dotson AR, Saxon A. Enhanced nasal cytokine production in human beings after in vivo challenge with diesel exhaust particles. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:114-123.

13. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997;158:2406-2413.
14. Diaz-Sanchez D, Dotson AR, Takenaka H, Saxon A. Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 1994;94:1417-1425.
15. Diaz-Sanchez D, Garcia MP, Wang M, Jyrala M, Saxon A. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1183-1188.
16. EPA. *Health assessment document for diesel exhaust*. USEPA EPA/600/8-90/057F. 01 May 2002. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. (<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=29060>)
17. Fredga K, Davring L, Sunner M, Bengtsson BO, Elinder CG, Sigtryggsson P, Berlin M. Chromosome changes in workers (smokers and nonsmokers) exposed to automobile fuels and exhaust gases. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:209-221
18. Funasaka K, Miyazaki T, Kawaraya T, Tsuruho K, Mizuno T. Characteristics of particulates and gaseous pollutants in a highway tunnel. *Environ Pollution* 1998;102:171-176.
19. Groves J, Cain JR. A survey of exposure to diesel engine exhaust emissions in the workplace. *Ann Occup Hyg* 2000;44:435-447.
20. Gustavsson P, Jakobsson R, Nyberg F, Pershagen G, Jarup L, Scheele P. Occupational exposure and lung cancer risk: a population-based case-referent study in Sweden. *Am J Epidemiol* 2000;152:32-40.
21. Haney RA, Saseen GP, Waytulonis RW. An overview of diesel particulate exposures and control technology in the U.S. mining industry. *Appl Occup Environ Hyg* 1997;12:1013-1018.
22. Helleday R, Huberman D, Blomberg A, Stjernberg N, Sandström T. Nitrogen dioxide exposure impairs the frequency of the mucociliary activity in healthy subjects. *Eur Respir J* 1995;8:1664-1668.
23. Helleday R, Sandström T, Stjernberg N. Differences in bronchoalveolar cell response to nitrogen dioxide exposure between smokers and nonsmokers. *Eur Respir J* 1994;7:1213-1220.
24. Hemminki K, Soderling J, Ericson P, Norbeck HE, Segerback D. DNA adducts among personnel servicing and loading diesel vehicles. *Carcinogenesis* 1994;15:767-769.
25. Holgate ST, Sandström T, Frew AJ, Stenfors N, Nordenhäll C, Salvi S, Blomberg A, Helleday R, Söderberg M. Health effects of acute exposure to air pollution. Part I: healthy and asthmatic subjects exposed to diesel exhaust. *Res Rep Health Eff Inst* 2002;112:1-30.
26. Hou SM, Lambert B, Hemminki K. Relationship between hprt mutant frequency, aromatic DNA adducts and genotypes for GSTM1 and NAT2 in bus maintenance workers. *Carcinogenesis* 1995;16:1913-1917.
27. Hyde DM, Plopper CG, Peplko WE, Mattox J. Peribronchial fibrosis in lungs of cats chronically exposed to diesel exhaust. *Lab Invest* 1985;52:192-206.
28. IARC. Diesel and gasoline engine exhaust and some nitroarenes. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol 46. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989;46:41-185.
29. Kato A, Lyono H, Kuwabara N. Electron-microscopic observations on rat lungs after long term inhalation of diesel emissions – non-neoplastic lesions. *Japanese J Thoracic Dis* 1992;30:238-247.
30. Kinney PL, Aggarwal M, Northridge ME, Janssen NAH, Shepard P. Airborne concentrations of PM<sub>2.5</sub> and diesel exhaust particles on Harlem sidewalks: a community-based pilot study. *Environ Health Perspect* 2000;108:213-218.



31. Lidén G, Figler B, Wahler J. Measurements of diesel particles in an iron ore mine. In: Hagberg M, Knave B, Lillenberg L, Westberg H, eds. *X2001 – Exposure Assessment in Epidemiology and Practice*. Arbete och Hälsa 2001;10:347-349. Arbetslivsinstitutet, Solna.
32. Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1999;89:1009-1017.
33. Lundberg P (red.). *Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 7*. Arbete och hälsa 1986;34:29-41. Arbetskyddsverket, Solna.
34. Mauderly JL, Banas DA, Griffith W, Hahn FF, Henderson RF, McClellan RO. Diesel exhaust is not a pulmonary carcinogen in CD-1 mice exposed under conditions carcinogenic to F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1996;30:233-242.
35. Miller KP, Ramos KS. Impact of cellular metabolism on the biological effects of benzo[a]pyrene and related hydrocarbons. *Drug Metab Rev* 2001;33:1-35.
36. National Toxicology Program (NTP) *9<sup>th</sup> report on carcinogens*. Public Health service US Department of Health and Human services, Research Triangle Park, NC, 2000. (<http://ntp-server.niehs.nih.gov>)
37. Nielsen PS, Andreassen A, Farmer PB, Ovrebo S, Autrup H. Biomonitoring of diesel exhaust-exposed workers. DNA and hemoglobin adducts and urinary 1-hydroxypyrene as markers of exposure. *Toxicol Lett* 1996;86:27-37.
38. Nikula KJ, Avila KJ, Griffith WC, Mauderly JL. Lung tissue responses and sites of particle retention differ between rats and cynomolgus monkeys exposed chronically to diesel exhaust and coal dust. *Fundam Appl Toxicol* 1997;37:37-53.
39. Nikula KJ, Avila KJ, Griffith WC, Mauderly JL. Sites of particle retention and lung tissue responses to chronically inhaled diesel exhaust and coal dust in rats and cynomolgus monkeys. *Environ Health Perspect* 1997;105 Suppl 5:1231-1234.
40. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health. Elemental Carbon (diesel particulate): Method 5040. *NIOSH Manual of Analytical Methods* 4th ed., 1999. (<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdfs/5040.pdf>)
41. Nordenhäll C, Pourazar J, Ledin MC, Levin JO, Sandstrom T, Adelroth E. Diesel exhaust enhances airway responsiveness in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 2001;17:909-915.
42. Nordenson I, Sweins A, Dahlgren E, Beckman L. A study of chromosomal aberrations in miners exposed to diesel exhausts. *Scand J Work Environ Health* 1981;7:14-17.
43. Ohtoshi T, Takizawa H, Okazaki H, Kawasaki S, Takeuchi N, Ohta K, Ito K. Diesel exhaust particles stimulate human airway epithelial cells to produce cytokines relevant to airway inflammation in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:778-785.
44. Rogers A, Whelan B. Exposures in Australian mines. *Health Effects Institute* 1999, No 7, March 7-9, Stone Mountain, GA.
45. Rudell B, Blomberg A, Helleday R, Ledin MC, Lundbäck B, Stjernberg N, Hörstedt P, Sandström T. Bronchoalveolar inflammation after exposure to diesel exhaust: comparison between unfiltered and particle trap filtered exhaust. *Occup Environ Med* 1999;56:527-534.
46. Rudell B, Ledin M-C, Hammarström U, Stjernberg N, Lundbäck B, Sandström T. Effects on symptoms and lung function in humans experimentally exposed to diesel exhaust *Occup Environ Med* 1996;53:658-662.
47. Rudell B, Sandström T, Hammarström U, Ledin M L, Hörstedt P, Stjernberg N. Evaluation of an exposure setup for studying effects of diesel exhaust in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66:77-83.
48. Rudell B, Sandström T, Stjernberg N, Kolmodin-Hedman B. Controlled diesel exhaust exposure in an exposure chamber: Pulmonary effects investigated with bronchoalveolar lavage. *J Aerosol Sci* 1990;21:411-414.
49. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly FJ, Sandström T, Holgate ST, Frew AJ. Acute inflammatory response in the airways and peripheral blood following short term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:702-709.

50. Salvi SS, Nordenhäll C, Blomberg A, Rudell B, Pourazar J, Kelly FJ, Sandström T, Holgate ST, Frew AJ. Acute exposure to diesel exhaust increases IL-8 and GRO- $\alpha$  production in healthy human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:550-557.
51. Sandström T, Andersson MC, Kolmodin-Hedman B, Stjernberg N, Ångström T. Bronchoalveolar mastocytosis and lymphocytosis after nitrogen dioxide exposure in man: a time-kinetic study. *Eur Respir J* 1990;3:138-143.
52. Sandström T, Helleday R, Bjermer L, Stjernberg N. Effects of repeated exposure to 4 ppm nitrogen dioxide on bronchoalveolar lymphocyte subsets and macrophages in healthy men. *Eur Respir J* 1992;5:1092-1096.
53. Sandström T, Ledin M-C, Thomasson L, Helleday R, Stjernberg N. Reductions in lymphocyte subpopulations after repeated exposure to 1.5 ppm nitrogen dioxide. *Br J Ind Med* 1992;49:850-854.
54. Sandström T, Stjernberg N, Eklund A, Ledin MC, Bjermer L, Kolmodin-Hedman B, Lindström K, Rosenhall L, Ångström T. Inflammatory cell response in bronchoalveolar lavage fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects: a dose-response study. *Eur Respir J* 1991;3:332-339.
55. Sjögren M, Li H, Banner C, Rafter J, Westerholm R, Rannug U. Influence of physical and chemical characteristics of diesel fuels and exhaust emissions on biological effects of particle extracts: A multivariate statistical analysis of ten diesel fuels. *Chem Res Toxicol* 1996;9:197-207.
56. SPI, Svenska Petroleum Institutet, statistik 2002. (<http://www.spi.se>)
57. Stanevich RS, Hintz P, Yereb D, Dosemeci M, Silverman DT. Elemental carbon levels at a potash mine. *Appl Occup Environ Hyg* 1997;12:1009-1012.
58. Svartengren M, Strand V, Bylin G, Jarup L, Pershagen G. Short-term exposure to air pollution in a road tunnel enhances the asthmatic response to allergen. *Eur Respir J* 2000;15:716-724.
59. Säverin R. German potash miners: cancer mortality. *Health Effects Institute* 1999, No 7, March 7-9, Stone Mountain, GA, pp 220-229.
60. Takenaka H, Zhang K, Diaz-Sanchez D, Tsien A, Saxon A. Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust: Direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:103-115.
61. Verma DK, Shaw L, Julian J, Smolynec K, Wood C, Shaw D. A comparison of sampling and analytical methods for assessing occupational exposure to diesel exhaust in a railroad work environment. *Appl Occup Environ Hyg* 1999;14:701-714.
62. Westerholm R, Egeback KE. Exhaust emissions from light- and heavy-duty vehicles: chemical composition, impact of exhaust after treatment, and fuel parameters. *Env Health Perspect* 1994;102 Suppl 4:13-23.
63. Yanowitz J, McCormick RL, Graboski MS. In-use emissions from heavy-duty diesel vehicles. *Env Sci Tech* 2000;34:729-740
64. Zaebs DD, Clapp DE, Blade LM, Marlow DA, Steenland K, Hornung RW, Scheutzle D, Butler J. Quantitative determination of trucking industry workers' exposures to diesel exhaust particles. *Am Ind Hyg Assoc J* 1991;52:529-541.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Kadmium

### 2003-02-05

Underlaget baserar sig i huvudsak på ett översiktsdokument (30) och därefter publicerade artiklar, men data från tidigare översikter har också använts i viss utsträckning (44, 70). Kriteriegruppen har tidigare skrivit vetenskapliga underlag för kadmium, senast 1992 (36), varför detta underlag främst behandlar data som tillkommit sedan dess.

### Kemisk-fysikaliska data Förekomst

Formel:	Cd
CAS-nummer	7440-43-9
Atomvikt:	112,4
Atomnummer:	48
Täthet:	8,6 g/cm <sup>3</sup>
Smältpunkt:	321°C
Kokpunkt:	765°C
Omvandlingsfaktorer:	1 µg/l = 8,9 nmol/l 1 µmol/l = 112 µg/l 1 µg/g kreatinin = 1 µmol/mol kreatinin = 1 nmol/mmol kreatinin 1 mmol/kg = 112 mg/kg

Kadmium är en s.k. tungmetall (definieras vanligen som metaller med täthet över 5 g/cm<sup>3</sup>). Kadmium förekommer naturligt i malmer tillsammans med zink, bly och koppar. Kadmiumföreningar används som färgpigment (830 ton/år), i diverse legeringar och i batterier (cirka 4200 ton/år) och som stabilisatorer i plast (huvudsakligen stearat i t.ex. PVC-produkter; den årliga användningen inom EU har minskat från cirka 270 ton 1997 till 30 ton år 2000) (12). Över 90 procent av det kadmium som används i Sverige finns i uppladdningsbara nickel-kadmium (NiCd) – batterier (1996; Kemikalieinspektionen). För år 2000 uppger Naturvårdsverket en beräknad insamlad mängd av 143 ton NiCd-batterier. Metalliskt kadmium har huvudsakligen använts som antikorrosionsmedel (kadmiering). Kadmium förekommer också som förorening i fosfatgödselmedel. I kadmiumföreningar har kadmium oxidationstalet +II. Kadmiumföreningarna acetat, klorid och sulfat är

lättlösliga i vatten, medan oxid och sulfid är svårlösliga. Organiska salter (t.ex. stearat) har relativt låg löslighet.

Exponering för kadmium i svensk arbetsmiljö förekommer nästan uteslutande vid batteritillverkning. Hantering och återanvändning av kadmiumhaltigt metallskrot kan också medföra en viss, men svårkontrollerbar exponering. Kadmiumhaltiga silverlod används antagligen fortfarande, men i mindre utsträckning. Lufthalterna i svensk arbetsmiljö torde huvudsakligen ligga under gällande gränsvärde ( $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  totaldamm (Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling, AFS 2000:3)).

### **Upptag biotransformation utsöndring**

Exponering för kadmium i arbetsmiljön sker huvudsakligen via andningsvägarna, även om visst gastrointestinalt upptag också kan förekomma (t.ex. i samband med intag av föda vid arbetsplatsen) (1). Det bör noteras att cigarettök är den huvudsakliga källan till kadmiumexponering hos icke yrkesexponerade rökare, och att viss exponering möjligen kan förekomma via miljötabaksrök (18). Vid omgivningsexponering sker exponering hos icke-rökare huvudsakligen via magtarmkanalen.

Vid inandning är upptaget av kadmium mellan 10 och 50 procent, huvudsakligen beroende på partikelstorlek (respirabla partiklar  $< 5 \mu\text{m}$ ) och kemisk form (löslighet) (70). Absorptionen från magtarmkanalen är betydligt lägre, i storleksordningen några få procent (5, 70).

Experimentella studier har visat att, efter en enstaka relativt hög dos, absorberat kadmium binds till högmolekylära proteiner i blodet (t.ex. albumin) och transporteras till levern, där det binds till metallothionein (MT), och därefter redistribueras till olika vävnader och organ (44). I motsats till albuminbundet kadmium, filtreras Cd-MT-komplexet i njurens glomeruli och reabsorberas i njurtubuli. Efter reabsorption, ackumuleras kadmium i njurbarken med en halveringstid på mer än 10 år. Flera studier har visat att kadmiumkinetiken kan vara dosberoende, möjligen också beroende av exponeringsväg (30). Kadmium (långvarig lågdosexponering) som tas upp av tarmens mucosaceller, binds till stor del till MT direkt i mucosan. En del av detta kadmium kan avskiljas, och därefter utsöndras via faeces genom avstötning av mucosaceller, medan det absorberade Cd-MT-komplexet transporteras i blodet huvudsakligen till njurarna.

Halveringstiden för kadmium i blod består av två komponenter, en kortare (75-128 dagar) och en längre (7,4 till 16 år) som speglar kroppsördan (24). Kadmium utsöndras långsamt i urin, med en halveringstid på ca 10-15 år (motsvarande en daglig utsöndring av ca 0,01 procent av kroppsördan).

#### *Biologiska markörer för exponering och dos*

Den rutinmässiga exponeringskontrollen baseras sedan länge på bestämning av koncentrationen av kadmium i blod och urin. Kadmiumhalten i blod reflekterar huvudsakligen aktuell exponering (men kan också användas som mått på kroppsördan några år efter avslutad yrkesexponering, jfr ovan), medan

kadmiumhalten i urin främst är relaterat till kroppsördan. Kumulativt blodkadmium (blodkadmiumhalt multiplicerad med antal år, uttryckt i nmol/l x år) kan också användas som mått på kroppsördan (23, 25). Dock ökar kadmiumhalten i urin om njurskada föreligger (oavsett hur denna orsakats) (30). Under senare år har analysmetodiken utvecklats så att detektionsgränserna har kunnat sänkas. Numera har ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) alltmer ersatt atomabsorption (AAS) för bestämning av kadmiumhalter i blod och urin. För att ta hänsyn till olika utspädningsgrad, anges oftast urinhalterna i förhållande till utsöndrad mängd kreatinin.

S.k. "in vivo"- metoder, neutronaktivering (NA) och röntgenfluorescens (XRF), har utvecklats för bestämning av kadmiumhalter i njure och lever. Metoderna avser direkt bestämning av kadmiumhalten i respektive organ, men är fortfarande alltför komplicerade och osäkra för att utgöra ett alternativ till kadmium i urin eller blod som dosmått (9, 10, 30).

### *Biologiska markörer för njurskada*

#### Tubulär skada

Det finns ett flertal känsliga metoder för bestämning av njurens tubulära funktion (13). Lågmolekylära proteiner som  $\beta_2$ -microglobulin, retinolbindande protein (RBP) och Human Complex-forming glycoprotein (Protein HC =  $\alpha_1$ -microglobulin), samt tubulära intracellulära enzymer (t.ex. N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG)) har alla använts för att upptäcka tidig tubulär skada. Det är dock viktigt att komma ihåg att ökad utsöndring av sådana proteiner eller enzym inte nödvändigtvis behöver ha orsakats av kadmium eller andra tungmetaller. Utsöndring av  $\beta_2$ -microglobulin i urin kan t.ex. vara ökad vid feber och urinvägsinfektioner. En viktig nackdel med  $\beta_2$ -microglobulin är att proteinet är instabilt vid lågt pH (< 5,6) i urinen. Därför kan andra alternativ (som protein HC) vara att föredra i epidemiologiska studier av kadmiumexponering och tidiga njurskador.

#### Glomerulär skada

Den glomerulära funktionen, GFR (Glomerular Filtration Rate), bestäms vanligen med metoder som mäter hur snabbt en injicerad främmande substans elimineras ur blodet via njurarna. Oftast används mycket små mängder av radioaktivt märkt CrEDTA eller kontrastmediet Iohexol<sup>®</sup>. En vanligen använd metod för att grovt bestämma GFR är att mäta kreatinin i serum. Dock ökar kreatininkoncentrationen vanligtvis inte förrän GFR har sjunkit till approximativt halva det normala värdet, dvs. vid påtagligt nedsatt njurfunktion. Relativt nyligen har också S-Cystatin C börjat användas som markör för glomerulär skada (59). En ökad glomerulär permeabilitet medför en ökad halt av stora proteiner (albumin) och/eller blodceller i urinen. Analyser av dessa görs vanligen inom yrkesmedicinen för att upptäcka tidig glomerulär skada (69).

## Toxiska effekter

### *Akuta effekter*

Inandning av kadmium i höga halter (1 mg/m<sup>3</sup> eller högre) kan vara livshotande (45). Akuta lungeffekter och dödsfall är ovanliga men förekommer fortfarande sporadiskt (4, 53).

### *Njurskador*

#### Tubulär skada

Det är väl dokumenterat att långtidsexponering för kadmium orsakar njurskador (30). Dessa drabbar vanligen njurens tubulära del, och kännetecknas av en ökad utsöndring av lågmolekylära proteiner (se ovan: Biologiska markörer för njurskada). Njurskadan anses huvudsakligen lokaliserad till proximala tubuli. Det har på svaga grunder ibland hävdats att den tubulära skadan är reversibel (19, 64), men övertygande bevis talar för att den kadmiumorsakade tubulära skadan är irreversibel (30, 50).

I en sammanfattning av kunskapsläget 1992, bedömde WHO att en urinutsöndring av 10 nmol Cd/mmol kreatinin (motsvarande ca 200 mg Cd/kg njurbark) skulle utgöra en "kritisk gräns" under vilken njurskada inte skulle kunna uppstå (70). Dock beräknade WHO att cirka 10 procent av individer med denna njurhalt skulle få tubulär njurskada. Ett flertal rapporter har sedan dess visat att den "kritiska koncentrationen" av kadmium i urin och njure sannolikt är betydligt lägre, dvs. tidiga njurskador och/eller benefekter torde uppkomma redan vid nivåer under de av WHO angivna.

En studie från USA visade att prevalensen tubulär proteinuri bland yrkesexponerade (76 män) var 10 procent vid U-Cd-halter av 6,8 nmol/mmol kreatinin (39), medan en studie från Singapore rapporterade en signifikant förhöjd åldersstandardiserad prevalens av två känsliga markörer (U- $\alpha_1$ -mikroglobulin and U-NAG) för tubulär njurskada redan vid U-Cd mer än 5 nmol/mmol kreatinin hos en grupp arbetare (45 män och 52 kvinnor) i en nickel-kadmium batterifabrik (11).

En ofta citerad belgisk studie (Cadmibel) av kadmiums effekter i den allmänna befolkningen (n=2327) visade att cirka 10 procent uppvisade tecken på kadmium-inducerad njurskada vid urinkadmiumkoncentrationer som var cirka 2-3 nmol Cd/mmol kreatinin, justerad för andra signifikanta variabler (8). Det bör noteras att denna siffra inkluderar en "bakgrundsprevalens" om 5%, eftersom förhöjda värden definierades som liggande över 95-percentilen i en referenspopulation. Detta beräkningssätt är dock gängse i studier av kadmiumorsakade njurskador. Författarna noterade att fastän kroppsbördan av kadmium ökar med åldern, så var effekten av kadmium på de studerade markörerna för njurskada oberoende av ålder och kön. Diabetiker uppgavs vara särskilt känsliga. Senare har ytterligare en studie (57) från Belgien publicerats, som stöder de tidigare resultaten (8). Man fann ökad utsöndring av flera markörer för tubulär njurskada hos boende i kadmiumförorenade områden.

En japansk studie av befolkning i kadmiumförorenade områden (1403 män och 1716 kvinnor samt 478 män och 696 kvinnor i en referenspopulation) visade dos-responsförhållanden mellan urinkadmium, ålder och  $\beta_2$ -mikroglobulinuri (15). Prevalensen tubulär proteinuri var 14,3 (män) resp. 18,7 (kvinnor) i den kadmium-exponerade gruppen, och man fann en oddskvot = 4,1<sup>1</sup> (inget konfidensintervall angivet) för tubulär proteinuri bland de exponerade (medel U-Cd = 5 nmol/mmol kreatinin) jämfört med de oexponerade (medel U-Cd = 2 nmol/mmol). Det bör noteras att man använde 1000  $\mu\text{g}$   $\beta_2$ -mikroglobulin/g kreatinin (= 113  $\mu\text{g}$ /mmol kreatinin) som gräns för tubulär skada, vilket är betydligt högre än den gräns som vanligen används (t.ex. 34  $\mu\text{g}$ /mmol kreatinin) utanför Japan. Man beräknade en U-Cd utsöndring = 1,6 – 4,6 nmol/mmol kreatinin vid en prevalens av 10% tubulär proteinuri, vilket ungefär motsvarar de belgiska fynden.

En nyligen publicerad svensk studie inkluderande både yrkesexponerade och allmänbefolkning visade ett tydligt dos-reponsförhållande mellan kadmium i urin och tubulär njurskada (se även tabell 1) med prevalensen 10 procent vid urinkadmiumhalten 1,0 nmol/mmol kreatinin, justerat till studiepopulationens genomsnittsålder (53 år) (33).

Ytterligare en nypublicerad studie (151 kvinnor, 159 män) fann dos-effektsamband mellan urinkadmium och olika effektmarkörer för njurskada (NAG, alanin-aminopeptidas (AAP)) redan vid mycket låga halter av kadmium i urinen (halter mellan <0,25 och  $\geq 1$  nmol/mmol kreatinin). Ökningen av markörerna var signifikant vid  $\geq 1$  jämfört med <0,25 nmol Cd/mmol kreatinin (43). Det är dock svårt att tolka denna studie i termer av skador.

Studerade yrkesexponerade grupper består oftast av yngre eller medelålders män, medan den allmänna befolkningen också inkluderar högriskgrupper, som kvinnor (som oftare än män drabbas av järnbrist, vilket medför att kadmium lättare tas upp) och äldre. Det är därför inte överraskande att tubulära njurskador observerats vid lägre nivåer i den allmänna befolkningen än bland yrkesexponerade. Njurfunktionen avtar normalt med stigande ålder, mest uttalat för GFR, men detta gäller också i viss utsträckning den tubulära funktionen. Det bör noteras att de flesta tidigare studier inte tagit hänsyn till ålderseffekten, som dock bedöms vara tämligen liten (30).

Samband mellan exponering (luft), dos (blod, urin) och prevalens av tubulära njurskador har sålunda påvisats i ett flertal studier, varav några redovisas mera detaljerat i tabell 1. Kadmiumoxid är den förening som numera är vanligast vid yrkesexponering (i Sverige), även om enstaka studier behandlat andra föreningar (t.ex. sulfid) och miljöer (t.ex. zinksmältverk). Studierna i tabell 1a och b avser exponering för kadmiumoxid (CdO).

---

<sup>1</sup> Det bör noteras att prevalensoddskvoten tenderar att överskatta den verkliga risken - mer ju högre prevalensen är.

**Tabell 1a.** Samband mellan exponering för CdO och prevalens tubulär njurskada. Markör för tubulär skada:  $\beta_2$ -mikroglobulin (cut-off-nivå 34  $\mu\text{g}/\text{mmol}$  kreatinin, som motsvarar en bakgrundsprevalens på 2,5%).

Exponering/dos/exponeringsmått Intervall (aritmetiskt medelvärde)	Antal personer	Prevalens (%)	Ref.
<i>Kumulativ lufthalt, <math>\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{år}</math></i>			25
<359	264	1,1	
359-<1710	76	9,2	
1710-<4578	43	23	
4578-<9458	31	32	
9458-<15000	16	31	
$\geq 15000$	10	50	
<i>Kumulativ blodhalt, nmol/l x mån</i>			25
<5000	221	1,4	
5000-<10000	87	4,6	
10000-<15000	38	16	
15000-<30000	48	23	
30000-<60000	27	30	
$\geq 60000$	16	50	
<i>Kadmium i urin, nmol/mmol kreatinin</i>			28
<1 (0,45)	248	0,8	
1-<3 (1,67)	165	2,4	
3-<5 (3,98)	63	14	
5-<10 (7,04)	57	28	
$\geq 10$ (15,07)	28	46	

**Tabell 1b.** Samband mellan exponering för CdO och prevalens tubulär njurskada. Markör för tubulär njurskada: protein HC (cut-off-nivåer: 0,6 mg/mmol kreatinin för kvinnor, 0,8 mg/mmol kreatinin för män, som motsvarar en bakgrundsprevalens på 5%).

Exponeringsmått Intervall (aritmetiskt medelvärde)	Antal personer		Prevalens (%)		Ref.
	Totalt	Endast yrkes- exponerade	Totalt	Endast yrkes- exponerade	
<i>Kadmium i urin, nmol/mmol kreatinin</i>					33
<0,3 (0,21)	265	13	4,9	7,7	
0,3-<0,5 (0,38)	273	30	14	13	
0,5-<1 (0,69)	298	66	23	12	
1-<2 (1,4)	108	55	30	18	
2-<3 (2,5)	24	23	33	30	
3-<5 (3,8)	21	20	33	35	
$\geq 5$ (6,8)	12	12	50	50	



## Andra njureffekter

Redan 1950 observerades att kadmiumexponerade arbetare utöver proteinuri också kunde ha nedsatt GFR (14). Detta har senare konfirmerats i flera studier av yrkesexponerade arbetare (30). Järup *et al.* (29) undersökte kadmiumexponerade lödare, och fann ett samband mellan kadmiumdos, graden av tubulär njurskada (mätt som  $\beta_2$ -mikroglobulin-clearance), och avtagande åldersjusterad GFR. Vid blodkadmiumnivån 100 nmol/l hade GFR sjunkit till 80 % av referensnivån, men redan vid 50-75 nmol/l fanns en ökad prevalens nedsatt GFR. Andra studier har påvisat att glomerulär skada kan uppträda oberoende av tubulär skada (6).

En ökad förekomst av njursten bland yrkesexponerade har påvisats i flera studier (30). Njurstensförekomsten var oftast associerad med tubulär proteinuri och kan möjligen vara relaterat till en ökad utsöndring av kalcium i urinen som en följd av den tubulära skadan. Ett dos-responssamband mellan kumulativ luft-exponering för kadmium och åldersjusterad kumulativ njurstensincidens har rapporterats (27). Medianen för urinkadmiumhalterna hos arbetare med njursten var 3,7 (95% konfidensintervall: 2,4-6,4) nmol/mmol kreatinin.

I en ekologisk studie har nyligen också ett samband mellan kadmium-exponering och kronisk njursvikt visats (17). Studien utnyttjade ett register över patienter, som undergått aktiv uremivård, och fann en fördubblad risk för kronisk njursvikt hos personer boende förhållandevis nära exponeringskällan (<2 km) (SRR=1.9 (95% konfidensintervall: 1,3-2,5) liksom för yrkesexponerade (SRR=2.3 (95% konfidensintervall: 0,6-6,0) jämfört med oexponerade i Kalmar län.

## *Skelettskador (effekter)*

Långvarig exponering för kadmium kan orsaka skelettsjukdom, vilket först rapporterades från Japan, där den s.k. itai-itai (aj-aj) sjukdomen (en kombination av osteomalaci och osteoporos) upptäcktes på 1950-talet. Exponeringen orsakades av att kadmiumkontaminerat vatten använts för bevattning av de lokala risfälten. Kadmiuminnehållet i itai-itai-patienternas skelett har befunnits vara mångdubbelt högre än hos oexponerade personer. Ett fåtal rapporter utanför Japan har beskrivit benefekter av liknande typ som itai-itai-sjukdomen (30).

Ett fåtal djurstudier har beskrivit nedsatt bentäthet efter kadmiumexponering. En amerikansk studie på beaglehundar visade att benefekter kunde uppträda redan vid förhållandevis låga blodkadmiumhalter (27-71 nmol/l) (7). Resultaten talade för att kadmium verkade direkt på skelettet.

Under de senaste åren har data framkommit, som talar för att även förhållandevis låg exponering för kadmium kan ge upphov till skelettskador i form av nedsatt bentäthet och frakturer. En belgisk studie av personer boende i kadmiumförorenade områden visade samband mellan ökad utsöndring av kadmium i urinen, nedsatt bentäthet och frakturer (58). En fördubbling av urinkadmiumnivån var förknippad med en signifikant förhöjd relativ risk för frakturer (RR=1,73 (95% konfidensintervall (KI): 1,16-2,57). En svensk studie av yrkesexponerade hårdlödare visade att minskad bentäthet var positivt korrelerad

till ålder och blodkadmium (som hos denna grupp lödare visats vara ett relevant mått på kroppsbördan av kadmium) (31). Lödare med tubulär njurskada hade lägre bentäthet än övriga. Dessa resultat har senare kunnat konfirmeras i en studie av 1064 personer som exponerats för kadmium i omgivningsmiljön eller arbetet (2). Både dos-effekt och dos-respons-samband förelåg mellan urinkadmium och minskad bentäthet (osteoporos), med oddskvoter för osteoporos som var 2,2 (95% KI: 1,0-4,8) för män (60 år och äldre) i dosgruppen 0,5-3 nmol Cd/mmol kreatinin och 5,3 (95% KI: 2,0-14) i den högsta doskategorin (3 nmol Cd/mmol kreatinin eller mera) jämfört med den lägsta gruppen (< 0,5 nmol Cd/mmol kreatinin). För kvinnor (60 år och äldre) var oddskvoten 1,8 (95% KI: 0,65-5,3) i dosgruppen 0,5-3 nmol Cd/mmol kreatinin, medan inga kvinnor fanns i den högsta doskategorin.

Dessa rapporter talar för att kadmiumassocierade skelettskador kan uppträda vid betydligt lägre kadmiumhalter i kroppen än man tidigare trott.

### *Neurologiska effekter*

Djurstudier har visat att kadmium kan vara neurotoxiskt, men få studier har påvisat nervskador hos människa. En viss nedsatt funktionsförmåga i psykologiska test har rapporterats hos yrkesexponerade (45). En studie visade påverkan på centrala nervsystemet i neuropsykologiska test (t.ex. nedsatt reaktionsförmåga) hos en yrkesexponerad grupp med varierande grad av kadmiumexponering (medelvärde i urin = 12,6 nmol/mmol kreatinin (range 0,4-38,4) (66). Samma grupp arbetare hade också ökad, dosberoende, förekomst av perifer neuropati jämfört med en kontrollgrupp. En studie av pensionerade arbetare påvisade en kraftigt ökad risk för polyneuropati hos de kadmiumexponerade arbetarna jämfört med en kontrollgrupp (oddskvot= 9,92, 95% KI: 1,60-61,6) (65). Prevalensen polyneuropati var relaterad till kroppsbördan av kadmium.

### *Effekter på hjärt-kärl-systemet*

Djurexperimentella data har antytt att kadmium skulle kunna vara en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom, men studier på människa har inte kunnat belägga detta (30, 35, 70). Den tidigare omnämnda Cadmibel-studien kunde inte styrka hypotesen att kadmiumexponering skulle leda till en ökad prevalens av hypertoni eller kardiovaskulär sjukdom (8). Å andra sidan visade en japansk studie en ökad risk för kardiovaskulär dödlighet hos kadmiumexponerade med tecken på tubulär njurskada (65 män och 113 kvinnor) jämfört med personer utan njurskada (1014 män och 1216 kvinnor) (41). I en uppföljning av en svensk kohort nickel-kadmium-batteriarbetare observerades ingen ökad risk för dödlighet i kardiovaskulär sjukdom jämfört med en regional (Kalmar län) referenspopulation (32).

### *Mortalitet*

Studier från kadmiumförorenade områden i Japan bland personer med kadmium-inducerad njurskada ( $\beta_2$ -mikroglobulin  $\geq$  1000  $\mu$ g/g kreatinin) har visat tydliga samband mellan graden av njurskada och ökad mortalitet (3, 40). Liknande fynd har tidigare gjorts i andra kadmiumförorenade områden i Japan (21, 22). Även om

det inte framgår av de japanska studierna finns anledning att tro att en stor del av den ökade dödligheten kan tillskrivas kronisk njursvikt. Det kan i detta sammanhang framhållas att prevalensen aktiv uremivård i Japan är cirka 2-4 gånger högre än i Europa (62).

## **Mutagenicitet**

Mutagenicitetstest på bakterier har i allmänhet varit negativa, och studier av kromosomaberrationer från yrkesmässigt kadmiumexponerade har varit inkonklusiva (45). Det har föreslagits att kadmium skulle kunna hämma DNA-reparation och därmed agera synergistiskt med vissa mutagener och carcinogener (51). En översiktsartikel konstaterar att kadmium troligen inte är mutagent, och att dess möjliga carcinogena egenskaper verkar via indirekta, hittills okända mekanismer (68).

## **Carcinogenicitet**

### *Humandata*

#### Lungcancer

IARC fastslog i sin senaste värdering av kadmiums carcinogenicitet att det fanns tillräckliga bevis för att klassificera kadmium som en human carcinogen (Grupp I) (20). IARC noterade emellertid att värderingen baserats på få studier av yrkesexponerade, ofta med bristfälliga exponeringsdata. Studierna har i regel inte kunnat ta hänsyn till möjlig confounding från rökning och andra associerade exponeringar (t.ex. nickel och arsenik). IARCs slutsats baserades till stor del på studier från USA med få fall av lungcancer (63). Statistiskt signifikanta dos-respons förhållanden påvisades med ett flertal olika regressionsmodeller (60). Baserat på denna analys, uppskattades att exponering för kadmium(rök) vid  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  skulle ge upphov till cirka 50-111 lungcancerfall hos 1000 arbetare exponerade för kadmium i 45 år. De amerikanska studierna har kritiserats, huvudsakligen på grund av bristande kontroll för confounders (f.f.a. arsenik) (30). Sorahan och Lancashire re-analyserade den amerikanska kohorten, inkluderande data också på arsenikexponering (56). De fann fortfarande ett dos-respons förhållande mellan kumulativ kadmiumexponering och lungcancerriks, men bara i kombination med arsenikexponering. Den ökade lungcancerriksen kan också vara helt orsakad av arsenikexponeringen. I en engelsk studie kunde ingen ökad risk för lungcancer påvisas, och man fann ett negativt samband mellan kumulativ kadmiumexponering och lungcancerriks (55). Dessa fynd stöds av en svensk studie, där den senaste uppföljningen (t.o.m. 1992) av en kohort nickel-kadmium-batteriarbetare visserligen fann en statistiskt signifikant ökning av risken att avlida i lungcancer (SMR=176, 95% KI: 101 - 287), och en nästan signifikant riskökning för lungcancerincidens (SMR=173, 95% KI: 97 - 285), men ett negativt dos-responsförhållande mellan kumulativ kadmiumexponering och lungcancerriks

(32). Samma resultat erhöjls när hänsyn tagits till rökvanor. Det bör dock noteras att en negativ trend baserad på SMR-värden kan vara falsk beroende på problem med jämförelser av SMR mellan subgrupper med heterogena åldersstrukturer (38). Dessutom kan en negativ trend vara orsakad av den s.k. "healthy worker" effekten, vilken ofta är mera uttalad i subgrupper med lång anställningstid (46).

#### Prostatacancer

Det har länge misstänkts att kadmium skulle kunna orsaka prostatacancer (48), men senare studier har inte kunna konfirmera detta. Studier som visar något ökade risker har publicerats, liksom studier som varit negativa (30). Denna inkonsekvens har också noterats av IARC (20).

#### Njurcancer

Vissa tidiga data antydde ett samband mellan kadmiumexponering och njurcancer (34). Senare studier har inte klart kunna konfirmera detta, men en stor multi-center studie visade en (på gränsen till) signifikant ökad relativ risk för njurcancer (RR= 2,0, 95 % KI: 1,0–3,9), men med ett negativt dos-respons förhållande, talande emot ett orsakssamband (37). En populationsbaserad multicenterstudie med 935 fall av njurcancer fann en ökad risk vid yrkesmässig exponering för kadmium (OR = 1,4, 95% KI: 1,1-1,8, hos män, OR = 2,5, 95% KI: 1,2-5,3 hos kvinnor) (47).

#### Övriga cancerformer

Det har antytts att kadmium ökar risken för testikelcancer (49), cancer i urinblåsan (54) och pankreascancer (52), men bevisen för detta är svaga.

#### *Djurdata*

Flera experimentella studier har visat att kadmium kan ge upphov till tumörer hos djur (30). IARC konstaterade i sin senaste värdering att det fanns tillräckliga bevis för kadmiums carcinogenicitet, men noterade också att bevisen för kadmium som carcinogen via oral exponering av försöksdjur är begränsade (20). De djur-carcinogena effekterna har sålunda huvudsakligen visats efter inhalation eller injektion av kadmiumföreningar.

Mekanismer för kadmiums förmåga att inducera prostatacancer har diskuterats (67). Författarna konstaterar sammanfattningsvis att långtidsstudier av råttor har visat att kadmiuminducerade tumörer huvudsakligen förekommer i rättans ventrala prostata, oavsett om exponering sker via direkt injektion, oralt eller parenteralt. Det bör noteras att kadmiumbehandling kan inducera ett flertal olika tumörer i prostata, inkluderande invasiva adenocarcinom. Enligt författarna stödjer dessa fynd hos gnagare en möjlig roll för kadmium som human prostata-carcinogen.

#### *Internationella klassificeringar*

IARC har klassificerat kadmium som human carcinogen, grupp I, innebärande tillräckliga bevis i studier av såväl människor som experimentdjur. Som framgår

av ovanstående stöder dock inte senare epidemiologiska studier denna standpunkt, även om experimentella data indikerar att kadmium kan vara carcinogent. Bevisen för kadmium som human carcinogen är ganska svaga, särskilt efter oral exponering. Därför borde en klassificering av kadmium som "troligen carcinogen för människa" (IARC grupp 2A) vara mera rimlig (30). Denna slutsats ansluter sig till EUs klassificering av vissa kadmiumföreningar (Carcinogen Category 2 vid inhalation; Annex 1 to the directive 67/548/EEC).

### **Reproduktionseffekter**

Teratogena effekter av kadmium på försöksdjur har observerats, oftast efter injektion av höga doser, medan de få studier på människa som gjorts har varit inkonklusiva (16, 30, 45). En studie av 149 industriarbetare, exponerade för bly i arbetet och kadmium via rökning, antydde att relativt måttliga exponeringar för bly i blod ( $<400 \mu\text{g/l} = 2 \mu\text{mol/l}$ ) och kadmium i blod ( $<10 \mu\text{g/l} = 90 \text{ nmol/l}$ ) kan reducera spermie kvaliteten (61).

Sammanfattningsvis finns inga säkra bevis för eventuella reproduktionsstörande effekter orsakade av kadmium, även om sådana effekter inte kan uteslutas (16, 30).

### **Dos-effekt-samband, Dos-respons-samband**

Akuta allvarliga effekter på lunga (ödem, pneumonit) kan förekomma efter exponering för kadmiumhalter överstigande  $1 \text{ mg Cd/m}^3$  (45).

Sambanden mellan kadmiumdos och effekter på njurar illustreras i tabell 2. NAG och AAP i urin har mätts i en studie och ökningen var signifikant vid  $\geq 1$  jämfört med  $<0,25 \text{ nmol Cd/mmol kreatinin}$  (43).

Gällande föreskrifter för biologisk kontroll av kadmiumexponering i arbetslivet hänvisar till WHO:s rekommenderade gränsvärden, och definierar sålunda personer "som inte löper stor risk för njurskada, dvs. Cd i blod  $<200 \text{ nmol/l}$  och Cd i urin  $<10 \text{ nmol/mmol kreatinin}$ " (Arbetskyddsstyrelsens författningssamling, AFS 2000:7). Det framgår av tabell 1 att klara samband finns mellan kadmiumexponering (luft), absorberad dos (blod, urin), och tubulär proteinuri, och att tubulär njurskada kan utvecklas vid mycket lägre kadmiumkoncentrationer än man tidigare trott. Studier av svenska batteriarbetare visar en ökad risk för tubulär njurskada vid cirka  $3 \text{ nmol Cd/mmol kreatinin}$ . Beroende på ålder var prevalensen  $\beta_2$ -microglobulinuri mellan 5 och 15 procent vid U-Cd över  $3 \text{ nmol Cd/mmol kreatinin}$  (26). Sambandet mellan kadmium i urin (vid U-Cd-halter över  $3 \text{ nmol/mmol kreatinin}$ ) och kumulativ exponering för kadmium i luft kan beskrivas med ekvationen (26, 28):

$$\ln(\text{U-Cd, nmol/mmol kreatinin}) = -1,7 + 0,38 \times \ln(\text{kumulativt luft-Cd, } \mu\text{g/m}^3 \times \text{år})$$

**Tabell 2.** Dos-effektsamband mellan kadmiumdos (mätt i urin och/eller blod) och njureffekter.

Dosmått		Effekt	Ref.
U-Cd (nmol/mmol kreat.)	B-Cd (nmol/l)		
<0,25 – ≥1		Ökande halter NAG och AAP med ökande U-Cd. Signifikant ökat NAG och AAP vid U-Cd ≥1 jämfört med <0,25 nmol/mmol	43
1-3		Tubulär njurskada (proteinuri)	8, 33
	50-75	Glomerulär njurskada (sänkt GFR)	29
>4	>60	Njursten	27

Ett U-Cd värde på 3 nmol/mmol kreatinin motsvarar sålunda cirka  $1500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{år}$ , dvs ca 30 års exponering för lufthalter motsvarande gällande gränsvärde i Sverige ( $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , totaldamm). Beräkning av en lufthalt vid U-Cd-halter  $\leq 3$  nmol/mmol kreatinin blir alltför osäker för att ge ett meningsfullt luftvärde. En tioprocentig prevalens av proteinuri förekom hos arbetare över 60 år redan vid 1,5 nmol/mmol kreatinin, medan samma prevalens sågs vid 5 nmol/mmol kreatinin hos de som var under 60 år. Den högre prevalensen hos äldre kan bero på att degenerativa förändringar i njurens tubuli på grund av åldrande givit upphov till en ökad känslighet för kadmium och därmed påskyndat den kadmium-inducerade tubulära skadan.

Hittills publicerade studier talar för att glomerulär njurskada knappast förekommer under de nivåer vid vilka tubulär skada uppträder, men japanska studier har visat dos-responsförhållanden mellan kadmiumdos och dödlighet (42).

Såväl djurstudier som humandata indikerar att skelettskada (osteoporos) kan vara en kritisk effekt av kadmiumexponering, men det är ännu för tidigt att dra några definitiva slutsatser angående betydelsen för människor av dessa studier. Det bör dock betonas att osteoporos är ett viktigt folkhälsoproblem och att ytterligare studier är planerade för att belysa kadmiums roll för utveckling av osteoporos. Beroende på resultaten av dessa studier, kan en re-evaluering av den kritiska effekten av kadmiumexponering behöva göras.

### Slutsatser

Den kritiska effekten vid exponering för kadmium är sannolikt tubulär njurskada, men data från två stora europeiska studier indikerar att effekter på skelettet kan uppträda vid lika låga nivåer. Nya data indikerar en ökad risk för tubulär njurskada vid urinnivåer omkring 1 nmol Cd/mmol kreatinin. Studierna är i huvudsak baserade på omgivningsexponering och några lufthalter finns inte

angivna. Beräkning av en lufthalt baserad på den nämnda U-Cd-nivån blir alltför osäker för att ge ett meningsfullt värde.

Kadmium har av IARC bedömts vara carcinogent för människa, men nyare data stödjer inte detta.

## Referenser

1. Adamsson E, Piscator M, Nogawa K. Pulmonary and gastrointestinal exposure to cadmium oxide dust in a battery factory. *Environ Health Perspect* 1979;28:219-222.
2. Alfven T, Elinder CG, Carlsson MD, Grubb A, Hellström L, Persson B, Pettersson C, Spång G, Schutz A, Järup L. Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:1579-1586.
3. Arisawa K, Nakano A, Saito H, Liu XJ, Yokoo M, Soda M, Koba T, Takahashi T, Kinoshita K. Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:255-262.
4. Barbee JY Jr, Prince TS. Acute respiratory distress syndrome in a welder exposed to metal fumes. *South Med J* 1999;92:510-512.
5. Berglund M, Åkesson A, Nermell B, Vahter M. Intestinal absorption of dietary cadmium in women is dependent on body iron stores and fiber intake. *Environ Health Perspect* 1994;102:1058-1066.
6. Bernard A, Roels H, Buchet JP, Cardenas A, Lauwerys R. Cadmium and health: the Belgian experience. *IARC Scientific Publications* 1992;118:15-33. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
7. Bhattacharyya MH, Sacco-Gibson NA, Peterson DP. Cadmium-induced bone loss: increased susceptibility in female beagles after ovariectomy. *IARC Scientific Publications* 1992;279-286. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
8. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claeys F, Ducoffre G, DePlaen P, Staessen J, Amery A, Lijnen P, Thijs L, Rondia D, Sartor F, Saint Remy A, Nick L. Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 1990;336:699-702.
9. Börjesson J, Bellander T, Järup L, Elinder CG, Mattsson S. In vivo analysis of cadmium in battery workers versus measurements of blood, urine and workplace air. *Occup Environ Med* 1997;54:424-431.
10. Börjesson J, Gerhardsson L, Schutz A, Perfekt R, Mattsson S, Skerfving S. Kidney cadmium as compared to other markers of cadmium exposure in workers at a secondary metal smelter. *Am J Ind Med* 2001;39:19-28.
11. Chia KS, Tan AL, Chia SE, Ong CN, Jeyaratnam J. Renal tubular function of cadmium exposed workers. *Ann Acad Med Singapore* 1992;21:756-759.
12. Corden C, Floyd P, Brooke D, Crookes M, MacCrae S, Moore L. *The Risks to Health and Environment by Cadmium used as a Colouring Agent or a Stabiliser in Polymers and for Metal Plating*. Risk & Policy Analysts Limited, J316/Cadmium, 2000.
13. Fels LM, Bundschuh I, Gwinner W, Jung K, Pergande M, Graubaum HJ, Price RG, Taylor SA, De Broe ME, Nuyts GD, Mutti A, Franchini I, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Gelpi E, Rosello J, Hotter G, Stolte H. Early urinary markers of target nephron segments as studied in cadmium toxicity. *Kidney Int* 1994;46 Suppl 47:81-88.
14. Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Med Scand* 1950;Suppl 240:1-124.
15. Hayano M, Nogawa K, Kido T, Kobayashi E, Honda R, Turitani I. Dose-response relationship between urinary cadmium concentration and  $\beta_2$ -microglobulinuria using logistic regression analysis. *Arch Environ Health* 1996;51:162-167.

16. Health Council of the Netherlands. *Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Cadmium and its compounds*. The Hague: Health Council of the Netherlands, Committee for compounds toxic to reproduction 2000; publication no. 2000/04OSH.
17. Hellström L, Elinder CG, Dahlberg B, Lundberg M, Järup L, Persson B, Axelson O. Cadmium exposure and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1001-1008.
18. Hossny E, Mokhtar G, El-Awady M, Ali I, Morsy M, Dawood A. Environmental exposure of the pediatric age groups in Cairo City and its suburbs to cadmium pollution. *Sci Total Environ* 2001;273:135-146.
19. Hotz P, Buchet JP, Bernard A, Lison D, Lauwerys R. Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. *Lancet* 1999;354:1508-1513.
20. IARC. Cadmium and cadmium compounds. In: Beryllium, cadmium, mercury and exposure in the glass manufacturing industry. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol 58*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1993;58:119-237.
21. Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Follow up study of renal tubular dysfunction and mortality in residents of an area polluted with cadmium. *Br J Ind Med* 1992;49:736-737.
22. Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Association between renal tubular dysfunction and mortality among residents in a cadmium-polluted area, Nagasaki, Japan. *Tohoku J Exp Med* 1991;164:93-102.
23. Jakubowski M, Razniewska G, Halatek T, Trzcinka-Ochocka M. Integrated index of occupational exposure to cadmium as a predictor of kidney dysfunction. *IARC Scientific Publications* 1992;118:319-324. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
24. Järup L, Rogenfelt A, Elinder CG, Nogawa K, Kjellström T. Biological half-time of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:327-331.
25. Järup L, Elinder CG, Spång G. Cumulative blood-cadmium and tubular proteinuria: a dose-response relationship. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;60:223-229.
26. Järup L. *Dose-response Relations for Occupational Exposure to Arsenic and Cadmium*. Doctoral Thesis, Karolinska Institutet. Arbete och Hälsa 1992;38:1-50. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
27. Järup L, Elinder C-G. Incidence of renal stones among cadmium exposed battery workers. *Br J Ind Med* 1993;50:598-602.
28. Järup L, Elinder C-G. Dose-response relations between urinary cadmium and tubular proteinuria in cadmium exposed workers. *Am J Ind Med* 1994;26:759-769.
29. Järup L, Persson B, Elinder C-G. Decreased glomerular filtration rate in cadmium exposed solderers. *Occup Environ Med* 1995;52:818-822.
30. Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health* 1998;24 Suppl 1:1-51.
31. Järup L, Alfven T, Persson B, Toss G, Elinder CG. Cadmium may be a risk factor for osteoporosis. *Occup Environ Med* 1998;55:435-439.
32. Järup L, Bellander T, Hogstedt C, Spång G. Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med* 1998;55:755-759.
33. Järup L, Hellström L, Alfven T, Carlsson MD, Grubb A, Persson B, Pettersson C, Spång G, Schutz A, Elinder CG. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med* 2000;57:668-672.
34. Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 1976;37:1782-1787.
35. Kopp SJ, Glonek T, Perry HM Jr, Erlanger M, Perry EF. Cardiovascular actions of cadmium at environmental exposure levels. *Science* 1982;217:837-839.



36. Lundberg P (red.). *Underlag för hygieniska gränsvärden*. 13. Arbete och Hälsa 1992;46:122-135. Arbetsmiljöinstitutet, Solna
37. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Mellemegaard A, Helmer U, Lindblad P, McCredie M, Adami HO. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995;61:601-605.
38. Miettinen OS. Standardization of risk ratios. *Am J Epidemiol* 1972;96:383-388.
39. Mueller PW, Paschal DC, Hammel RR, Klincewicz SL, MacNeil ML, Spierto B, Steinberg KK. Chronic renal effects in three studies of men and women occupationally exposed to cadmium. *Arch Environ Contam Toxicol* 1992;23:125-136.
40. Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, Tabata M, Senma M, Kitagawa Y, Kawano S, Ishizaki M, Sugita N, Nishi M, Kido T, Nogawa K. Prognostic factors of renal dysfunction induced by environmental cadmium pollution. *Environ Res* 1994;64:112-121.
41. Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, Tabata M, Senma M, Miura K, Takahara H, Kawano S, Nishi M, Mizukoshi K, Kido T, Nogawa K. Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium: 15 year follow up. *Occup Environ Med* 1995;52:181-184.
42. Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa M, Tabata M, Miura T, Yoshita K, Higashiguchi K, Seto T, Kido T, Nogawa K, Mizukoshi K, Nishi M. Relationship between urinary cadmium and mortality among inhabitants living in a cadmium polluted area in Japan. *Toxicol Lett* 1999;108:321-327.
43. Noonan CW, Sarasua SM, Campagna D, Kathman SJ, Lybarger JA, Mueller PW. Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environ Health Perspect* 2002;110:151-155.
44. Nordberg GF, Kjellström T, Nordberg M. Kinetics and metabolism. In: Friberg L, Elinder C-G, Kjellström T, Nordberg GF, eds. *Cadmium and health: a toxicological and epidemiological appraisal. Volume I. Exposure, dose, and metabolism*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc 1985.
45. Nordberg GF. *Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation* 101. Kadmium. Arbete och Hälsa 1992;26:1-60. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
46. Pearce N, Checkoway H, Shy C. Time-related factors as potential confounders and effect modifiers in studies based on an occupational cohort. *Scand J Work Environ Health* 1986;12:97-107.
47. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol* 2000;29:1014-1024.
48. Potts CL. Cadmium proteinuria. The health of battery workers exposed to cadmium oxide dust. *Ann Occup Hyg* 1965;8:55-61.
49. Rhomberg W, Schmoll HJ, Schneider B. High frequency of metalworkers among patients with seminomatous tumors of the testis: a case-control study. *Am J Ind Med* 1995;28:79-87.
50. Roels H, Djubgang J, Buchet JP, Bernard A, Lauwerys R. Evolution of cadmium-induced renal dysfunction in workers removed from exposure. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:191-200.
51. Rossman TG, Roy NK, Lin WC. Is cadmium genotoxic? *IARC Scientific Publications* 1992;118:367-375. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
52. Schwartz GG, Reis IM. Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:139-145.
53. Seidal K, Jørgensen N, Elinder CG, Sjögren B, Vahter M. Fatal cadmium-induced pneumonitis. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:429-431.
54. Siemiatycki J, Dewar R, Nadon L, Gerin M. Occupational risk factors for bladder cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol* 1994;140:1061-1080.

55. Sorahan T, Lister A, Gilthorpe MS, Harrington JM. Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-92. *Occup Environ Med* 1995;52:804-812.
56. Sorahan T, Lancashire RJ. Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occup Environ Med* 1997;54:194-201.
57. Staessen JA, Lauwerys RR, Ide G, Roels HA, Vyncke G, Amery A. Renal function and historical environmental cadmium pollution from zinc smelters. *Lancet* 1994;343:1523-1527.
58. Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, Fagard R. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group. *Lancet* 1999;353:1140-1144.
59. Staessen JA, Nawrot T, Hond ED, Thijs L, Fagard R, Hoppenbrouwers K, Koppen G, Nelen V, Schoeters G, Vanderschueren D, Van Hecke E, Verschaeve L, Vlietinck R, Roels HA. Renal function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to environmental pollutants: a feasibility study of biomarkers. *Lancet* 2001;357:1660-1669.
60. Stayner L, Smith R, Thun M, Schnorr T, Lemen R. A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann Epidemiol* 1992;2:177-194.
61. Telisman OS, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, Rocic B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* 2000;108:45-53.
62. Teraoka S, Toma H, Nihei H, Ota K, Babazono T, Ishikawa I, Shinoda A, Maeda K, Koshikawa S, Takahashi T, Sonoda T. Current status of renal replacement therapy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1995;25:151-164.
63. Thun MJ, Schnorr TM, Smith AB, Halperin WE, Lemen RA. Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers--an update. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:325-333.
64. Tsuchiya K. Health effects of cadmium with special reference to studies in Japan. *IARC Scientific Publications* 1992;118:35-49.
65. Viaene MK, Roels HA, Leenders J, De Groof M, Swerts LJ, Lison D, Masschelein R. Cadmium: a possible etiological factor in peripheral polyneuropathy. *Neurotoxicology* 1999;20:7-16.
66. Viaene MK, Masschelein R, Leenders J, De Groof M, Swerts LJ, Roels HA. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med* 2000;57:19-27.
67. Waalkes MP, Rehm S. Cadmium and prostate cancer. *J Toxicol Environ Health* 1994;43:251-269.
68. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Biochem* 2000;79:241-244.
69. WHO. *Environmental Health Criteria 119*. Principles and Methods for the Assessment of Nephrotoxicity Associated with Exposure to Chemicals. Geneva: International Programme on Chemical Safety, Commission of the European Communities, World Health Organization, 1991.
70. WHO. *Environmental Health Criteria 134*. Cadmium. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, 1992.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

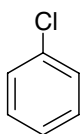
## Klorbensen

### 2003-04-02

Underlaget baserar sig på ett kriteriedokument framtaget i samarbete mellan NIOSH, USA, och den svenska kriteriegruppen (5) och ett dokument från DFG (1). Kriteriegruppen har tidigare avgivit underlag om klorbensen 1993 (8).

### Fysikalisk-kemiska data Användning

CAS nr	108-90-7
Synonym	monoklorbensen, bensenklorid, fenyklorid
Summaformel	$C_6H_5Cl$
Strukturformel	



Molvikt	112,56
Smältpunkt	-45°C
Densitet	1,11 g/ml (20°C)
Kokpunkt	131-132°C
Ångtryck	1,58 kPa (25°C)
Flampunkt	28°C
Mättnadskoncentration	15600 ppm
Fördelningskoefficient (n-oktanol/vatten)	$\log P_{ow}$ : 2,84
Omräkningsfaktorer (20°C)	1 ppm = 4,60 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,217 ppm

Vid rumstemperatur är klorbensen en färglös vätska med en bensenliknande lukt. Lukttröskeln har beskrivits variera mellan 1 och 3 mg/m<sup>3</sup> (0,21-0,68 ppm). Klorbensen är olösligt i vatten men har hög fettlöslighet och är blandbar med alkohol, kloroform, bensen och andra organiska lösningsmedel. Klorbensen används industriellt som synteskemikalie, lösningsmedel och som avfettningsmedel.

## Upptag, biotransformation, utsöndring

Klorbensen kan upptas via lungorna och genom magtarmkanalen. Data om upptag via huden saknas (5). Vid administration av radioaktivt märkt klorbensen till råtta distribuerades radioaktiviteten snabbt till olika organ med högst halt i fettväv, följt av njure, lever, hjärna (5).

Klorbensen metaboliseras bland annat av P-450-systemet (CYP2E1 och CYP3A) i olika organ, i huvudsak i leveren, och utsöndras i urin. Elektrofila epoxider bildas som intermediärer och konjugeras via glutationtransferaser till vattenlösliga metaboliter. Även hydroxylerade metaboliter som metaklorfenol bildas. De metaboliseras vidare till vattenlösliga föreningar via t.ex. glutationkonjugering. Klorbensenets toxiska effekter anses bero på bildning av epoxider och deras förmåga att binda till makromolekyler (3, 5). Metabolismen av klorbensen har visats variera mellan olika djurslag och CYP2E1 spelar den största rollen vid biotransformationen av klorbensen (15). Humana levermikrosomer har visats ha högre omvandlingsaktivitet än gnagarlevermikrosomer (råtta och mus) och därmed även effektivare metabolism av klorbensen. Däremot producerade humana mikrosomer en lägre mängd kovalent bundna metaboliter (15). I samma studie visades individuella skillnader i mängden CYP2E1 (upp till 5 gånger) i humana levermikrosomer. Inaktiveringen av epoxider sker via enzymet epoxidhydrolas och dess aktivitet har visats vara högre i human lever än i lever hos gnagare (4). Detta kan eventuellt innebära att människor är mindre känsliga för epoxidmedierad toxicitet, men man kan inte utesluta att t.ex. katekolerna har toxiska egenskaper (6).

I urinen hos klorbensenexponerade människor har metaboliterna 4-klorkatekol, 2-klorfenol, 3-klorfenol, 4-klorfenol och 4-klorfenylmerkaptursyra detekteras (12). Hos yrkesmässigt exponerade och i inhalationsförsök har 4-klorkatekol visats vara den huvudsakliga metaboliten hos människa (75% av metaboliterna i urin) (10). I djurstudier har, oberoende av administrationsväg, 60% av klorbensendosen påvisats som 4-klorfenylmerkaptursyra i urin (1, 11). I en inhalationsstudie på människa (10 ppm (46 mg/m<sup>3</sup>), 8 timmar/dag under fem dagar) rapporterades en bifasisk eliminering av klorbensen i blod; halveringstiden under den första timmen var 53 min och därefter 150 min. Halveringstiden för metaboliter i blod var 6,4 timmar för 4-klorkatekol och från 12,4 till 16,5 timmar för klorfenoler (13% av metaboliter i urin). Av metaboliterna utsöndrades 80% av den totala mängden i urinen under 16 timmar. Ingen ackumulering av klorbensen eller dess metaboliter under veckan registrerades (10). Inga hälsoeffekter omnämns i artikeln (10). 4-klorkatekolförekomst i urin har föreslagits som biologisk exponeringsmarkör för klorbensen (1, 5).

## Toxiska effekter

### *Humandata*

Ett fåtal studier föreligger som beskriver symptom hos exponerade personer. Studierna är äldre och handlar om akuta förgiftningar. Akuta förgiftningar i suicidal syfte domineras av svår CNS påverkan (1, 5). I en japansk studie exponerades 5 frivilliga försökspersoner (författarna till artikeln) för 275 mg/m<sup>3</sup> klorbensen under 7 timmar (3 timmar på förmiddagen och 4 timmar på eftermiddagen). Exponeringen framkallade subjektiva besvär som dåsighet (hos alla fem), huvudvärk ("75%") och pulserande värk i ögonen ("50%"). Neuropsykologisk test (flicker fusion) visade ett försämrat resultat efter 3 timmars exponering. Denna försämring kunde dock inte längre registreras efter eftermiddagsexponeringen (17).

### *Djurdata*

Den akuta toxiciteten av klorbensen är relativt låg. LC<sub>50</sub> för olika djurarter har visats vara över 8000 mg/m<sup>3</sup> för minst 6 timmars exponering och de lägsta LD<sub>50</sub> värdena över 1000 mg/kg. I höga doser framkallar klorbensen effekter på nervsystemet, darrning, muskelkramper, andnöd, kraftlöshet och förlamningar (5).

Upprepade klorbensenexponeringar vid peroral och inhalationsexponering har visats leda till lever- och njurskador. Typiska tecken på leverskador är ökning av ALAT, ASAT och påverkan på levervikter. Ökade levervikter har rapporterats för engångsdoser över 200 mg/kg. LOEL (Lowest Observed Effect Level) för ökade levervikter (hypertrofi) hos råttor var 230 mg/m<sup>3</sup> (lägsta exponeringsnivå) i en 11 veckors inhalationsstudie (14). LOEL för samma effekt i en 13 veckors råttstudie (peroralt) var 125 mg/kg och NOEL (No Observed Effekt Level) 60 mg/kg (9).

LOEL hos möss för tubulär dilatation och interstitiell nefrit (njurinflammation) var 250 mg/kg (13 veckor, peroralt) (NOEL 125 mg/kg) (9) och 690 mg/m<sup>3</sup> (NOEL 230 mg/m<sup>3</sup>) för råttor i en 11 veckors inhalationsstudie (14).

Effekter på andra organ har även rapporterats. Hos möss exponerade för 250 mg/kg klorbensen under 13 veckor observerades minskat antal av lymfoida och myeloida celler i mjälte och nekrosor i tymus (NOEL 125 mg/kg). I samma studie visades även benmärgsdepression hos råttor exponerade för 500 mg/kg (NOEL 250 mg/kg) (9). Efter 24 veckors exponering av kaniner för 345 mg/m<sup>3</sup> klorbensen registrerades ökade lungvikter (5). I en inhalationsstudie exponerades möss för klorbensen (100 mg/m<sup>3</sup>, 7 dagar/vecka, 3 mån, 5 hanar och 5 honor/grupp). Hos djuren observerades leukopeni och benmärgspåverkan (18). Exponeringsförhållandena är dock dåligt beskrivna och halten i exponeringskammaren kan ha varit ojämn och därmed kan inte en underskattning eller överskattning av dosen uteslutas. NOEL för liknande effekt har i en senare studie rapporterats vara 250 mg/kg för råttor och 125 mg/kg för möss (9).

Klorbensen har visats vara måttligt hud och ögonirriterande, men saknat sensibiliserande effekt i test på marsvin (guinea pig maximization test) (1).

## Genotoxicitet, carcinogenicitet

Klorbensen misstänks vara en lågpotent genotoxisk substans eftersom en del studier indikerar att klorbensen är genotoxisk, medan majoriteten talar emot (1, 5). För en utförlig beskrivning av klorbensenets genotoxicitet hänvisas till kriteriedokumentet (5). I de flesta bakteriella tester för genotoxicitet har klorbensen visats vara negativt (1, 5). Däremot var klorbensen mutagent i en muslymfomatest med eller utan metabolisk aktivering. DNA-skadande effekt kunde varken detekteras i bakterietest eller i "unsheduled DNA synthesis" test i mammalceller. Klorbensen visade ingen klastogen aktivitet i ovarialceller från hamster. Däremot visades en ökning av antalet SCE (sister chromatide exchange) i CHO (chinese hamster ovary)-celler i frånvaro av metaboliserande system. *In vivo* studierna gav mestadels negativa resultat. Recessiv letal test på drosophila melanogaster visade negativa resultat. Även test av kromosomabberrationer och mikrokärnor var negativa. Positivt resultat erhöles i en mikrokärntest *in vivo*, men validiteten av resultatet har ifrågasatts (1). En svag kovalent DNA-bindning av klorbensen har visats *in vitro* och *in vivo*. *In vivo* visades även bindning till RNA och protein efter en intraperitoneal injektion av klorbensen (3). I urinen hos klorbensenexponerade råttor har N<sup>7</sup>-fenylguanin (addukt) detekterats (11).

Klorbensen har testats för carcinogen aktivitet i en cancerstudie (16). Grupper av 50 råttor och möss exponerades peroralt för klorbensen under 103 veckor. Den enda signifikanta effekten var en ökad förekomst av benigna neoplastiska noder i levern hos hanråttor exponerade för den högsta dosen (120 mg/kg) (obehandlade kontroller: 4/50; majsoljekontroller: 2/50; 60 mg/kg: 2/50; 120 mg/kg: 8/49). En honråtta i högdosgruppen hade tubulärt adenocarcinom i njure. En hane i lågdosgruppen och en i högdosgruppen hade övergångsepitelpapillom i urinblåsan. Detta nämndes specifikt eftersom dessa tumörformer är extremt sällsynta hos råttor (0/789 och 0/788 hos historiska kontroller). Trots detta resultat ansåg EPA (2) att det för klorbensen fanns "inadequate evidence of carcinogenicity" (grupp D).

## Reproduktionseffekter

En dos av 2714 mg/m<sup>3</sup>, 6 timmar/dag till dräktiga möss och kaniner (dag 6-15) inducerade skelettanomalier hos foster. Men eftersom exponeringen inducerade toxicitet hos honorna ansåg författarna effekten inte vara tecken på en teratogen effekt (7). I en två-generationsstudie exponerades djuren för klorbensen upp till 2070 mg/m<sup>3</sup> (6 timmar/dag, 7 dagar/vecka) under 11 veckor. Hos avkomman i F<sub>1</sub> generationen registrerades ökade levervikter (690 mg/m<sup>3</sup>). Inga fostertoxiska effekter eller effekter på fertilitet registrerades (14). Däremot noterades degenerativa förändringar i germinalcellsepitel i testikel (LOEL 690 mg/m<sup>3</sup> och NOEL 230 mg/m<sup>3</sup>).

**Tabell 1.** Effekter/påverkan på försöksdjur vid exponering för klorbensen.

Exponering	Djurslag	Effekt	Ref.
Inhalation, 11 veckor 690 mg/m <sup>3</sup> 230 mg/m <sup>3</sup>	råtta	Degeneration av germinalcellsepitel i testikel LOEL NOEL	14
Inhalation, 11 veckor 690 mg/m <sup>3</sup> 230 mg/m <sup>3</sup>	råtta	Interstitiell nefrit LOEL NOEL	14
Inhalation, 24 veckor 345 mg/m <sup>3</sup>	kanin	Ökad lungvikt	5
Inhalation, 11 veckor 230 mg/m <sup>3</sup>	råtta	Ökad levervikt LOEL	14
Peroralt, 13 veckor 500 mg/kg/dag 250 mg/kg/dag	råtta	Benmärgspåverkan LOEL NOEL	9
Peroralt, 13 veckor 250 mg/kg/dag 125 mg/kg/dag	mus	Interstitiell nefrit LOEL NOEL	9
Peroralt, 13 veckor 250 mg/kg/dag 125 mg/kg/dag	mus	Mjälte lymfoid och myeloid cellfattigdom LOEL NOEL	9
Peroralt, 13 veckor 125 mg/kg/dag 60 mg/kg/dag	råtta	Ökade levervikter LOEL NOEL	9

### Dos-respons/dos-effekt samband

Det saknas data för att bedöma dos-respons eller dos-effekt-samband när det gäller effekter på människa. I en exponeringskammarsstudie (275 mg/m<sup>3</sup>) med fem försökspersoner rapporterades subjektiva symptom (dåsighet, huvudvärk, pulserande värk i ögonen) och försämrat resultat i neuropsykologiskt test. När det gäller långtidsstudier på djur sammanfattas LOEL och NOEL från olika studier med angivande av effekt i tabell 1. LOEL-värdena för leverpåverkan för både inhalationsexponering och peroral exponering visar en ungefärlig överensstämmelse. I en inhalationsstudie påvisades benmärgspåverkan vid en angiven exponeringsnivå av 100 mg/m<sup>3</sup>, men exponeringsförhållanden är osäkra och resultaten motsägs av en 2 års studie där inga liknande effekter påvisades.

### Slutsatser

Data för fastställande av kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för klorbensen saknas. I en kammarsstudie registrerades CNS påverkan (subjektiva symptom) på människa vid 275 mg/m<sup>3</sup>. I djurförsök har leverförstoring visats (LOEL 230 mg/m<sup>3</sup>, 11 veckor) och vid högre nivåer testikel och njurpåverkan. Klorbensen kan också påverka benmärgen, men det är ej klarlagt att så sker vid den lägsta lufthalt som

ger leverpåverkan. Att döma av djurförsök, då klorbensen givits peroralt, uppträder benmärkspåverkan vid högre exponeringsnivåer.

## Referenser

1. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). *Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Occupational toxicants*. Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Weinheim: VCH-Verlagsgesellschaft, 1999.
2. EPA. Health effects assessment of chlorobenzene, (US). Environmental Protection Agency, Chincinnati, OH, EPA/600/8-89/009; National Technical Information Service, PB90-142514, USA.
3. Grilli S, Arfellini G, Colacci A, Mazzullo M, Prodi G. In vivo and in vitro covalent binding of chlorobenzene to nucleic acids. *Jpn J Cancer Res* 1985;76:745-751.
4. Guenther TM, Luo G. Investigation of the role of the 2,3-epoxidation pathway in the bioactivation and genotoxicity of dietary allylbenzene analogs. *Toxicology* 2001;160:47-58.
5. Hellman B. *NIOH and NIOSH basis for an occupational standard*. Chlorobenzene. *Arbete och Hälsa* 1992;31:1-73. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
6. IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol 71. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1999;71:433.
7. John JA, Hayes WC, Hanley TR, Johnson KA, Gushow TS, Rao KS. Inhalation teratology study on monochlorobenzene in rats and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;76:365-373.
8. Lundberg P (red.). *Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden*. 14. *Arbete och Hälsa* 1993;36:11-22. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
9. Kluwe WM, Dill G, Persing R, Peters A. Toxic responses to acute, subchronic, and chronic oral administrations of monochlorobenzene to rodents. *J Toxicol Environ Health* 1985;15:745-767.
10. Knecht U, Woitowitz H-J. Human toxicokinetics of inhaled monochlorobenzene: latest experimental findings regarding re-evaluation of the biological tolerance value. *Int Arch Environ Health* 2000;73:543-554.
11. Krewet E, Müller G, Norpoth K. The excretion of chlorophenylmercapturic acid, chlorophenols and a guanine adduct in the urine of chlorobenzene-treated rats after phenobarbital treatment. *Toxicology* 1989;59:67-79.
12. Kumagai S, Matsunaga I. Concentrations of urinary metabolites in workers exposed to monochlorobenzene and variation in the concentration during a workshift. *Occup Environ Med* 1994;51:120-124.
13. Kusters E, Lauwerys R. Biological monitoring of exposure to monochlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62:329-331.
14. Nair RS, Bartel JA, Schroeder RE, Knezevich A, Stack CR. A two generation reproduction study with monochlorobenzene vapor in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1987;9:678-686.
15. Nedelcheva V, Gut I, Soucek P, Frantik E. Cytochrome P450 catalyzed oxidation of monochlorobenzene, 1,2- and 1,4-dichlorobenzene in rat, mouse, and human liver microsomes. *Chemico-Biol Interact* 1998;115:53-70.
16. NTP. *Toxicology and carcinogenesis studies of chlorobenzene (CAS No 108-90-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)*. Technical report 261. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program 1985:1-220.
17. Ogata M, Taguchi T, Hirota N, Shimada Y, Nakae S. Quantitation of urinary chlorobenzene metabolites by HPLC: concentrations of 4-chlorocatechol and chlorophenols in urine and of chlorobenzene in biological specimens of subjects exposed to chlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:121-128.



18. Zub M. Reactivity of the white blood cell system to toxic action of benzene and its derivatives. *Acta Biol Cracoviencia Ser Zoologica* 1978;21:163-174.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Litium med föreningar

**2003-06-04**

Underlaget baserar sig på ett kriteriedokument framtaget av den Nordiska Expertgruppen (16).

### Kemisk-fysikaliska data

Ämne (Synonym)	Kemisk formel	Molekylvikt	CAS nr
Litium	Li	6,94	7439-93-2
Litiumhydrid	LiH	7,95	7580-67-8
Litiumaluminiumhydrid (Li-tetrahydroaluminat)	LiAlH <sub>4</sub>	37,95	16853-85-3
Litiumborohydrid (Li-tetrahydroborat)	LiBH <sub>4</sub>	21,78	16949-15-8
Litiumoxid	Li <sub>2</sub> O	29,88	12057-24-8
Litiumhydroxid	LiOH	23,95	1310-65-2
Litiumhydroxidmonohydrat	LiOH·H <sub>2</sub> O	41,96	1310-66-3
Litiumnitrid	Li <sub>3</sub> N	34,83	26134-62-3
Litiumamid	LiNH <sub>2</sub>	22,95	7782-89-0
Litiumnitrat	LiNO <sub>3</sub>	68,94	7790-69-4
Litiumkarbonat	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	73,89	554-13-2
Litiumsulfat	Li <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	109,94	10377-48-7
Litiumfluorid	LiF	25,94	7789-24-4
Litiumklorid	LiCl	42,39	7447-41-8
Litiumbromid	LiBr	86,84	7550-35-8
Litiumacetat	LiCH <sub>3</sub> COO	65,99	546-89-4
Litiumacetat, dihydrat	LiCH <sub>3</sub> COO·2 H <sub>2</sub> O	102,01	6108-17-4
Litiumcitrat	Li <sub>3</sub> C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> (OH)(COO) <sub>3</sub>	209,92	919-16-4
Litiumneodekanoat	LiC <sub>9</sub> H <sub>19</sub> COO	178,24	27253-30-1
Litiumstearat	LiC <sub>17</sub> H <sub>35</sub> COO	290,42	4485-12-5
Litium 12-hydroxistearat	LiC <sub>17</sub> H <sub>34</sub> (OH)COO	306,41	7620-77-1

Litium är en mjuk, silvervit alkalimetall, som snabbt oxideras i luft och täcks av ett grått oxidationsskikt. Oxidationstalen hos litium kan vara 0 och +I. Litium sönderdelar vatten under vätgasutveckling och ger starkt alkaliska lösningar av litiumhydroxid. Även en del andra litiumföreningar t.ex. litiumhydrid, litiumnitrid, litiumoxid, litiumamid och litiumkarbonat är alkaliska per se eller på grund av bildning av litiumhydroxid. Lösligheten i vatten varierar hos olika litiumför-

eningar. Hydroxiden är löslig i vatten. Exempel på andra mycket lösliga föreningar är litiumklorid och litiumbromid (12, 16).

### **Förekomst, användning**

Litium förekommer i naturen i låga halter, men halterna varierar mycket beroende på geografiskt läge. Små mängder litium finns i dricksvatten och i olika födoämnen och det dagliga intaget av litium sammantaget har uppskattats till högst några mg. Mineralvatten på flaska kan dock innehålla ända upp till 5,2 mg Li/l (0,7 mmol Li/l) och konsumtion av mineraltillskott kan ge ytterligare ca 5-6 mg Li/dag (0,7-0,9 mmol Li/dag). Litiumoxid utvinns ur malm och genom vidare processer framställs andra litiumföreningar och litiummetall. Litiumsalter extraheras också från naturliga saltsjöar (16). Litium och litiumföreningar används i batterier, som katalysatorer och som reagensmedel inom organisk syntes. Litiummetall används också i legeringar och för tillverkning av olika litiumföreningar. Litiumkarbonat är den industriellt viktigaste litiumföreningen och utgångsmaterial för tillverkning av olika litiumsalter. Ämnet används även vid tillverkning av aluminium, som flussmedel inom glas-, emalj- och keramisk industri och inom byggnadsindustri. En annan industriellt viktig litiumförening är litiumhydroxid. Den används bl.a. för tillverkning av litiumstearat, som ingår i t.ex. smörjfett. Litiumsalter av fettsyror används exempelvis inom bilindustrin och i kosmetika. Litiumklorid och litiumbromid används i luftkonditioneringsystem för att binda fukt. Litiumhalider (litiumklorid, litiumfluorid) används även som flussmedel vid svetsning och lödning. Vissa litiumföreningar (litiumkarbonat, litiumcitrat, litiumsulfat, litiumacetat) används som läkemedel. Den huvudsakliga användningen av litium år 2000 i Sverige var inom glas- och glasvaruindustri, maskinindustri, bilserviceverkstäder/transportföretag/motorfordonsindustri och inom massa- och pappers(varu)industri (16).

### **Upptag, distribution, utsöndring**

Litium tas upp snabbt och fullständigt via mag-tarmkanalen, men absorptions-hastigheten beror bl.a. på lösligheten hos föreningen. Efter peroral administration av en utspädd lösning av litiumklorid rapporterades i en studie maximala serumlitiumnivåer hos människa efter 30-60 minuter. En platå uppnåddes efter 12-24 timmar (16). Definierad daglig dos vid peroral litiumbehandling inom psykiatri i Sverige har rapporterats vara 167 mg Li (den dos som krävs varierar avsevärt från patient till patient) och rekommenderad serumnivå 12 timmar efter senaste dos är 0,5-0,8 mmol Li/l generellt och 0,9-1,2 mmol Li/l i enstaka fall (16).

Humandata indikerar också att upptaget via luftvägarna kan vara relativt högt, medan upptaget av litium med föreningar via huden anses vara ringa. Upptag av litium (löst i fukt) rapporterades hos patienter, vid användning av respirator med en litiumkloridtäckt "värme och fuktighetsväxlare" under minst 5 dagar. Serumlitium steg från icke detekterbara nivåer till 0,01-0,05 mmol/l eller t.o.m. 0,1 mmol/l och återgick efter avslutad användning av respirator till icke

detekterbara nivåer inom några dagar. Hos en 7 år gammal flicka noterades fluktuerande nivåer av litium i serum med ett toppvärde på 3,9 mmol/l, dag 16. Författarna beräknade att den dagliga mängden litiumklorid som inhalerades hos vuxna från en ny ”värme och fuktighetsväxlare” utgjorde 80% av litiuminnehållet och motsvarade en oral dos på 100 mg litiumklorid/dag eller ca 16 mg Li/dag (2,3 mmol Li/dag). Detta är ungefär en tiondel av rekommenderad dos av litiumkarbonat hos patienter. Data ovan indikerar dock att kliniskt relevanta eller t.o.m. toxiska nivåer kan uppkomma hos barn. I ett annat arbete rapporterades att mer än 90% av litiumkloridinnehållet i en ”värme och fuktighetsväxlare” hade deponerats i en testlunga efter 20 minuter. Ett betydligt lägre upptag vid inhalation (17%) påvisades dock hos råttor med normal andningsfrekvens, som exponerades för litiumklorid i aerosolform (från lösning innehållande 1% litium) under 3 timmar (16).

Efter upptag distribueras litium i kroppen, men metaboliseras inte i nämnvärd grad. Litium binder sannolikt inte till plasma- eller vävnadsproteiner i någon större utsträckning. Hos människa är nivåerna i t.ex. lever, erythrocyter och hjärna lägre än i serum vid steady-state. I njurar, sköldkörtel och ben är nivåerna högre än i serum. Halveringstiden för distributionfasen för litium i serum och plasma är ca 2-6 timmar hos människa. Utsöndring sker huvudsakligen via njurarna. Över 95% av en peroral singeldos av litium utsöndras i oförändrad form via njurarna hos människa. En till två tredjedelar av dosen utsöndras under de första 6-12 timmarna och resten under en 14-dagarsperiod. Litium filtreras fritt genom glomeruli, men ca 80% återresorberas tillsammans med natrium och vatten, huvudsakligen i proximala tubuli. Vid upprepad administration ökar utsöndringen av litium under de första 5-6 dagarna tills steady-state uppnås. Halveringstiden för eliminationsfasen är 12-27 timmar vid singeldos, men kan öka till 58 timmar hos äldre eller vid kronisk administration. Litium passerar placentabariären och blodkoncentrationerna hos modern och i navelsträngen är likartade. Litium utsöndras även i bröstmjolk. Nivåerna i bröstmjolk hos människa är ca 50% av nivåerna i serum (16).

## **Toxiska effekter**

### *Humandata*

Akut förgiftning kan uppträda i samband med intag av litium vid ett enstaka tillfälle. Förgiftade personer har i sådana fall lindrigare symptom och förgiftningen innebär mindre risk än vid andra former av litiumförgiftning, eftersom halveringstiden för elimination av litium är kortare hos personer som inte tidigare exponerats för litium. Serumlitiumnivån kan vara hög - över 4 mmol/l - utan kliniska symptom på toxicitet. Intag av en stor dos vid ett tillfälle framkallar dock vanligen kräkningar och diarré (16).

Förgiftning kan också uppträda hos patienter som använt litium en tid, men som fått ökade serumlitiumnivåer på grund av dosökning eller försämrad njurfunktion. Vanligen innebär serumnivåer omkring 1,2-1,6 mmol Li/l risk för förgiftning, men

toxiska symptom kan uppträda redan vid rekommenderad terapeutisk dos. Den kliniska bilden vid förgiftning är bara svagt korrelerad med serumlitiumkoncentrationen. Biverkningar förekommer ofta vid terapeutiska doser dvs. vid serum- eller plasmanivåer omkring 0,5-1,2 mmol Li/l (mätning 12 timmar efter administrerad dos). Några av de vanligaste biverkningarna vid 12-timmarsvärdet 0,5-0,8 mmol/l för serumlitium är måttlig nefrogen diabetes insipidus, finvågig handtremor, viktökning, förhöjda värden på sköldkörtelstimulerande hormon och hypotyreoos (16).

Få studier föreligger över effekter av litium i samband med yrkesmässig exponering. I en dåligt avrapporterad NIOSH-studie över personal vid en anläggning, där man producerade batterisystem, uppgavs att arbetare vid avdelningar med högre litiumexponering rapporterade färre hälsoproblem (dåligt definierade) än arbetare vid en avdelning där litiumexponeringen generellt var lägre (17). Lufthalterna (fullskift, personlig provtagning) rapporterades vara upp till 0,12 mg Li/m<sup>3</sup>, medan serumvärdena var upp till 1,6 μmol Li/l. Författarna konkluderade att det var osannolikt att litiumexponeringen vid fabriken kunde orsaka biverkningar eller toxiska effekter liknande dem som observerats hos patienter, om tidigare exponeringsnivåer varit i samma storleksordning som aktuella nivåer.

I en annan NIOSH-rapport (23) redovisades frekvensen av olika symptom (baserat på frågeformulär) hos arbetare, som var exponerade för alkaliskt litiumdamm i olika grad, vid en anläggning där olika litiumföreningar producerades. Vid en jämförelse mellan 21 arbetare som bedömdes som "exponerade" och 23 arbetare som bedömdes som "mindre exponerade" (57% vs. 39% rökare) framkom att problem från övre luftvägarna var vanligare hos de "exponerade". Bihåleproblem rapporterades hos 43% vs. 39%, rinnande näsa hos 38% vs. 17%, näsblödning hos 14% vs. 0% och torrhet i svalget hos 52% vs. 4%. Även vissa andra symptom som huvudvärk och hudirritation var vanligare hos de "exponerade" arbetarna (38% vs. 9% respektive 38% vs. 13%). Irritations-symptomen, speciellt bihåleproblem och rinnande näsa, rapporterades vara mest plågsamma hos de som var sysselsatta med emballering av litiumhydroxid (pH 12,6) och litiumkarbonat (pH 11,2) och åtskilliga arbetare klagade över smärtsamma brännskador på huden och irritation från exponering för litiumhydroxid. Personlig och stationär provtagning av damm gjordes för mätning av totaldamm och respirabelt damm samt specifik analys av litiuminnehåll. Litiumnivån i luft (i totaldamm) vid personlig provtagning på dessa arbetsplatser (litiumhydroxid respektive litiumkarbonat "bagging areas") var 0,02-0,05 respektive 0,54-1,84 mg Li/m<sup>3</sup>. I ett område där litiumkarbonat maldes var litiumnivån i luft (totaldamm) vid personlig provtagning 1,08-3,53 mg Li/m<sup>3</sup>. Blodprov erhöles från 18 "exponerade" och 6 "mindre exponerade" arbetare. Litiumnivån i blod var under detektionsgränsen (0,1 mmol/l) i alla prover utom 2. Dessa båda prover togs på två arbetare före arbetsskiftet och innehöll 0,14 respektive 0,3 mmol Li/l. Ingen mätbar ökning i blodlitiumhalt noterades under skiftet (23).

Märkbar slemhinneirritation har även rapporterats vid exponering för 2 mg/m<sup>3</sup> litium/aluminiumdamm (litiuminnehåll upp till 2,5% av legeringen) (4). Vidare

har litiumhydrid, litiumtetrahydroaluminat och litiumtetrahydroborat uppgivits vara irriterande och frätande (5, 7, 8, 18), men få data angående aktuella lufthalter har påträffats. Opublicerade studier refererade i Patty (3) och ACGIH-dokumentationen (1) rapporterar dock irritationseffekter hos arbetare vid exponering för litiumhydrid (antal arbetare och exponeringstid anges ej) vid mycket låga lufthalter. I Patty återges data på följande sätt: Inga effekter observerades i koncentrationsintervallet 0-0,025 mg LiH/m<sup>3</sup>. Vid nivån 0,025-0,10 mg LiH/m<sup>3</sup> upplevdes kittlingar i näsan och snuva, men dessa lufthalter tolererades av arbetare som var kontinuerligt exponerade. När koncentrationen var mellan 0,10 och 0,50 mg LiH/m<sup>3</sup> upplevdes en klar näsirritation och lite hosta och denna nivå tolererades ej. Vid 0,50-1,0 mg LiH/m<sup>3</sup> uppträdde svår näsirritation och hosta och hos en del arbetare ögonirritation. Vid lufthalter mellan 1 och 5 mg LiH/m<sup>3</sup> var alla effekterna svåra och även hudirritation förekom. Hudirritation förekom dock även vid lägre lufthalter vid varmt väder eller i samband med svettning. I ACGIH återges informationen enligt följande: Maximalt tolerabel lufthalt under korta perioder är 0,5 mg LiH/m<sup>3</sup>. Vid 0,05 mg LiH/m<sup>3</sup> vänjer sig arbetare snabbt, men koncentrationen är obehaglig för ovana individer. Personer med viss vana klagade över näs- och ögonirritation vid koncentrationer över 0,1 mg LiH/m<sup>3</sup> och klåda på exponerade hudområden vid nivåer över ca 0,2 mg LiH/m<sup>3</sup>.

#### *Djurdata*

Akuttoxiciteten vid peroral engångsadministration av olika litiumföreningar är måttlig. LD<sub>50</sub> vid peroral administration av litiumklorid till råtta och kanin har rapporterats vara 757 respektive 850 mg/kg bw, vilket motsvarar 124 respektive 139 mg Li/kg bw (18 respektive 20 mmol Li/kg bw). LD<sub>50</sub> vid peroral administration av litiumkarbonat till hund och mus har uppgivits vara 500 respektive 710 mg/kg bw (94 respektive 133 mg Li/kg bw; 14 respektive 19 mmol Li/kg bw) (16).

LC<sub>50</sub> (med dödsfall inom 14 dagar) vid 4 timmars exponering av råtta beräknades i en studie till 1800 mg/m<sup>3</sup> vid exponering för en aerosol innehållande 80% litiumkarbonat och 20% litiumhydroxid och litiumoxid (aerosol 1) (11). Motsvarande LC<sub>50</sub> (råtta; 4 tim; 14 dagar) var 960 mg/m<sup>3</sup> för en aerosol innehållande huvudsakligen litiumhydroxid och ca 23% litiumkarbonat (aerosol 2) och 940 mg/m<sup>3</sup> för en blandning innehållande litiumoxid med lite litiumhydroxid och ca 12% litiumkarbonat (aerosol 3) (22). Fyra olika lufthalter av respektive aerosol användes i försöken: 620, 1400, 2300, 2600 mg/m<sup>3</sup> (aerosol 1), 570, 840, 1200, 1500 mg/m<sup>3</sup> (aerosol 2) och 500, 750, 1000, 1500 mg/m<sup>3</sup> (aerosol 3). Djuren observerades dagligen och såväl självdöda som avlivade djur (avlivning 14 respektive 28 dagar efter 4-timmarsexponeringen) undersöktes histopatologiskt. Dosberoende påverkan i form av bl.a. hosta, andningssvårigheter, intorkat blod och slem runt ögon, nos och mun samt vikt förlust noterades. De mest framträdande substansrelaterade histopatologiska förändringarna var tecken på kraftig irritation i övre luftvägarna (ulcerativ/nekrotisk laryngit, erosiv/ulcerativ rinit, skvamös metaplasia) och i vissa fall sekundära lungskador. Tymuspåverkan

(kraftig minskning av lymfocyter, atrofi) observerades också, men bedömdes vara en ospecifik reaktion på systemisk stress. Irritationseffekter sågs främst i de båda högsta dosgrupperna (gäller för alla tre aerosolerna). Den aerosol som huvudsakligen innehöll litiumkarbonat gav färre och mindre svåra skador än de andra båda aerosolerna vid motsvarande koncentrationer. Rinit, laryngit eller alveolit påvisades t.ex. inte hos något av de 16 djur som exponerats för 620 mg/m<sup>3</sup> av aerosol 1, medan dessa skador noterades vid de båda lägsta exponeringsnivåerna hos ett mindre antal djur som exponerats för de andra aerosolerna (11, 22).

Vid exponering av försöksdjur för 5-55 mg LiH/m<sup>3</sup> (4-48 mg Li/m<sup>3</sup>) under 4-7 timmar (50% relativ luftfuktighet) rapporterades hosta och nysningar vid alla koncentrationer. Vid nivåer över 10 mg LiH/m<sup>3</sup> sågs frätskador på delar av pälsen och huden. Tillfälligtvis noterades även allvarlig inflammation och irritation i ögonen och hos ett fåtal råttor var nässeptum förstörd (26). Dessa effekter hänfördes till alkaliniteten hos hydrolysisprodukten, litiumhydroxid. I samma studie sågs sårbildning på nos och framtassar, inflammation i ögonen, partiell avstötning av slemhinneepitel i luftstrupen och i några lungor emfysem (troligen sekundär skada) vid exponering för ca 5 mg LiH/m<sup>3</sup>, 4 timmar/dag under 5 dagar, och avlivning omedelbart efter eller upp till 14 dagar efter avslutad exponering (tabell 2). Inga exponeringsrelaterade histopatologiska förändringar i lunga, lever, njurar, luftstrupe eller lymfnoder påvisades 2-5 månader efter avslutad exponering (26). Vid försök på kanin med exponering för en litiumkloridaerosol innehållande 0,6 eller 1,9 mg Li/m<sup>3</sup> under 4-8 veckor, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, rapporterades inga signifikanta inflammatoriska förändringar i lungorna (ljus-/elektronmikroskop, lungsköljning) (14).

Saltbalansen är en viktig faktor när det gäller litiums toxicitet. Vid försök på hund konstaterades att djur med normalt intag av natrium som fick dagliga perorala doser av litiumklorid (8,2 mg Li/kg bw; 1,2 mmol Li/kg bw) överlevde hela experimentperioden dvs. 150 dagar, medan samma dos var dödlig efter 12-18 dagar för djur som hade ett lågt natriumintag (21). Vid försök på råttor som fick natriumfattig föda och dagliga injektioner i bukhålan av litiumklorid (3,5-69 mg Li/kg bw/dag; 0,5-10 mmol Li/kg bw/dag) ledde en daglig dos på 6,9 mg Li/kg bw (1 mmol Li/kg bw) till temporära ökningarna i serumlitiumkoncentration, medan 21 mg Li/kg bw (3 mmol Li/kg bw) efter några dagar gav en kontinuerlig ökning. Hos råttor som fått extra natrium, sågs en kontinuerlig ökning av serumlitiumhalten vid administration av 35 mg Li/kg bw/dag (5 mmol Li/kg bw/dag), men ej vid 21 mg Li/kg bw/dag. En försämring av njurfunktionen, som ledde till döden, sågs hos djur med litiumackumulering. Histologisk undersökning visade akuta degenerativa förändringar i proximala tubuli, men inga förändringar i andra undersökta organ, förutom måttlig vakuolisering i binjurebarken. Litiuminducerad polyuri (initialt tecken på njurtoxicitet) var reversibel om administrationen av litium upphörde (24). Författaren konkluderade från denna studie att litium främst påverkar njurfunktionen.

## Mutagenicitet, carcinogenicitet

Litiumföreningar (litiumklorid, -citrat, -karbonat, -acetat, -sulfat, -hypoklorit) har testats i ett antal *in vitro* och *in vivo* studier avseende mutagenicitet, DNA skada, kromosomavvikelse och systerkromatidutbyten (16). Negativt resultat har erhållits i många av dessa studier, men även positiva resultat har rapporterats – dock vanligen vid höga doser, dvs. doser motsvarande terapeutiska doser eller högre. En möjlig förklaring till att genotoxiska effekter setts vid höga doser kan vara att det är en effekt av ökad cellöverlevnad, eftersom litium hämmar apoptosen genom hämning av enzymet glykogensyntaskinas 3 (16). Vid låga dosnivåer har genotoxiska effekter (kromosomavvikelse) endast rapporterats i några få, dåligt avrapporterade studier samt i en studie över litiumhypoklorit. I denna senare studie påvisades kromosomavvikelse vid prövning på CHO-celler *in vitro*, medan litiumhypoklorit var negativt i andra mutagenicitets-/genotoxicitetstester (16). Det bör noteras att kalcium- och natriumhypoklorit också har rapporterats ge ökning av kromosomavvikelse på däggdjursceller, varför effekten troligen kan tillskrivas hypokloritjonen. Det stora flertalet studier över kromosomskada i leukocyter, lymfocyter och benmärgsceller hos patienter indikerar ingen ökad risk för kromosomavvikelse eller systerkromatidutbyten vid litiumterapi (16). Weiner (27) konkluderar att den samlade kunskapen, baserad på alla data från humanstudier, djurstudier och genotoxicitetsstudier, indikerar att litiumjonen varken är mutagen, skadar DNA eller inducerar kromosomavvikelse hos patienter.

Inga data som ger vid handen att litium har tumörframkallande egenskaper har påträffats (18, 20, 27).

## Reproduktionseffekter

### *Humandata*

Ökad incidens av en sällsynt hjärtdefekt (Epstein´s anomali) hos barn födda av mödrar som medicinerats med litium under första trimestern rapporterades under 1970-talet. Data härrörde från det s.k. litiumbabyregistret, ett register med retrospektiva frivilligt inrapporterade data (2, 13). Senare studier indikerar små eller inga risker för foster vid litiumterapi (16). Cohen *et al.* (6) utvärderade 1994 alla kontrollerade epidemiologiska studier som publicerats efter de alarmerande rapporterna från litiumbabyregistret och konkluderade att den teratogena risken vid administration av litium under första trimestern är lägre än vad som tidigare antagits. Huruvida litiumexponering av foster har effekter på utvecklingen efter födelsen har undersökts i ett fåtal studier. Ingen ökad frekvens fysiska eller mentala abnormaliteter vid jämförelse med icke exponerade syskon rapporterades i en uppföljningsstudie med 60 barn utan ”medfödda abnormaliteter” ur litiumbabyregistret (25). Inte heller i en studie där milstolpar i utvecklingen (t.ex. sitta, krypa, prata, gå) bedömdes hos 22 barn till mödrar som behandlats med litium sågs någon skillnad jämfört med kontroller (13). När det gäller eventuell påverkan



på reproduktionsförmågan hos män vid användning av litiuminnehållande läkemedel är befintliga data otillräckliga för en konklusion (16).

### *Djurdata*

I djurförsök har teratogena effekter vid administration av litium rapporterats vara dos-relaterade. I en review (15) angavs NOAEL för fosterpåverkan och påverkan på moderdjur till 10 mg Li/kg bw/dag (1,4 mmol Li/kg bw/dag) vid administration av litium under de kritiska perioderna för differentiering och organogenes. Defekter i hjärtkärlsystemet har inte påvisats i djurförsök (16).

Signifikant hämrad spermatogenes har rapporterats vid dagliga injektioner under huden av 0,3 mg Li/kg bw (0,04 mmol Li/kg bw) som litiumklorid under 15 dagar (10). Det konstaterades i studien att litium hade effekter på testikelfunktionen genom att reducera serumnivåerna av FSH, LH, prolaktin och testosteron. Minskad aktivitet av nyckelenzymer i androgenbiosyntesen påvisades också. Administration av litiumklorid under 20 och 25 dagar minskade dessutom vikten på testiklar, prostata och sädesblåsor. Serumlitiumnivån rapporterades vara ca 0,5 mmol/l (10). Samma författare visade att en prolaktininjektion 8 timmar efter behandlingen med litiumklorid skyddade från flertalet av de nämnda effekterna (9).

Effekter på fertiliteten, vid doser där djuren ej föreföll påverkade i övrigt, noterades i en ofullständigt avrapporterad studie, där möss av båda könen fick dricksvatten innehållande litiumklorid (10-200 mmol Li/l; 69-1388 mg Li/l). Färre kullar och ökad dödlighet hos ungarna under perioden mellan födelse och avvänjning rapporterades i gruppen som fått 50 mmol Li/l (347 mg Li/l) 2 veckor före parning och under dräktighet och digivningsperiod. Plasmanivån uppgavs vara ca 0,7 mmol Li/l. När djuren fick 50 mmol Li/l 5 veckor före parning och framåt, sågs även försenad postnatal tillväxt och utveckling. Ingen reproduktion rapporterades hos djur som fick 100 mmol Li/l (694 mg Li/l) (19).

### **Dos-effekt/dos-respons samband**

Få data föreligger som kan användas för att bedöma dos-effekt/dos-respons samband vid yrkesmässig exponering för litium. Irritation av luftvägar, ögon och hud eller till och med frätskador har dock rapporterats i flera studier vid exponering för litiummetall och alkaliska litiumföreningar. I en studie (refererad i ref. 3) uppgavs lätt näsirritation vid exponering för 0,025-0,10 mg LiH/m<sup>3</sup> och klar näsirritation och hosta vid 0,10-0,50 mg LiH/m<sup>3</sup>. Vid exponeringsnivån 0,50-1,0 mg LiH/m<sup>3</sup> förelåg svår näsirritation och hosta och hos några arbetare ögonirritation (tabell 1). Litiumhydroxid förefaller vara irriterande vid ungefär samma lufthalter. Irritationssymptom från övre luftvägarna och hudirritation rapporterades i en studie (23) vid exponering för ca 0,02-0,05 mg Li/m<sup>3</sup>. Vid exponering för litiumkarbonat uppgavs irritation av övre luftvägarna vid lufthalter omkring 0,5-1,8 mg Li/m<sup>3</sup> (23). Inga andra effekter än irritation och frätskador har kunnat tillskrivas litium och dess föreningar vid yrkesmässig exponering. Tillgängliga data indikerar också att serumnivåerna av litium hos exponerade arbetare är

mycket låga jämfört med de nivåer som uppmätts hos patienter. En teoretisk beräkning av det dagliga upptaget vid lufthalten 1 mg Li/m<sup>3</sup> ger ett värde på 10 mg Li (under förutsättning att 10 m<sup>3</sup> inhaleras under 8 timmar och att upptaget är 100%). Detta skall jämföras med den definierade dagliga dosen i Sverige (167 mg Li) vid användning av litium som läkemedel inom psykiatri.

Dos-effektsamband i djurförsök vid inhalationsexponering för litiumhydrid sammanfattas i tabell 2.

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för litium och litiumföreningar är luftvägsirritation. Irritation av luftvägar, ögon och hud eller till och med frät-skador kan uppkomma vid exponering för litium och alkaliska litiumföreningar. Irritation av övre luftvägarna har rapporterats hos arbetare vid exponering för 0,02-0,09 mg Li/m<sup>3</sup> som litiumhydrid. Vid exponering för litiumhydroxid har irritationssymptom rapporterats vid ungefär samma lufthalter.

**Tabell 1.** Dos-effekt data för människa vid yrkesmässig exponering för litium.

Exponeringsnivå (mg /m <sup>3</sup> )		Effekt	Ref.
som Li-förening	som Li		
0-0,025 (LiH)	0-0,022	Ingen effekt	3
0,069-0,17* (LiOH)	0,02-0,05*	Irritationssymptom	23
0,025-0,10 (LiH)	0,022-0,09	Kittlingar i näsan, snuva. Tolererades av arbetare som var kontinuerligt exponerade	3
0,05 (LiH)	0,04	Arbetare vänjer sig snabbt, obehagligt för ovana individer	1
0,10-0,50 (LiH)	0,09-0,44	Klar näsirritation och lite hosta. Tolererades ej	3
>0,1 (LiH)	>0,09	Ögon- och näsirritation hos personer med viss vana	1
>0,2 (LiH)	>0,17	Klåda på exponerad hud	1
0,5 (LiH)	0,44	Maximalt tolerabel lufthalt under korta perioder	1
0,50-1,0 (LiH)	0,44-0,87	Svår näsirritation och hosta. Ögonirritation hos några arbetare	3
2,88-9,8* (Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	0,54-1,84*	Irritationssymptom	23
1,0-5,0 (LiH)	0,87-4,4	Svåra irritationseffekter, hudirritation	3

\*halten avser mängd i totaldamm vid personlig provtagning

**Tabell 2.** Samband mellan exponering och effekt vid inhalationsexponering för litiumhydrid i djurexperimentella studier.

Exponering	Djurslag (antal djur)	Effekt	Ref.
5 mg LiH/m <sup>3</sup> , 4 tim/dag, 5 dagar	Råtta (10), marsvin (3), mus (10), kanin (3)	Viss sårbildning på nos och framtassar, emfysem i några lungor, ögoninflammation hos marsvin och kanin, partiell avstötning av slemhinneepitel i luftstrupen hos mus	26
45 mg LiH/m <sup>3</sup> , 4 tim	Kanin (2)	Skador på nos och framtassar, akut ögoninflammation	26
49 mg LiH/m <sup>3</sup> , 4 tim	Marsvin (2)	Inga yttre skador	26
55 mg LiH/m <sup>3</sup> , 4 tim	Råtta (8), mus (8)	Destruktiva skador på nos och framtassar, yttlig avstötning av slemhinneepitel i luftstrupen hos mus	26

## Referenser

1. ACGIH. *Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices*. 7th ed. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc., 2001.
2. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.
3. Beliles RP. Lithium, Li. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology vol 2*. 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 1994:2087-2097.
4. Bencze K, Pelikan C, Bahemann-Hoffmeister A, Kronseder A. Lithium/aluminium alloys. A problem material for biological monitoring. *Sci Total Environ* 1991;101:83-90.
5. Birch NJ. Lithium. In: Seiler HG, Sigel H, Sigel A, eds. *Handbook on the toxicity of inorganic compounds*. New York: Marcel Dekker, 1988:383-393.
6. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271:146-150.
7. Cordasco EM, Kosti H, Vance JW, Golden LN. Pulmonary edema of noncardiac origin. *Arch Environ Health* 1965;11:588-596.
8. Cracovaner AJ. Stenosis after explosion of lithium hydride. *Arch Otolaryngol* 1964;80:87-92.
9. Ghosh D, Biswas NM, Ghosh PK. Studies on the effect of prolactin treatment on testicular steroidogenesis and gametogenesis in lithium-treated rats. *Acta Endocrinol* 1991;125:313-318.
10. Ghosh PK, Biswas NM, Ghosh D. Effect of lithium chloride on testicular steroidogenesis and gametogenesis in immature male rats. *Acta Endocrinol* 1991;124:76-82.
11. Greenspan BJ, Allen MD, Rebar AH. Inhalation toxicity of lithium combustion aerosols in rats. *J Toxicol Environ Health* 1986;18:627-637.
12. Hägg G. *Allmän och oorganisk kemi*, femte uppl. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1969:610-619.
13. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, Donnenfeld AE, Rieder M, Santelli R, Smythe J, Pastuszak A, Einarson T, Koren G. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992;339:530-533.
14. Johansson A, Camner P, Curstedt T, Jarstrand C, Robertson B, Urban T. Rabbit lung after inhalation of lithium chloride. *J Appl Toxicol* 1988;8:373-375.

15. Johnson EM. A summary review and human perspective for developmental toxicity evaluations of lithium in laboratory animals. In: Schrauzer GN, Klippel KF, eds. *Lithium in biology and medicine*. Weinheim, Germany: VCH Verlagsgesellschaft, 1991:101-112.
16. Json Lagerkvist B, Lindell B. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals*. 131. *Lithium and lithium compounds*. *Arbete och Hälsa* 2002;16:1-48. Arbetslivsinstitutet, Solna.
17. Kawamoto MM, Echt A, Reh CM. *Health hazard evaluation report*. US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Eagle-Picher Industries, Joplin, 1999 (HETA 96-0016-2777).
18. Léonard A, Hantson P, Gerber GB. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of lithium compounds. *Mutat Res* 1995;339:131-137.
19. Mrocza DL, Hoff KM, Goodrich CA, Baker PC. Effect of lithium on reproduction and postnatal growth of mice. *Biol Neonate* 1983;43:287-296.
20. Norton B, Whalley LJ. Mortality of a lithium treated population. *Br J Psychiatry* 1984;145:277-282.
21. Radomski JL, Fuyat HN, Nelson AA, Smith PK. The toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride. *J Pharmacol Exp Ther* 1950;100:429-444.
22. Rebar AH, Greenspan BJ, Allen MD. Acute inhalation toxicopathology of lithium combustion aerosols in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1986;7:58-67.
23. Salisbury S, Keenlyside R. *Health hazard evaluation report*. US Department of Commerce, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), The Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch. Lithium Corporation of America, Bessemer City, 1981 (HHE 80-036-922).
24. Schou M. Lithium studies. 1. Toxicity. *Acta Pharmacologia et Toxicologia* 1958;15:70-84.
25. Schou M. What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 1976;54:193-197.
26. Spiegl CJ, Scott JK, Steinhardt H, Leach LJ, Hodge HC. Acute inhalation toxicity of lithium hydride. *Arch Ind Health* 1956;14:468-470.
27. Weiner ML. Overview of lithium toxicology. In: Schrauzer GN, Klippel KF, eds. *Lithium in biology and medicine*. New York: VCH Publishers, Inc., 1991:81-99.

## Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 24. Arbete och Hälsa 2003:15, s 1-71. Arbetslivsinstitutet, Stockholm.

Sammanställningar baserade på kritisk genomgång och värdering av de vetenskapliga fakta, vilka är relevanta som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Volymen omfattar de underlag som avgivits från Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden under perioden juli 2002 – juni 2003.

Nyckelord: Dieselvavgaser, Hygieniskt gränsvärde, Kadmium, Klorbensen, Litium, Litiumföreningar, Riskvärdering, Toxikologi, Trietanolamin, Vetenskapligt underlag.

## Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 24. Arbete och Hälsa 2003:15, p 1-71. National Institute for Working Life, Stockholm.

Critical review and evaluation of those scientific data which are relevant as a background for discussion of Swedish occupational exposure limits. This volume consists of the consensus reports given by the Criteria Group at the Swedish National Institute of Occupational Health from July, 2002 through June, 2003.

Key Words: Cadmium, Chlorobenzene, Diesel exhaust, Lithium, lithium compounds Occupational exposure limit (OEL), Risk assessment, Scientific basis, Toxicology, Triethanolamine.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXIV" is published in Arbete och Hälsa 2003:16.

## BILAGA

**Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer**

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH	(nr)
Acetaldehyd	1987-02-17	1987:38	(8)
Acetamid	1991-12-11	1992:46	(13)
Aceton	1987-10-20	1988:31	(9)
Acetonitril	1989-09-12	1991:7	(11)
Akrylamid	1991-04-17	1992:2	(12)
Akrylater	1984-09-12	1985:31	(6)
Akrylnitril	1987-04-28	1987:38	(8)
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983:35	(4)
Alifatiska monoketoner	1990-09-05	1992:2	(12)
Alkaner, C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub>	1983-06-01	1983:35	(4)
Allylalkohol	1986-09-09	1987:38	(8)
Allylamin	1983-08-25	1983:35	(4)
Allylklorid	1989-06-06	1989:31	(10)
Aluminium	1982-04-21	1982:23	(3)
reviderat	1994-09-14	1995:18	(16)
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19	(1)
Ammoniak	1987-04-28	1987:38	(8)
Amylacetat	1983-03-23	1983:35	(4)
reviderat	2000-06-14	2000:21	(21)
Anilin	1988-10-26	1989:31	(10)
Antimon	1999-12-8	2000:21	(21)
Antrakinson	1987-11-26	1988:31	(9)
Arsenik, oorganisk	1980-12-09	1982:8	(2)
reviderat	1984-02-15	1984:43	(5)
Arsin	1987-10-20	1988:31	(9)
Asbest	1981-10-21	1982:23	(3)
Barium	1987-06-16	1987:38	(8)
reviderat	1994-01-26	1994:29	(15)
Bensen	1981-03-04	1982:8	(2)
reviderat	1988-02-24	1988:31	(9)
Bensoylperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Beryllium	1984-04-25	1984:43	(5)
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	1990-09-05	1992:2	(12)
Bomullsdamm	1986-02-14	1986:34	(7)
Bornitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Borsyra, Borax	1982-10-06	1983:35	(4)
Butadien	1985-10-23	1986:34	(7)
1-Butanol	1981-06-17	1982:23	(3)
Butanoler	1984-06-06	1984:43	(5)
Butylacetat	1984-06-06	1984:43	(5)
Butylacetater	1998-02-11	1998:24	(19)
Butylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Butylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Cyanamid	1998-09-30	1999:25	(20)
Cyanoakrylater	1997-03-05	1997:24	(18)

Cyanväte	2001-02-07	2001:19	(22)
Cykloalkaner, C <sub>5</sub> -C <sub>15</sub>	1984-04-25	1984:43	(5)
Cyklohexanon	1982-03-10	1982:23	(3)
reviderat	1999-02-24	1999:25	(20)
Cyklohexanonperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Cyklohexylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Desfluran	1998-05-27	1998:24	(19)
Diacetonalkohol	1988-12-14	1989:31	(10)
1,2-Dibrom-3-klorpropan	1979-05-30	1981:19	(1)
Dicyklopentadien	1994-03-23	1994:29	(15)
Dieselavgaser	2002-12-04	2003:15	(24)
Dietanolamin	1991-09-04	1992:46	(13)
Dietylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
2-Dietylaminopropanol	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietylglykol	1992-09-16	1993:36	(14)
Dietylglykoleter + acetat	1996-12-11	1997:24	(18)
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24	(17)
Dietylglykolmonobutyleter	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietyltriamin	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	1995-01-25	1995:18	(16)
Difenylamin	1995-01-25	1995:18	(16)
4,4'-Difenylmetandiisocyanat (MDI)	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	2001-05-30	2001:19	(22)
Diisocyanater	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	1988-04-27	1988:31	(9)
Diisopropylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Diklorbensener	1998-02-11	1998:24	(19)
Diklordifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
1,2-Diklorethan	1980-02-29	1981:19	(1)
Diklormetan	1980-02-29	1981:19	(1)
Dikumylperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Dikväveoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
N,N-Dimetylacetamid	1994-03-23	1994:29	(15)
Dimetyladipat	1998-12-09	1999:25	(20)
Dimetylamin	1997-12-10	1998:24	(19)
N,N-Dimetylanilin	1989-12-12	1991:7	(11)
Dimetyldisulfid	1986-09-09	1987:38	(8)
Dimetyleter	1994-09-14	1995:18	(16)
Dimetyletylamin	1991-06-12	1992:2	(12)
Dimetylformamid	1983-03-23	1983:35	(4)
Dimetylglutarat	1998-12-09	1999:25	(20)
Dimetylhydrazin	1993-01-27	1993:36	(14)
Dimetylsuccinat	1998-12-09	1999:25	(20)
Dimetylsulfid	1986-09-09	1987:38	(8)
Dimetylsulfoxid, DMSO	1991-12-11	1992:46	(13)
Dinitrotoluen	1991-04-17	1992:2	(12)
Dioxan	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	1992-03-04	1992:46	(13)
Dipropylglykol	1993-05-26	1993:36	(14)
Dipropylglykolmonometyleter	1990-12-12	1992:2	(12)
Disulfiram	1989-10-31	1991:7	(11)
Enzymer, industriella	1996-06-05	1996:24	(17)
Etanolamin	1991-09-05	1992:46	(13)
Etanolånga	1990-05-30	1991:7	(11)
Eten (Etylen)	1996-12-11	1997:24	(18)
Etylacetat	1990-03-28	1991:7	(11)

Etylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Etylamylketon	1990-09-05	1992:2	(12)
Etylbensen	1986-12-16	1987:38	(8)
Etylendiamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Etylenglykol	1981-10-21	1982:23	(3)
Etylenglykoldinitrat	1985-02-13	1985:31	(6)
Etylenglykolmetyleter + acetat	1999-06-02	1999:25	(20)
Etylenglykolmonoisopropyleter	1994-11-16	1995:18	(16)
Etylenglykolmonopropyleter + acetat	1993-09-15	1994:29	(15)
Etylenklorid	1980-02-29	1981:19	(1)
Etylenoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
Etylentiourinämne	2000-09-27	2001:19	(22)
Etyleter	1993-01-27	1993:36	(14)
Etylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Etylklorid	1991-12-11	1992:46	(13)
Fenol	1985-02-13	1985:31	(6)
Ferbam	1989-09-12	1991:7	(11)
Fluorväte	1984-04-25	1984:13	(5)
Formaldehyd	1979-05-30	1991:7	(1)
reviderat	1982-08-25	1983:35	(4)
Formamid	1989-12-12	1991:7	(11)
Fosforklorider	1998-09-30	1999:25	(20)
Fosforoxider	1998-02-11	1998:24	(19)
Fotogen	1988-02-24	1988:31	(9)
Freoner	1982-06-02	1982:23	(3)
Ftalater	1982-12-08	1983:35	(4)
Ftalsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Furfural	1984-04-25	1984:43	(5)
Furfurylalkohol	1985-02-13	1985:31	(6)
Gallium	1995-01-25	1995:18	(16)
Glutaraldehyd	1998-09-25	1999:25	(20)
Glykoletrar	1982-10-06	1983:35	(4)
Glyoxal	1995-09-13	1996:24	(17)
Grafit	1997-12-10	1998:24	(19)
Halotan	1985-04-25	1985:31	(6)
2-Heptanon	1990-09-05	1992:2	(12)
3-Heptanon	1990-09-05	1992:2	(12)
Hexakloretan	1993-09-15	1994:29	(15)
Hexametylendiisocyanat (HDI)	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	2001-05-30	2001:19	(22)
Hexametylentetramin	1982-08-25	1983:35	(4)
n-Hexan	1982-01-27	1982:23	(3)
2-Hexanon	1990-09-05	1992:2	(12)
Hexylenglykol	1993-11-17	1994:29	(15)
Hydrazin	1992-05-13	1992:46	(13)
Hydrokinon	1989-10-31	1991:7	(11)
Indium	1994-03-23	1994:29	(15)
Industriella enzymer	1996-06-05	1996:24	(17)
Isocyansyra (ICA)	2001-12-05	2002:18	(23)
Isoforon	1991-02-20	1992:2	(12)
Isoforondiisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Isopropanol	1981-12-09	1982:23	(3)
Isopropylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Isopropylbensen	1982-06-02	1982:23	(3)



Isopropylglykol	1994-11-16	1995:18	(16)
Järndimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	(11)
Kadmium	1980-01-18	1981:19	(1)
reviderat	1984-02-15	1984:43	(5)
reviderat	1992-05-13	1992:46	(13)
reviderat	2003-02-05	2003:15	(24)
Kalciumhydroxid	1999-02-24	1999:25	(20)
Kalciumnitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Kalciumoxid	1999-02-24	1999:25	(20)
Kaliumaluminiumfluorid	1997-06-04	1997:24	(18)
Kaliumcyanid	2001-02-07	2001:19	(22)
Kaliumdikromat	2000-05-24	2000:21	(21)
Kaliumhydroxid	2000-03-15	2000:21	(21)
Kaprolaktam	1989-10-31	1991:7	(11)
Katekol	1991-09-04	1992:46	(13)
Klor	1980-12-09	1982:8	(2)
Klorbensen	1992-09-16	1993:36	(14)
reviderat	2003-04-02	2003:15	(24)
o-Klorbensylidenmalononitril	1994-06-01	1994:29	(15)
Klordifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Klordioxid	1980-12-09	1982:8	(2)
Klorfenoler	1985-09-04	1986:34	(7)
Klorkresol	1990-12-12	1992:2	(12)
Kloropren	1986-04-16	1986:34	(7)
Kobolt	1982-10-27	1983:25	(4)
Kolmonoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
Koppar	1981-10-21	1982:23	(3)
Kreosot	1988-10-26	1989:31	(10)
Kresol	1998-02-11	1998:24	(19)
Krom	1979-12-14	1981:19	(1)
reviderat	1993-05-25	1993:36	(14)
reviderat	2000-05-24	2000:21	(21)
Kromtrioxid	2000-05-24	2000:21	(21)
Kumen	1982-06-02	1982:23	(3)
Kvarts	1996-03-13	1996:24	(17)
Kvicksilver, oorganiskt	1984-05-25	1984:43	(5)
Kväveoxider	1985-12-11	1986:34	(7)
Litium med föreningar	2003-06-04	2003:15	(24)
Lacknafta	1986-12-16	1987:38	(8)
Laktater	1995-03-29	1995:18	(16)
Laktatestrar	1999:06-02	1999:25	(20)
Litiumbornitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Litiumnitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Lustgas	1981-12-09	1982:23	(3)
Lösningsmedelsblandning, neurotoxicitet	1985-04-25	1985:31	(6)
Maleinsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Mangan	1983-02-15	1983:35	(4)
reviderat	1991-04-17	1992:2	(12)
reviderat	1997-06-04	1997:24	(18)
Mesityloxid	1983-05-04	1983:35	(4)
Metakrylater	1984-09-12	1985:31	(6)
Metanol	1985-04-25	1985:31	(6)
Metylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Metylamylalkohol	1993-03-17	1993:36	(14)

Metylbromid	1988-04-27	1988:31	(9)
4,4'Metylendianilin	1987-06-16	1987:38	(8)
reviderat	2001-10-03	2002:18	(23)
Metylenklorid	1980-02-29	1981:19	(1)
Metyletylketon	1985-02-13	1985:31	(6)
Metyletylketonperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Metylformiat	1989-12-12	1991:7	(11)
Metylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Metyloamylketon	1990-09-05	1992:2	(12)
reviderat	2002-02-06	2002:18	(23)
Metylisocyanat (MIC)	2001-12-05	2002:18	(23)
Metyljodid	1979-05-30	1981:19	(1)
Metylklorid	1992-04-03	1992:46	(13)
Metylkloroform	1981-03-04	1982:8	(2)
Metylmerkaptan	1986-09-09	1987:38	(8)
Metylmetakrylat	1993-03-17	1993:36	(14)
Metylpyrrolidon	1987-06-16	1987:38	(8)
$\alpha$ -Metylstyren	2000-11-01	2001:19	(22)
Metyl-t-butyleter	1987-11-26	1988:31	(9)
reviderat	1998-09-30	1999:25	(20)
Mjöldamm	1997-12-10	1998:24	(19)
Molybden	1982-10-27	1983:35	(4)
Monoklorbensen	1992-09-16	1993:36	(14)
Monoklorättiksyra	1991-02-20	1992:2	(12)
Monometylhydrazin	1992-04-03	1992:46	(13)
Mononitrotoluen	1991-02-20	1992:2	(12)
Monoterpener, några	1987-02-17	1987:38	(8)
Morfolin	1982-12-08	1983:35	(4)
reviderat	1996-06-05	1996:24	(17)
Myrsyra	1988-06-15	1988:31	(9)
Naftalen	1998-05-27	1998:24	(19)
Natriumcyanid	2001-02-07	2001:19	(22)
Natriumhydroxid	2000-08-24	2000:21	(21)
Naturliga kristallina fibrer (utom asbest)	1991-06-12	1992:2	(12)
Nickel	1982-04-21	1982:23	(3)
Nitroetan	1989-04-04	1989:31	(10)
Nitroglycerin	1985-02-13	1985:31	(6)
Nitroglykol	1985-02-13	1985:31	(6)
Nitrometan	1989-06-06	1989:31	(10)
Nitropropan	1986-10-28	1987:38	(8)
2-Nitropropan	1995-03-29	1995:18	(16)
N-Nitrosoföreningar	1990-12-12	1992:2	(12)
Nitrosomorfolin	1982-12-08	1983:35	(4)
Nitrotoluen	1991-02-20	1992:2	(12)
Oljedimma	1981-04-08	1982:8	(2)
Organiska syraanhydrider, några	1989-09-12	1991:7	(11)
Oxalsyra	1988-02-24	1988:31	(9)
Ozon	1987-04-28	1987:38	(8)
Pappersdamm	1990-02-07	1991:7	(11)
Pentaerytritol	1994-09-14	1995:18	(16)
1,1,1,2,2-Pentafluoretan	1999-02-24	1999:25	(20)
Pentylacetat	2000-06-14	2000:21	(21)
Peroxider, organiska	1985-02-13	1985:31	(6)
Piperazin	1984-09-12	1985:31	(6)
Plastdamm, vissa	1986-12-16	1987:38	(8)

Platina	1997-06-04	1997:24	(18)
Polyaromatiska kolväten	1984-02-15	1984:43	(5)
Polyisocyanater	1988-04-27	1988:31	(9)
Propen	1995-09-13	1996:24	(17)
Propionsyra	1987-11-26	1988:31	(9)
Propylacetat	1994-09-14	1995:18	(16)
Propylenglykol	1984-06-06	1984:43	(5)
Propylenglykolmonometyleter	1986-10-28	1987:38	(8)
Propylenglykoldinitrat	1983-05-04	1983:35	(4)
Propylenoxid	1986-06-11	1986:34	(7)
Pyridin	1992-05-13	1992:46	(13)
Resorcinol	1991-09-04	1992:46	(13)
Selen	1985-12-11	1986:34	(7)
reviderat	1993-02-22	1993:36	(14)
Sevofluran	1998-05-27	1998:24	(19)
Silver	1986-10-28	1987:38	(8)
Spannmålsdamm	1988-12-14	1989:31	(10)
Stearater, några	1993-11-17	1994:29	(15)
Stearater, metall-, några	1993-09-15	1994:29	(15)
Stenkolsdamm	1986-09-09	1987:38	(8)
Strontium	1994-01-26	1994:29	(15)
Styren	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	1989-10-31	1991:7	(11)
Svaveldioxid	1985-04-25	1985:31	(6)
Svavelväte	1983-05-04	1983:35	(4)
Syntetiska oorganiska fibrer	1981-03-04	1982:8	(2)
reviderat	1987-12-01	1988:31	(9)
Syntetiska organiska och oorganiska fibrer	1990-05-30	1991:7	(11)
Talk, damm	1991-06-12	1992:2	(12)
Terpener, vissa mono-	1987-02-17	1987:38	(8)
Tetrabrometan	1990-05-30	1991:7	(11)
1,1,1,2-Tetrafluoretan	1995-03-29	1995:18	(16)
Tetrahydrofuran	1989-10-31	1991:7	(11)
Tetrakloretan	1997-06-04	1997:24	(18)
Tetrakloretylen	1980-02-29	1981:19	(1)
Tetranitrometan	1989-04-04	1989:31	(10)
Tioglykolsyra	1994-06-01	1994:29	(15)
Tiourinämne	1987-12-01	1988:31	(9)
reviderat	1999-06-02	1999:25	(20)
Titandioxid	1989-12-21	1989:31	(10)
Tiuramer, vissa	1989-10-31	1991:7	(11)
Toluen	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	2002-02-06	2002:18	(23)
Toluen-2,4-diamin	2000-11-01	2001:19	(22)
Toluen-2,6-diamin	2000-11-01	2001:19	(22)
Toluen-2,4-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	2001-05-30	2001:19	(22)
Toluen-2,6-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	2001-05-30	2001:19	(22)
Trietanolamin	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	2002-10-23	2003:15	(24)
Trietylamin	1984-12-05	1985:31	(6)
1,1,1-Trifluoretan	1999-02-24	1999:25	(20)
1,1,1-Trikloretan	1981-03-04	1982:8	(2)
Trikloretylen	1979-12-14	1981:19	(1)

Triklorfluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Triklorbensener	1992-09-16	1993:36	(14)
1,1,2-Triklor-1,2,2-trifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Trimellitsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Trimetylolpropan	1994-11-16	1995:18	(16)
Trinitrotoluen	1991-04-17	1992:8	(12)
Trädamm	1981-06-17	1982:8	(2)
reviderat	2000-06-25	2000:21	(21)
Vanadin	1983-03-15	1983:35	(4)
Vinylacetat	1989-06-06	1989:31	(10)
Vinytoluen	1990-12-12	1992:2	(12)
Vätebromid	1998-02-11	1998:24	(19)
Vätefluorid	1984-04-25	1984:43	(5)
Väteperoxid	1989-04-04	1989:31	(10)
Xylen	1980-02-29	1981:19	(1)
Zink	1982-04-21	1982:23	(3)
Zinkdimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	(11)
Zinkkromat	2000-05-24	2000:21	(21)
Ziram	1989-09-12	1991:7	(11)
Ättiksyra	1988-06-15	1988:31	(9)

Insänt för publicering december 2003