

NR 2005:16

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 26

*Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden  
Ed. Johan Montelius*

ARBETE OCH HÄLSA | VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 91-7045-776-X 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, Kjell Holmberg,  
Birgitta Meding, Bo Melin och Ewa Wigaeus  
Tornqvist

© Arbetslivsinstitutet & författare 2005

Arbetslivsinstitutet,  
113 91 Stockholm

ISBN 91-7045-776-X

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 utkastet vid Kriteriegruppens möten godkänns de och antages som Kriteriegruppens vetenskapliga underlag (consensus). Underlagen tillställs Arbetsmiljöverket.

Detta är den 26:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden juli 2004 till och med september 2005. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 72).

Johan Högberg  
Ordförande

Johan Montelius  
Sekreterare

## Kriteriegruppen har följande sammansättning (september 2005)

Maria Albin		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund
Anders Boman		Arbets- och Miljömedicin, Norrbacka, Stockholm
Per Eriksson		Institutionen för Evolutionsbiologi, Uppsala Universitet
Sten Flodström		Kemikalieinspektionen
Lars Erik Folkesson		Metallindustriarbetareförbundet
Sten Gellerstedt		LO
Johan Högberg	Ordförande	Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet och Arbetslivsinstitutet
Anders Iregren		Enheten för Arbetshälsa, Arbetslivsinstitutet
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet och Arbetslivsinstitutet
Per Gustavsson		Arbets- och Miljömedicin, Norrbacka, Stockholm
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjkh, Umeå
Kjell Larsson		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Carola Lidén		Arbets- och Miljömedicin, Norrbacka, Stockholm
Johan Montelius	Sekreterare	Enheten för Arbetshälsa, Arbetslivsinstitutet
Gun Nise		Arbets- och Miljömedicin, Norrbacka, Stockholm
Göran Pettersson		Industrifacket
Bengt Sjögren		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Birgitta Pettersson	Observatör	Arbetsmiljöverket
Marianne Walding	Observatör	Arbetsmiljöverket
Olof Vesterberg		Arbetslivsinstitutet

# Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
Fluorväte, aluminiumtrifluorid, ammoniumfluorid, kalciumfluorid, kaliumfluorid, natriumfluorid <sup>1</sup>	1
Organiskt bly <sup>2</sup>	36
Xylener <sup>3</sup>	51
Sammanfattning	71
Summary	71
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	72

---

<sup>1</sup> Utkast av Pia Rehfisch, Arbets- och miljömedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

<sup>2</sup> Utkast av Birgitta Lindell, Enheten för Arbetshälsa, Arbetslivsinstitutet;  
Staffan Skerfving, Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund.

<sup>3</sup> Lena Ernstgård, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet;  
Anders Iregren, Enheten för Arbetshälsa, Arbetslivsinstitutet;  
Agneta Löw, Arbetslivsinstitutet.



## Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

Fluorväte, aluminiumfluorid, ammoniumtrifluorid,  
kalciumfluorid, kaliumfluorid, natriumfluorid

**2004-09-15**

Underlaget är delvis en uppdatering av tidigare vetenskapligt underlag från 1984 (146) vilket i huvudsak baseras på ett kriteriedokument från Nordiska Expertgruppen (72). Underlaget är dessutom delvis baserat på ett IPCS-dokument (168). För vätefluorid har EU publicerat en riskbedömningsrapport 2001 (41).

### **Kemisk-fysikaliska data och förekomst**

#### *Vätefluorid*

CAS nr	7664-39-3
Formel	HF
Molvikt	20,01
Kokpunkt	19,5°C
Smältpunkt	-83°C
Ångtryck	90 kPa
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> =1,2 ppm, 1 ppm=0,8 mg/m <sup>3</sup> (20°C; 101,3 kPa)

#### *Natriumfluorid*

CAS nr	7681-49-4
Formel	NaF
Molvikt	41,99
Kokpunkt	1704°C
Smältpunkt	993°C
Löslighet i vatten	42 g/l (20°C)

#### *Kalciumfluorid*

CAS nr	7789-75-5
Formel	CaF <sub>2</sub>
Molvikt	78,08
Kokpunkt	2513°C
Smältpunkt	1403°C
Löslighet i vatten	0,016 g/l (20°C)

### *Ammoniumfluorid*

CAS nr	12125-01-8
Formel	NH <sub>4</sub> F
Molvikt	37,04
Sublimering	100-125°C
Löslighet i vatten	820 g/l (20°C)

### *Kaliumfluorid*

CAS nr	7789-23-3
Formel	KF
Molvikt	58,10
Kokpunkt	1505°C
Smältpunkt	858°C
Löslighet i vatten	920 g/l (20°C)

### *Aluminiumtrifluorid*

CAS nr	7784-18-1
Synonym	Aluminiumfluorid
Formel	AlF <sub>3</sub>
Molvikt	83,98
Sublimering	1291°C
Löslighet i vatten	5 g/l (20°C)

Fluor (F) är ett allmänt förekommande grundämne som tillhör halogengruppen, vilken även omfattar klor (Cl), brom (Br), jod (I) och astat (At). Namnet härleds från tidigare användning av kalciumfluorid som flussmedel (latin fluor, flyta) (56). Fluorvätesyrans salter benämns fluorider. Fluor är en blek gul-grön irriterande gas, som är kemisk mycket reaktiv och därför sällan förekommer i elementär form. Lösningarna av de vattenlösliga fluoriderna är som regel sura, bara kaliumfluorid reagerar svagt alkaliskt. Vid upphettning eller vid inverkan av starka syror bildas fluorväte.

**Vattenfritt fluorväte** är en färglös, stickande gas, som förekommer i huvudsak som (HF)<sub>6</sub>, men vid högre temperaturer vanligen som monomer (HF). Vattenfritt fluorväte reagerar häftigt med bl.a. natriumhydroxid, svavelsyra och flera organiska föreningar och löser sig lätt i vatten till fluorvätesyra (flussyra). Vätefluorid framställs vanligen ur flusspat genom behandling med koncentrerad svavelsyra. Vattenfritt fluorväte används i sin tur som utgångsämne för olika organiska och oorganiska fluoridföreningar så som kol-fluor-föreningar, syntetisk kryolit (Na<sub>3</sub>AlF<sub>6</sub>), aluminiumtrifluorid (AlF<sub>3</sub>), motorbensinalkylater, och dessutom vid framställning av elementärt fluor. Vätefluorid behövs också vid syntes av urantetrafluorid (UF<sub>4</sub>) och uranhexafluorid (UF<sub>6</sub>), som båda förekommer i atomindustrin. Fluorvätesyra används vid oljeraffinering, som katalysator vid kondensationsreaktioner, som konserveringsmedel, etsning i glas, halvledare



och metaller, garvning av skinn samt vid borttagning av rost och emalj från metallföremål. Fluorväte kan förekomma som luftförorening i arbetsmiljön i aluminiumverk, tegelverk och i keramisk industri (18). Kommersiell fluorvätesyra innehåller vanligen vätefluorid i halter upp till 53%. Den etsar glas samt löser kvarts och silikater.

**Natriumfluorid** är ett färglöst eller vitt pulver, måttligt lösligt i vatten. Koncentrerade lösningar är starkt frätande. Natriumfluorid framställs vanligen från fluorvätesyra och natriumkarbonat eller natriumhydroxid (114). Natriumfluorid används i flussmedel i stål- och aluminiumproduktion, betbad, träkonservering, emaljfärger, glasproduktion, kaseinlim, pappersbetrykningskemikalier, insekticider, fluoridering av dricksvatten (inte i Sverige), som konserveringsmedel, och i tvättmedel. Utspädda lösningar (0,02-0,2%) används vid tandsköljning för att stärka emaljen (58, 114).

**Kalciumfluorid** är ett färglöst fast ämne som är relativt olöslig i både vatten, utspädda syror och baser, (ca 3000 gånger mindre än NaF) (99, 114). Ämnet förekommer i flusspat, ett mineral, som består till 60-97% av kalciumfluorid (168). Kalciumfluorid används i flussmedel i stålproduktion, aluminiumproduktion, glas- och emaljproduktion och till framställning av fluorväte och fluorvätesyra (114). Kalciumfluorid används även i basiska svets elektroder (137, 138).

**Ammoniumfluorid** är en vit till färglös sandliknande kristall. Det är lösligt i vatten, då det bildar en svag syra. Ämnet används som konserveringsmedel, vid tryckning, färgning av olika material, glaset sning, malmedel och träimpregnering (158)

**Kaliumfluorid** är ett vitt kristallint frätande pulver, som är vattenlösligt och svagt alkaliskt. Ämnet bildar fluorväte vid kontakt med starka syror. Det används vid glaset sning, som konserveringsmedel, vid framställning av elementärt fluor, som insekticid och i flussmedel vid metallproduktion (158).

**Aluminiumtrifluorid** som är en Lewis-syra, är ett irriterande vitt luktlöst ämne som har låg löslighet i vatten (5 g/l). Den används vid framställning av keramik, emalj, aluminium och aluminiumsilikat, i flussmedel vid svetsning och lödning. Toxiciteten och hälsoeffekter av aluminiumtrifluorid beror inte bara på fluoridens, utan också på aluminiums toxicitet (93).

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

Vid arbetsrelaterad exponering är upptag via andningsvägarna av både fluorid-innehållande gas och damm av störst betydelse (63). Fluorider förekommer inom industrin i första hand i form av damm, som vid inandning kan tränga ner i lungorna, olika djupt beroende på partikelstorlek och löslighet. Absorptionen av partikulära fluorider stiger med lösligheten (84, 167). Obduktionsfynd i två kryolitarbetare har visat en ackumulering av fluor i lungvävnad i samband med

inhalation av kryolitdamm (10,8 respektive 79,2 mg F/100g torrsvikt, icke-exponerad kontrollperson: 0,73 mg F/100g torrsvikt) (127).

Vätefluorid absorberades hos råttor som exponerats för 36-176 mg F<sup>-</sup>/m<sup>3</sup> till nästan 100% efter inhalation (110). Förhållandet tycks vara detsamma hos människa (99).

Fluorväte har en permeabilitetskoefficient nära vatten ( $P=1,4 \times 10^{-4}$  cm/s) mätt i ett lipidmembran bestående av lecitin och kolesterol (13). Huden och andra vävnader penetreras snabbt genom diffusion av odissocierad vätefluorid och påverkan på andra organ kan bli densamma som efter inandning av fluorväte. Den snabba absorptionen man ser efter hudexponering av fluorväte kan också delvis vara en följd av de korrosiva egenskaperna hos ämnet som orsakar kärlskador (168). Fria fluoridjoner binds efter upptag till kalcium- och magnesiumjoner och olösliga salter bildas (13, 157). Data för kvantitativ beräkning av hudupptag saknas.

Efter förtäring av lösliga fluorider som natriumfluorid absorberas fluoriden snabbt och nästan fullständigt. Efter bara några minuter ökar plasmafluoridkoncentrationen och en plasmapeak proportionell till intagen fluoridmängd kan uppmätas, vanligtvis inom 30 minuter (36). Fluorid är huvudsakligen absorberad som fluorväte som uppstår vid kontakt med magsyra (162). Fluorväte i vattenlösning diffunderar genom biologiska membran huvudsakligen som odissocierad monomer, HF (163). Absorptionsprocessen sker genom passiv diffusion i både magsäck och tarm. Den absorberade mängden kan minska betydligt genom komplexbildning med t.ex. kalcium, magnesium eller aluminium (161). I en studie av biotillgänglighet fick frivilliga friska personer 4 mg fluorid i form av kalciumfluorid- eller natriumfluoridtabletter och följdes under 6 timmar (provtagningar efter 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 2,0, 4,0, 6,0 h). Medan man såg en snabb ökning av plasmafluoridkoncentrationen efter intag av natriumfluorid och en plasmapeak efter ca 1 timme, kunde ingen ökning av plasmakoncentrationen påvisas bland de som hade tagit kalciumfluorid (3). Andra källor anger dock en fluoridabsorption av 67% för kalciumfluorid (83).

Fluoridens biologiska halveringstiden i blodet har angivits till ca 4 timmar efter oral administration av natriumfluorid, halveringstiden tycks dock variera beroende på intagen mängd (36). Fluorid metaboliseras inte, men komplexbildning med t.ex. kalcium eller aluminium kan ske. Ämnet distribueras med blodet till alla kroppens organ och binds reversibelt i skelettet, i form av fluoridapatit. 99% av kroppens totala fluoridinnehåll finns i skelett och tänder (53, 168). Försök med radioaktivt fluor (<sup>18</sup>F) i människa visade att 1 timme efter injicering av <sup>18</sup>F fanns 40% av den administrerade dosen i extracellulär vätska, 20% hade utsöndrats och 40% hade upptagits i vävnaden (inklusive 2,5% i de röda blodkropparna) (64). Dessutom lagras fluorid i hår och naglar (25, 78, 165). Det viktigaste utsöndringsorganet är njurarna och 40-60% av det dagliga fluoridintaget elimineras renalt (161). 5-10% av det dagliga fluoridintaget utsöndras via feces. Elimination genom svett tycks vara låg (63). Fluorider anges övergå endast i begränsad omfattning till bröstmjolk (38).

## Biologisk exponeringsmätning

I studier med olika exponeringsvägar (oralt och inhalation) har man funnit relativt god korrelation mellan fluoridhalten i urin, blod och exponering, både hos experimentellt och yrkesexponerade (35, 39, 90, 161, 167).

Hos yrkesmässigt oexponerade personer är urinhalten av fluorider ungefär densamma som fluoridhalten i dricksvatten (166). På 1960-talet gjordes en kartläggning av dricksvattnet i Sverige som visade att omkring 500 000 personer drack vatten med en fluoridhalt över 0,8 mg/l (40  $\mu$ mol/l) (140).

Vid exponering för flera typer av fluoridföreningar har man funnit ett linjärt samband mellan fluoridhalten i luft och halten i urin. Lutningskoefficienterna har däremot skilt sig mellan olika exponeringar. Vid exponering för fluorväte från bad med fluorvätesyra ökade urinhalten med 4,6 mg/l då fluoridhalten ökade med 1 mg/m<sup>3</sup> (63). Vid svetsning med basiska elektroder innehållande kalciumfluorid ökade urinhalten med 1,5 mg/l då fluoridhalten ökade med 1 mg/m<sup>3</sup> (137). I båda dessa undersökningar mättes urinhalten efter skift. Hos aluminiumsmältverksarbetare ökade totalmängden av fluorider i urin under 24 timmar med 3,9 mg/l då fluoridhalten ökade med 1 mg/m<sup>3</sup> (32). Det är rimligt att anta att dessa skillnader speglar skillnader i löslighet för olika fluoridföreningar.

I Tyskland finns biologiska gränsvärden för urinhalt av fluorider som indikatorer för exponering av vätefluorid och oorganiska fluorider. Gränsvärdet för fluorider är 7,0 mg/g kreatinin efter ett arbetsskift och 4,0 mg/g kreatinin före ett arbetsskift (30).

Koncentrationen i saliv (37, 119, 164), hår och naglar (25, 78, 165) har också föreslagits som ett mått på exponeringen, men det finns bara begränsad information om tillförlitligheten av dessa metoder (168).

Det har även föreslagits att mäta fluoridhalten i urin som exponeringsindikator för partiklar vid svetsning med basiska elektroder där röken innehåller 18-20% fluorider (137).

## Toxiska effekter

### *Effekter på hud, ögon och luftvägar*

Både fluorväte, fluorvätesyra och sura vattenlösningar av fluorider verkar irriterande och etsande på hud, ögon och slemhinnor. Machle *et al.* (94) exponerade två frivilliga personer för fluorväte. Den högsta koncentration de kunde uthärda mer än 1 minut var 100 mg HF/m<sup>3</sup>. Sveda i huden uppträdde inom en minut och dessutom rapporterades irritation i ögon och luftvägar. Vid koncentrationer av 50 mg HF/m<sup>3</sup> uppträdde tydlig irritation i ögon och näsa, samt stickningar i de övre luftvägarna. 26 mg HF/m<sup>3</sup> kunde tolereras i flera minuter, men svag sveda i näsa och ögon rapporterades (94). Medexponering av 1 frivillig person för 1,2 mg HF/m<sup>3</sup> (ca 0,8-1,7 mg HF/m<sup>3</sup>) under 6 timmar, 5 dagar i veckan i 15 dagar, tolererades utan märkbara effekter på luftvägar men lindrig stickande känsla i ansiktet rapporterades. Ingen hudrodnad. Exponering av

5 frivilliga under 6 timmar, 5 dagar i veckan i upp till 50 dagar för fluorväte i luftalter med medelvärden 2,1-3,9 mg/m<sup>3</sup> gav symptom i form av stickande känsla i hud, ögon och näsa samt hudrodnad och fjällning som vid mild solbränna. Inga effekter i nedre luftvägar rapporterades (83, 84). Exponering av ögonen för högre koncentrationer leder till rodnad, ödem, fotofobi och nekros i hornhinnan (72).

Fluorväte och fluorvätesyra är starkt etsande och ger efter en dosberoende latenstid intensiva smärtor vid hudkontakt. Skador kan uppkomma i djupt liggande vävnader och ben utan att den ovanliggande huden blir märkbart engagerad. Vid inverkan av fluorvätesyra över 70% HF, uppträder symptom omedelbart, medan det kan ta flera timmar till dess symptom uppträder vid koncentrationer under 50-60% (72). Upptag genom huden kan leda till allvarliga systemiska, ibland dödliga förgiftningar (157). Icke dödliga, allvarliga förgiftningar har beskrivits efter olyckor. Hos en 30 årig man som exponerades för ca 5 g vattenfritt fluorväte på 2,5% av kroppsytan, angavs ett blodfluoridvärdet på <3 mg/l, 4 och 10 timmar efter olyckan (12). Vidare har systemiska förgiftningar hos vuxna rapporterats efter exponering av 2,5% av kroppsytan med 60%-ig fluorvätesyra (initial serumfluoridnivå 7,1 mg/l) och efter exponering av 22% hudyta med 70%-ig fluorvätesyra (initial serumfluoridnivå 6 mg/l) (55). I ett annat fall med allvarlig systemisk förgiftning hos en vuxen exponerades ca 5% av kroppsytan med vattenfritt fluorväte (11).

En dödlig förgiftning har beskrivits efter hudkontakt med fluorvätesyra i okänd koncentration hos en 62 årig man. Skadan omfattade 20% av huden (55). Ett annat fall med dödlig utgång har rapporterats i samband med exponering av 2,5% kroppsytan med vattenfritt fluorväte. Serumfluoridvärdet angavs till 3 mg/l (150). En 23 årig man avled efter att 9-10% av kroppsytan hade blivit skadad av 70%-ig fluorvätesyra. Serumfluoridvärdet postmortem angavs till 4,17 mg/l (98). Två män, 50 och 60 år gamla, dog efter en olycka med exponering av ansikte, bröst, armar och ben för 70%-ig fluorvätesyra (15). En 37 årig man avled efter en skada på ca 8% av kroppsytan med ca 150 ml 70%-ig fluorvätesyra (57). En 61 årig man avled sedan han fått 70%-ig fluorvätesyra på 8% av kroppsytan. Serumfluoridvärdet angavs till 9,42 mg/l 4 timmar efter olyckan (111).

Det har också misstänkts att en speciell typ av hudförändring, Chiazola maculae, som observerades hos personer boende i ett industriområde med fluoridutsläpp, skulle vara orsakad av luftburna fluorider. I en omfattande granskning av litteraturen bedömde dock Hodge och Smith (62) att det ej fanns hållpunkter för denna misstanke.

I samband med utsläpp av vätefluorid vid olyckor och inandning av höga fluorvätekoncentrationer har trakeobronkit, andfåddhet, lungödem och -blödning, ibland med dödlig utgång, rapporterats (28, 115). Lungödem har även rapporterats efter absorption av vätefluorid genom huden (150).

Exponering för höga engångsdoser av irriterande ämnen anses kunna utveckla en astma-liknande sjukdom hos tidigare luftvägsfriska personer, s.k. RADS (Reactive Airways Dysfunction Syndrome) (154). En 26-årig tidigare frisk kvinna exponerades för HF då hon rengjorde sin toalett med en rostavlägsnande vatten-

lösning innehållande 8-9% HF. Sedan hon skrubbat 1,5-2 minuter upplevde hon en brännande känsla i ögon, näsa och mun samt andningssvårigheter. Tillståndet betraktades i början som RADS. Detta verkar ha gått över i ett kroniskt tillstånd då hon fortfarande två år efter händelsen medicinerades med bronkdilaterande medel samt kortison, och upplevde andningssvårigheter vid ansträngning och på natten (43).

I en svensk fabrik utvecklades en ny process för framställning av aluminiumfluorid under mitten av 1970-talet. I den upphettas fluorkiselsyra med aluminiumtrihydrat i speciella ugnar. Under utvecklingsfasen förekom utsläpp från ugnarna på grund av tekniska problem. Det beskrivs att ca 20% av arbetsstyrkan på 35-40 personer plötsligt utvecklade nattliga besvär med pip i bröstet och andfåddhet. Under perioden 1975-77 uppträdde 15 nya fall av astma, i många fall efter enstaka månaders exponering, som utreddes på lungklinik under påföljande år där diagnosen fastställdes med bland annat metakolintest. Mätningar av damm vid aluminiumfluoridtillverkningen under åren 1975-77 visade halter på upp till 53 mg/m<sup>3</sup> vid stationära mätningar (n=289, medelvärde 1975: 15,8, 1976: 3,6 och 1977: 1,0 mg/m<sup>3</sup>) medan personburna mätningar visade på halter upp till 13,5 mg/m<sup>3</sup> (n=15, medelvärde 1975: 5,5, 1976: 2,6, inga personburna mätningar gjordes 1977). 25-30% av dammet hade en partikelstorlek <5 µm. Man beskriver också ett fall där en reparatör efter utsläpp utvecklar astma påföljande dygn. I två fall provocerar man personerna med aluminiumfluorid utan att utlösa några astmatiska besvär. Författarna tolkar uppkomst av astma som beroende av exponering för aluminiumfluorid. Man kan dock konstatera att personerna samtidigt utsatts för ugnsgaser av oklar sammansättning vilka skulle kunna ha betydelse. Under 1977 förbättrades miljön och medlexponeringen sjönk till 0,4-1,0 mg/m<sup>3</sup>. Under åren 1978-1982 inträffade 2 fall av astma (136).

Tjugo friska försökspersoner exponerades för varierande halter av HF under 60 minuter i en exponeringskammare. Två personer hade hösnuva och den ena hade en hög halt av IgE (210 kU/l) (ej angivet i vilken exponeringsgrupp/vilka exponeringsgrupper de två ingick). Deltagarna delades i tre olika exponeringsgrupper: 0,2-0,6 mg/m<sup>3</sup> (n=9), 0,7-2,4 mg/m<sup>3</sup> (n=7) och 2,5-5,2 mg/m<sup>3</sup> (n=7). Försökspersonerna exponerades endast vid ett tillfälle utom tre personer som exponerades vid två tillfällen med tre månaders mellanrum. Försöken var upplagda så att symptom registrerades före och efter exponeringen. Symptom från ögon, övre och nedre luftvägar registrerades och graderades från 0 ("no symptoms") till 5 ("most severe") med hjälp av en enkät. Symptom från övre luftvägarna ökade med högre exponering. I gruppen med lägsta exponering rapporterades lätta symptom hos 4 av 9 (p=0,06), i mellangruppen hos 6 av 7 (p=0,10) och i den högst exponerade gruppen rapporterade alla sju försökspersonerna symptom (4 hade lätta symptom, score 1-3 och 3 hade kraftiga symptom, score över 3) (p=0,02). När det gäller symptom från ögon och nedre luftvägar observerades inga klara dos-responssamband. I den statistiska bearbetningen vägde man också in symptomens svårighetsgrad. Nästan alla symptom hade försvunnit fyra timmar efter exponeringen. Lungfunktionen mättes före och efter exponeringen. Ingen förändring av FEV<sub>1</sub> observerades. En liten men

signifikant sänkning av FVC sågs i den lägsta exponeringsgruppen men inte i de övriga grupperna, vilket gör att fyndet inte kan tolkas som en effekt av exponeringen (90). Försökspersonerna var få och de utsattes inte för en noll-exponering för att vänja sig vid försökskammaren. Det är därför svårt att värdera effekten av den lägsta exponeringen. Den mest sannolika LOAEL bedömes vara 0,7-2,4 mg/m<sup>3</sup>.

Vid exponering av samma försökspersoner (n=19) för <0,6, 0,7-2,4 och 2,5-5,2 mg/m<sup>3</sup> fluorväte under en timme ökade antalet CD3 positiva celler i den bronkiella delen av bronksköljvätskan vid de två högsta exponeringarna. Myeloperoxidas och interleukin-6 ökade vid den högsta exponeringen och tolkades som ett uttryck för en inflammatorisk reaktion (91).

7 av 10 friska frivilliga personer som utsattes för en timmes fluorväteinhalation (3,3-3,9 mg HF/m<sup>3</sup>), rapporterade besvär från näsa och svalg i samband med exponeringen. En nasal lavage som genomfördes före, på slutet och 1,5 timmar efter inhalationen visade bland annat en signifikant ökning av antalet neutrofila granulocyter, totalantal celler, TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-alfa), olika eicosanoider och höjd koncentration av antioxidanter (92).

Redan 1936 beskrevs astma hos arbetare verksamma vid elektrolytisk framställning av aluminium. Denna astma brukar kallas "potroom astma" (45). Många studier av arbetare i aluminiumsmältverk (elektrolytisk framställning) har rapporterat effekter på luftvägar som minskad lungkapacitet, irritation, astma, hosta, bronkit, andfåddhet och emfysem i varierande omfattning bland arbetare. Dessa exponerades bl.a. för luftburna fluorider (168). Ett samband mellan fluorid-exponering och förekomst av astmaliknande symptom ("dyspnea and wheezing") observerades många år senare (77). Hos 26 personer med astma-liknande symptom erhöles ett samband mellan plasmahalten av fluorider (som ett mått på exponeringen) och det bronkiella svaret på metakolin (142). Elektrolytisk framställning av aluminium innebär exponering för en lång rad luftburna ämnen bl.a. kolmonoxid, svaveldioxid, fluorväte, polycykliska kolväten och partiklar innehållande aluminium och fluorider (1), samt små mängder av metaller som nickel, krom och vanadin (141).

I en undersökning bland 370 arbetare i ugnshallen på ett aluminiumsmältverk visades en ökad förekomst av självrapporterade bronkiella symptom och arbetsrelaterade astmaliknande symptom bland arbetare som exponerades för en total fluoridhalt >0,5 mg/m<sup>3</sup> jämförd med de som var exponerade för <0,5 mg/m<sup>3</sup>. Lungfunktionsundersökningar som gjordes kunde däremot inte visa någon signifikant skillnad. Arbetarna var dessutom exponerade för svaveldioxid. Prevalensen av respiratoriska symptom var oberoende av dammexponeringsnivån (141).

I en historisk kohortstudie bland 5627 arbetare inom två aluminiumsmältverk i Norge analyserades dödsorsaken mellan 1962 och 1995. En association visades mellan emissionen i ugnshallen, (bl.a. fluorider [beräknades ha varit mellan 0,1-1,7 mg/m<sup>3</sup>], svaveldioxid, aluminiumoxiddamm) och dödsfall i KOL (Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom) och astma (128).

Chan-Yeung *et al.* (17) visade i en undersökning bland 797 arbetare (+713 kontrollarbetare) på ett aluminiumsmältverk att arbetare som tillbringade >50% av arbetstiden i ugnshallen hade en ökad förekomst av hosta och väsande andning samt signifikant lägre värden i FEV<sub>1</sub> och maximalt mittexpiratoriskt flöde än kontrollgruppen. Nivån av totala fluorider angavs till 0,48 mg/m<sup>3</sup>. Arbetaren var samtidigt exponerade för svaveldioxid, aluminiumoxid, kolmonoxid och benso[*a*]-pyren (17)

Lungfunktion och bronkiell reaktivitet mättes hos 38 ugnshallsarbetare, exponerade för luftburna fluorider och aluminiumoxid. Arbetarna delades in i låg-, medium- och högexponerade, beroende på deras arbetsuppgifter. En signifikant ökning av lungfunktionsförändringar av obstruktiv typ och en minskning av diffusionskapaciteten visades bland ugnshallsarbetarna jämfört med kontrollgruppen. Ingen skillnad sågs mellan hög- och lågexponerade arbetare. I meta-kolintestet kunde ingen ökad bronkiell reaktivitet fastställas. Fluoridexponeringen angavs till 0,31 mg/m<sup>3</sup> (85).

En studie som genomfördes i tre aluminiumsmältverk i Norge visade en låg, men signifikant korrelation mellan fluoridlufthalt och lungfunktionsförändring (FEV<sub>1</sub>) över skiftet och mellan fluoridlufthalt och fluoridurinutsöndring. Lufthalten var <2,5 mg/m<sup>3</sup>, urinmedelhalt efter skift <5,1 mg/l. Exponeringsmätningar gjordes dessutom för svaveldioxid och kolmonoxid (71).

En ökad förekomst av luftvägsbesvär och lungfunktionspåverkan, ibland med astma, har således påvisats i flera studier vid framställning av aluminiumfluorid och i aluminiumsmältverk (77, 136, 142). Eftersom det samtidigt förekommer många andra ämnen, bland annat ugnsgaser, går det ej att säkert avgöra vilken roll just fluoridföreningar har i uppkomsten av sådana besvär. Samband med fluoridlufthalt/urinutsöndring av fluorider har visats, men samtidig exponering för andra luftvägsirriteranter kan ha orsakat eller bidragit till besvären. Någon sensibiliserande mekanism har inte beskrivits.

I djurförsök har direkt applicering av natriumfluorid (0,5 och 1,0% i destillerat vatten) på skadad ("abraded") hud på råttor under 24 h framkallat effekter, från ytlig nekros till ödem och inflammation (40). Applicering av en 2%-ig vattenlösning av natriumfluorid i ögonen på kanin framkallade epiteliala defekter och konjunktival nekros (54).

### *Effekter på skelettet*

Långvarigt högt upptag av fluorid leder till skelettfluoros, som kännetecknas av ökad mineralisering av skelettet, osteoskleros. Detta beskrevs första gången 1932 som arbetsrelaterad sjukdom bland kryolitarbetare (109). Osteoskleros i sig ger sällan några besvär, men kan leda till benskörhet och en ökad frekvens av frakturer. En samtidig förkalkning av senfästen kan ge smärtor och rörelseinskränkning (161). Vid en undersökning av aluminiumsmältarbetare fann man inga osteosklerotiska förändringar i skelettet efter 10-43 års exponering för fluorider. Före skift uppmättes urinkoncentrationer på 2,78 mg F/l och efter skift 7,71 mg F/l (medelvärden) (31). Chan-Yeung *et al.* (16) undersökte 2066 anställda

på ett aluminiumsmältverk i Kanada. Deltagarna delades i olika grupper efter fluoridexponeringen. 570 personer som vistades minst 50% av arbetstiden i ugnshallen betecknades som högexponerade, 332 som vistades mindre än 50% av arbetstiden i ugnshallen ansågs som medelxponerade. En grupp av 284 arbetare kallades för blandexponerade (t.ex. svetsare). Dessutom fanns en icke exponerad intern kontrollgrupp bestående av 880 arbetare inom administrationen samt en extern kontrollgrupp på 372 järnvägsarbetare. Personburna mätningar för luftburna fluorider utfördes. Före skift uppmättes fluoridurinkoncentrationer på 1,2 mg/l och efter skift 1,3 mg/l (medelvärden) i kontrollgruppen (totala luftburna fluorider 0,053 mg/m<sup>3</sup>); 1,9 mg/l (före) och 2,7 mg/l (efter) i den högexponerade gruppen (totala luftburna fluorider 0,48 mg/m<sup>3</sup>); 1,4 mg/l (före) och 1,8 mg/l (efter) i den medelxponerade gruppen (totala luftburna fluorider 0,12 mg/m<sup>3</sup>) och 1,5 mg/l (före) och 1,8 mg/l (efter) i den blandexponerade gruppen (totala luftburna fluorider 0,46 mg/m<sup>3</sup>). Fluoridurinhalterna korrelerade med exponeringen. Röntgenbilder av höften togs på en subgrupp av 136 arbetare i den högexponerade, 41 i den medelxponerade gruppen som varit anställda i ugnshallen i över 10 år och 33 icke-exponerade arbetare som kontroll. Lätta röntgenologiska tecken på ökad skelettdensitet fanns hos några få som hade varit exponerade mer än 10 år. Det var dock dålig överensstämmelse mellan olika radiologers tolkningar av röntgenbilderna. Författarnas slutsatser var att det inte fanns några säkra fall av skelettfluoros bland arbetarna i ugnshallen på ett aluminiumsmältverk exponerade för ca 0,48 mg fluorid/m<sup>3</sup> under minst 50% av arbetstiden. Ingen skillnad sågs mellan grupperna beträffande förekomst av rygg- och ledbesvär. Blodproverna visade inga tecken på njur-, lever- eller hematopoetisk påverkan (16). I en genomgång av äldre studier konkluderades att risken för förekomst av påvisbar osteoskleros var hög om lufthalten av fluorid på en arbetsplats översteg 2,5 mg/m<sup>3</sup> och/eller fluorid-urinhalten överskred 9 mg/liter. Däremot tycktes arbetsplatser med fluoridkoncentrationer lägre än 2,5 mg/m<sup>3</sup> (och fluoridurinhalt lägre än 5 mg/liter) inte orsaka osteoskleros (62). 17 av 74 personer hade något förhöjd skelettäthet i en undersökning bland anställda i fosfatindustrin. Medelxponering var 2,81 mg F/m<sup>3</sup> under en medelanställningstid av 14,1 år. Inga kliniska symptom rapporterades (29). Skelettala förändringar relaterades (kliniskt och radiologiskt) bland 2258 arbetare i ett aluminiumverk i Polen till ett kvalitativt "exposure index", räknad på basen av anställningstid (medelvärde 17,6 år) och omfattning av gränsvärdesöverstigande nivåer (mätningar visade värden upp till 4 gånger högre än det polska gränsvärdet på 0,5 mg HF/m<sup>3</sup>) i olika delar av fabriken. Prevalensen av skelettförändringar var positivt korrelerade till "index of exposure-years". Mer uttalade förändringar påvisades bland äldre arbetare (26).

Samband mellan skelettfluoros och arbetsrelaterat intag av 0,2-0,35 mg F/kg kroppsvikt/dag (via inhalation av kryolitdamm) under flera år, studerades bland kryolitarbetare i Köpenhamn. Arbetare med mild osteoskleros hade varit anställda i genomsnitt 9,3 år, uttalade fall hade varit anställda i genomsnitt 21,1 år (127). Osteosklerotiska förändringar påvisades hos en person som arbetat 16 år med vätefluoridframställning, där 24 h urinkoncentrationen angavs till ca 15 mg F/l (169). I en retrospektiv kohortstudie i Finland undersöktes relationen mellan



höftfrakturer och fluoridhalten i dricksvatten. Studien omfattade 144 627 personer födda mellan 1900 och 1930 som hade bott i samma by utan kommunal vattenförsörjning under minst 13 år (1967-1980). Deltagarna delades in i 6 grupper beroende på vattenfluoridkoncentrationen i dricksvattnet. Det totala dagliga fluoridintaget i kohorten uppskattades till 0,6-3,7 mg/d (inklusive mat och andra fluoridkällor som t.ex. tandkräm). Förekomst av höftfrakturer följdes mellan 1981 och 1994 med hjälp av slutenvårdsregistret. Ingen association observerades mellan fluoridkoncentrationen och fraktur förekomst, varken bland män eller bland kvinnor, om alla åldersgrupper betraktades tillsammans. Emellertid sågs en signifikant ökad relativ risk för höftfraktur bland kvinnor som tillhörde åldersgruppen 50-65 (i början av den 14-åriga uppföljningstiden) i den högst exponerade jämfört med den lägst exponerade gruppen (81).

Relationen mellan fluoridkoncentrationen i dricksvatten och höft-, kot- och samtliga frakturer efter 20-årsåldern undersöktes i en studie bland kinesisk lantbefolkning. 8266 personer från sex olika regioner med olika fluoridhalter i dricksvatten deltog i studien. Deltagarna hade bott i samma byn under minst 25 år och var 50 år eller äldre. Dricksvatten och mat angavs vara deras enda betydande fluoridkälla. Det dagliga fluoridintaget beräknades till 0,73, 1,62, 3,37, 6,54, 7,85 respektive 14,13 mg för de sex olika regionerna. 531 personer rapporterade en eller flera frakturer. 526 bekräftades genom röntgenbilder, varav 56 var höftfrakturer. En medelxponerad grupp (3,37 mg F/dag) hade minst antal frakturer, och skillnaden var signifikant jämfört med den lägst (0,73 mg F/dag) och den högst exponerade (14,13 mg F/dag) gruppen. Man analyserade även alla frakturer uppkomna efter 50-årsåldern. Det observerades samma tendens men bara den högexponerade gruppen nådde statistisk signifikans. Antalet höftfrakturer var lika i de tre lägst exponerade grupperna, men ökade sedan med stigande fluoridhalter, och i den högst exponerade gruppen var ökningen signifikant. Inga skillnader mellan grupperna angående kotfrakturer kunde visas (89).

WHO drar slutsatsen att studier från Indien och Kina indikerar en viss ökad risk för skelettal påverkan vid ett intag (i huvudsak via mat och dryck) på över 6 mg F/dag. Signifikanta effekter sågs vid intag av 14 mg F/dag (168).

Skelettförändringarna förefaller vara långsamt, åtminstone delvis, reversibla efter upphörd fluoridexponering (53, 127).

### *Övriga toxiska effekter*

Fluorider har hög akut toxicitet. Den lägsta potentiellt toxiska dosen beräknades till ett oralt intag av 5 mg F/kg kroppsvikt (159). En säkert dödlig dos för en vuxen person på 70 kg har angetts till 5-10 g NaF (32-64 mg F/kg kroppsvikt) (61) men dödsfall har rapporterats vid mycket lägre doser (<18 mg F/kg) bland vuxna (49). Bland barn har allvarliga intoxikationer och flera dödsfall rapporterats i samband med icke-terapeutiskt intag av natriumfluorid innehållande tabletter och i ett fall avled ett 2-årigt barn efter oralt intag av ca 4 mg F/kg (34). Dödsfall har också rapporterats efter förtäring av andra fluoridhaltiga produkter (ammoniumbifluoridhaltiga fälgvättmedel) (75, 112).

Förtäring av fluorider kan framkalla akuta effekter som illamående, kräkningar, magsmärtor, diarré, trötthet, sömnhet, koma, kramper, hjärtstillestånd och död (9, 73, 150). Hjärtstillestånd anses bero på utveckling av hypokalcemi och/eller hyperkalemi (9, 10, 24). Flera fall av hjärtstillestånd och död har även rapporterats efter hudkontakt med vätefluorid (15, 55, 57, 98, 111). I ett fall avled patienten i hjärtsvikt till följd av hjärtmuskelnekros 12 dagar efter intag av ett halvt snapsglas med 17,3%-ig fluorvätesyra (42).

I djurförsök för fastställande av  $LC_{50}$ -värden har bl.a. råttor, kaniner och marsvin inhalationsexponerats för vätefluorid i olika koncentrationer. Råttor visade sig vara mest känsliga ( $LC_{50}$  4142 mg/m<sup>3</sup> i 5 minuter, 1092 mg/m<sup>3</sup> i 60 minuter). Toxicitetstecken som observerades omfattade uttalade irritation av konjunktiva, slemhinnor och luftvägar. Djuren som överlevde tillfrisknade en vecka efter upphörd exponering. Patologiska förändringar observerades i lungor, njurar och lever, samt nekros och inflammation i hud och slemhinnor (130).  $LD_{50}$ -värden efter oral administration av natriumfluorid anges till mellan 36 och 96 mg F/kg kroppsvikt för råttor och mellan 44 och 58 mg F/kg för möss (160).

Fluorider tycks interferera med flera enzymsystem, som kolinesteras och enzymer involverade i glykolysen. Detta anses kunna vara orsak till neuro-muskulär svaghet och CNS-depression i samband med svåra intoxicationer (9). Hypomagnesiemi har också observerats som följd av hudkontakt med fluorväte (15, 131).

I låga doser har fluorid en dokumenterad kariesskyddande effekt, men kronisk höggradig exponering leder till störning i tändernas mineraliseringen, dental fluoros, eftersom fluorid orsakar en anläggningsstörning vid emaljbildning under tandutvecklingen. Detta syns som vita hypomineraliserade fläckar i emaljen i varierande omfattning, vid svårare fall till större gropar på tänderna (73). Fläckarna kan bli mörka med tiden.

Jämfört med en kontrollgrupp har man inte funnit en ökad förekomst av hämatopoetisk, hepatisk eller renal dysfunktion bland 570 arbetare i ett aluminiumsmältverk med en genomsnittlig exponering under 79 månader för 0,48 mg fluorid/m<sup>3</sup>. Urinmedelvärden efter skift var 2,7 mg F/l (16). Inte heller har man funnit ökad förekomst av njursjukdomar i flera epidemiologiska studier där människor, barn och vuxna, varit långtidsexponerade för dricksvatten med fluoridhalter upp till 8 mg F/l (47, 86, 125, 133). Inga tecken på signifikanta negativa hematologiska, hepatiska eller renala effekter påvisades i en studie på patienter med osteoporos. Patienterna (n=163) fick ca 60 mg natriumfluorid/dag (motsvarande en dos av 389 µg fluorid/kg kroppsvikt per dag hos en vuxen, vikt 70 kg) under en period av 5 år (59). I ytterligare en studie undersöktes postmenopausala kvinnor med osteoporos (n=25) som fick 23 mg fluorid/dag (natriummonofluorofosfat) under i genomsnitt 4,2 år (1,4 till 12,6 år). Detta motsvarar en dos av 400 µg F/kg kroppsvikt per dag hos en vuxen, vikt 58 kg, medelurinhalten 9,7 mg F/l, medelblodhalt 0,17 mg F/l. Inga kliniskt signifikanta effekter på undersökta parametrar kunde påvisas i blod- eller urinprover bland de fluorid-exponerade patienterna jämfört med kontrollgruppen (68).

Rapporter om fluoridöverkänslighet är framför allt av anekdotisk natur (108, 122, 125). Symptom som rapporterades omfattade dermatit, urtikaria, inflammation av munslemhinnor och gastro-intestinala störningar. Orsaken till överkänslighet för fluoridhaltiga tandvårdprodukter angavs kunna vara antingen natriumfluorid, färg- eller smakämnen (2).

Man har *in vitro* sett att höga koncentrationer av fluorider (t.ex. 10 mM NaF och 25 mM NaF) kan påverka en rad cellprocesser genom att påverka olika enzymer och receptorer (5, 107, 117, 120). Relevansen av dessa fynd *in vivo* är dock oklara.

## Genotoxicitet

Fluoriders, framför allt natriumfluorids (NaF), förmåga att skada arvsmassan har testats i stor omfattning i olika system, såväl *in vivo* som *in vitro*. Det finns också data från undersökningar av exponerade människor.

I tabell 1 presenteras studier om fluoriders förmåga att framkalla genmutationer vid bakterietester (*Salmonella typhimurium*) och olika däggdjurscellinjer *in vitro*. I Ames test på *Salmonella* har ingen mutagen effekt visats, även vid höga natriumfluoridkoncentrationer, varken med eller utan tillsats av metaboliserande system. Däremot har man sett mutagena effekter i några däggdjurscellinjer, framför allt vid höga natriumfluoridkoncentrationer.

**Tabell 1:** Studier avseende framkallandet av genmutationer på bakterier (*Salmonella typhimurium*) och olika däggdjurscellinjer *in vitro*.

System	Fluoriddos	Effekt	Utfall	Ref.
Salmonella	F 0,1-2000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	histidin reversion	negativ	96
Salmonella	NaF 0,44-4421 $\mu\text{g}/\text{plate}$	histidin reversion	negativ	87
Salmonella	NaF 10-320 $\mu\text{g}/\text{plate}$	histidin reversion	negativ	153
Mus lymfoceller L5178Y	NaF 200-800 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 4 h	tymidinkinas	positiv vid konc.=300 $\mu\text{g}$ NaF/ml; 800 $\mu\text{g}/\text{ml}$ resulterade i celldöd	14
Mus lymfoceller L5178Y	KF 300-700 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 4 h	tymidinkinas	positiv vid konc.=400 $\mu\text{g}$ KF/ml; 700 $\mu\text{g}/\text{ml}$ resulterade i celldöd	14
Human lymfoblastoid- celler	NaF 100-600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 28 h	tymidinkinas, hypoxantinganin fosforibosyltransferas (HGPRT assay)	effekter bara vid konc. som resulterade i signifikant celldöd (12% överlevnad)	23
Råtta leverceller	NaF 2-40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 72 h	hypoxantinganin fosforibosyltransferas (HGPRT assay)	negativ	153

**Tabell 2a:** Studier avseende framkallandet av olika skador på arvsmassan i däggdjursceller *in vitro*.

System	Fluoriddos	Effekt	Utfall	Ref.
Hamster embryoceller	NaF 50-200 $\mu\text{g/ml}$ 16 och 28 h	kromosomaberrationer	positiv	155
Hamster embryoceller	NaF 20-80 $\mu\text{g/ml}$ 24 h	systerkromatidutbyte	positiv	155
Hamster ovarieceller	NaF 1,6-1600 $\mu\text{g/ml}$	kromosomaberrationer, systerkromatidutbyte	positiv	116
Hamster ovarieceller	NaF 2-40 $\mu\text{g/ml}$ 24-72 h	systerkromatidutbyte	negativ	153
Humana lymfocyter	NaF 20-40 $\mu\text{g/ml}$ 2-28 h	kromosomaberrationer	positiv	4
Humana fibroblaster	NaF 20-50 $\mu\text{g/ml}$ 12-24 h	kromosomaberrationer	positiv	156
Humana fibroblaster	NaF 10-20 $\mu\text{g/ml}$ 24-48 h	kromosomaberrationer	positiv	134
Humana lymfocyter	NaF 4,2-42 $\mu\text{g/ml}$ 2 h	kromosomaberrationer	negativ	46
Humana lymfocyter	NaF 2-80 $\mu\text{g/ml}$ 48 h	systerkromatidutbyte	negativ	153
Humana lymfocyter	NaF 4,2-420 $\mu\text{g/ml}$ 48 h	systerkromatidutbyte	negativ	151
Humana lymfocyter	KF 5,8-580 $\mu\text{g/ml}$ 48 h	systerkromatidutbyte	negativ	151
Råtta leverceller	NaF 160 $\mu\text{g/ml}$	ökad DNA-reparations- aktivitet	negativ	153

I tabell 2 visas resultat från undersökningar av fluoriders förmåga att framkalla strukturella kromosomförändringar, numeriska kromosomförändringar, primära DNA-skador, genkonversion eller störningar i meiosen i däggdjursceller *in vitro* (tabell 2a) samt i djurförsök *in vivo* (tabell 2b). Natriumfluorid har visats kunna framkalla skador på arvsmassan i flera cellinjer (4, 116, 134, 155, 156). Bilden är emellertid inte entydig, det finns också negativa resultat, även vid höga doser (46, 151, 153). Inte heller är bilden entydig när det gäller *in vivo*-undersökningar. Flertalet studier visar inga effekter, även efter höga exponeringar (4, 60, 70, 79), men det finns också rapporter om effekter redan vid måttlig natriumfluorid-tillförsel (121).

Få studier har studerat genotoxiska effekter på människa. I en studie om fluorid-exponerade arbetare i fosfatgödningsmedelproduktion i Kina fann man att medelfrekvensen av systerkromatidutbyte (SCE) i perifera blodlymfocyter från 40 arbetare visade en signifikant ökning med ungefär 50% jämfört med en lika stor grupp matchad för ålder, kön och rökvanor (100). Under studieperioden var

**Tabell 2b.** Studier avseende framkallandet av olika skador på arvsmassan i däggdjursceller *in vivo*.

System	Fluoriddos	Effekt	Utfall	Ref.
Mus oocyter	NaF 16 x 250 $\mu$ g subkutant	meiotiska abnormaliteter (som t.ex. anaphase lags, bridging, tetraploid nuclei)	negativ	70
Mus oocyter	NaF 35 x 5 $\mu$ g/g kroppsvikt subkutant	meiotiska abnormaliteter (som t.ex. anaphase lags, bridging, tetraploid nuclei)	negativ	70
Mus benmärgceller	NaF 10-40 mg/kg i.p. eller 40 NaF mg/kg s.c. eller 40 NaF mg/kg p.o.	kromosomaberrationer	positiv	121
Mus benmärgceller	NaF 50 mg/l i dricksvatten i minst 7 generationer	systerkromatidutbyte, kromosomaberrationer	negativ	79
Mus benmärgceller	NaF 7,5-30 mg/kg i.p.	mikrokärntest	negativ	60
Mus benmärgceller	NaF 2 x 10-40 mg/kg i.p.	mikrokärntest	positiv	121
Råtta benmärgceller	NaF 500-1000 mg/kg p.o.	mikrokärntest	negativ	4

dock arbetarna inte bara exponerade för fluor (framför allt fluorvätesyra och kisel-tetrafluorid), 0,5-0,8 mg/m<sup>3</sup>, utan också för fosfatdimma, ammoniak och svaveldioxid. De två sistnämnda, ammoniak och svaveldioxid, har visats ge upphov till kromosomaberrationer (102, 103, 104, 171, 172). Ingen information om totala fluoridmängden presenterades. Ingen korrelation visades bland arbetarna angående anställningstid (<5, 5-10 eller >10 år) och frekvens av systerkromatidutbyte. I ytterligare en studie med samma exponeringsförhållanden (101) bland samma arbetare (n=40) i gödningsmedelproduktion visades en ökning av både kromosomaberrationer och mikrokärnor i cirkulerande blodlymfocyter, jämfört med 40 kontroller matchade för ålder, kön och rökvanor.

I en tidigare redan nämnd studie (se övriga toxiska effekter) av postmenopausala kvinnor med osteoporos (n=25) som fick 23 mg fluorid/dag (natriummonofluorfosfat), i genomsnitt 4,2 år (1,4 till 12,6 år), sågs ingen ökning av frekvensen systerkromatidutbyte i lymfocyter, jämfört med kontrollgruppen (68).

I en studie jämfördes 3 grupper (n=66, 63 respektive 70) av långtidsboende (minst 30 år) med olika fluoridhalter i dricksvatten (0,1, 1,0 respektive 4,0 mg/l). Urinfluoridhalter (0,7, 1,1 respektive 2,8 mg/l) och blodfluoridnivåer (1,1, 1,8 respektive 4,0  $\mu$ mol/l) skilde sig och en signifikant ökning av systerkromatidutbyte sågs bland de som bodde i den "högexponerade" kommunen. När denna grupp (högexponerade) undersöktes vidare fann man dock ingen skillnad i frekvensen systerkromatidutbyte bland personer i gruppen som drack vatten från en fluoridfattig källa och de som konsumerade dricksvatten med 4 mg fluorid/l.

Författaren drog slutsatsen att den observerade skillnaden i systerkromatidutbyte inte var relaterad till fluoridexponeringen (69).

Ytterligare en studie har undersökt sambandet mellan fluoridhalt i dricksvatten (0,2, 1,0 respektive 4,8 mg/l) och frekvensen av systerkromatidutbyte i lymfocyter. Personer som tillhörde den lågexponerade gruppen visade fler systerkromatidutbyten än de två andra grupperna (88).

Frågan om fluorider *in vivo* ger upphov till kromosomskada bedömdes i en översiktsartikel om fluoriders genotoxicitet (175) som olöst.

## **Carcinogenicitet**

### *Djurdata*

I tidiga djurexperimentella undersökningar om fluoriders carcinogenicitet (74, 148, 149), där möss exponerades för natriumfluorid (NaF), antingen via dricksvatten eller foder, fann man ingen signifikant ökad förekomst av tumörer. Studierna bedömdes dock inte vara av tillräcklig kvalitet för att tillåta några säkra slutsatser och undersökningarna kritiserades för metodologiska brister, som till exempel användandet av små grupper av bara ett kön, dålig åldersmatchning samt enstaka doser under korta perioder (168). En studie (116), där möss och råttor exponerades via dricksvatten för 0, 25, 100 eller 175 mg NaF/l under 2 år, visade att bland två grupper av högexponerade hanråttor fanns fler tumörer i benvävnad än förväntat (1/50, 2/50). Antalet var inte signifikant ökat jämfört med kontrollgruppen (0/50), men dos-responstrenden var signifikant. Motsvarande fynd gjordes inte bland honråttor eller möss. Sambandet med fluoridintag bedömdes som tveksamt av författarna till arbetet. I en annan långtidsstudie undersöktes råttor som exponerades för natriumfluorid via foder. Tre grupper à 70 råttor av varje kön (+ kontrollgrupper) exponerades för 4, 10 eller 25 mg NaF/kg kroppsvikt/d under upp till 99 veckor. Ingen ökad cancerincidens kunde visas (97).

### *Humandata*

I ett antal epidemiologiska studier har en ökad mortalitet på grund av olika cancerformer, framför allt lung- och urinblåsecancer, men även ökad förekomst av tumörer i magsäck, matstrupe, bukspottkörtel, lymfatiska-hämatopoetiska systemet, prostata och hjärna observerats bland arbetare i aluminiumindustri (6, 7, 50, 51, 106, 126, 129). På grund av samtidig exponering för andra substanser, som till exempel polyaromatiska kolväten, samt avsaknaden av ett konsistent mönster är det vanskligt att koppla riskökningen till fluoridexponering.

En ökning av cancersjuklighet har även visats i kryolitindustrin. En kohortstudie av kryolitarbetare (n=522) i Danmark jämförde personalens cancer-mortalitet under åren 1941-1989 med mortaliteten i den allmänna befolkningen. Man fann en ökning av lung- och larynxcancer (42 observerade mot 29,9 förväntade) och urinblåsecancer (17 observerade mot 9,2 förväntade). Exponeringen bestod av kryolitdamm (medeldammnivåer 30-40 mg/m<sup>3</sup>, som beräknades motsvara en daglig absorption av 14-70 mg fluorid hos en vuxen med vikten 70

kg) och spår av kvarts. En stor del av kohorten hade enligt författarna antagligen varit rökare. Detta kunde förklara ökningen i lung- och larynxcancer men bara delvis den ökade förekomsten av urinblåsecancer. Resultatet tolkades som att ökningen av urinblåsecancerincidensen skulle kunna bero på en yrkesmässig exponering för fluorider (52).

I en populationsbaserad fall-kontrollstudie om fluorider och osteosarkom (n=130, insjuknade före 24 års ålder) i USA mellan 1978 och 1988, fann man ingen signifikant ökning av risken (p=0,24) för insjuknande bland personer exponerade för fluorider via icke arbetsrelaterad exponering (dricksvatten, munsköljningsmedel, tandkräm, fluoridtabletter etc.) (48).

Flera epidemiologiska studier i olika delar av världen (bl.a. Australien, Kanada, Kina och Taiwan, England och Wales, Nya Zeeland, Norge och USA) har undersökt sambandet mellan fluoridexponering genom dricksvatten och cancermortalitet (33, 118, 139). En evaluering av de befintliga studierna gjordes 1985 av Knox (76) och slutsatsen var att något trovärdigt samband mellan cancerrisk, ökad cancermortalitet och vattenfluoridering respektive naturligt förekommande fluorid i vatten inte kunde påvisas. Yiamouyiannis och Burk (174) angav i en studie ett samband mellan dricksvattenfluoridering och cancermortalitet. Undersökningen kritiserades dock för att inte ha justerat för skillnader i ålder, ras och kön i de jämförda grupperna, och resultaten bedömdes som tveksamma (76). Senare studier har inte kunnat påvisa något samband mellan fluorider i dricksvatten och cancer (19, 44, 65, 95, 173).

IARC (International Agency for Research on Cancer) klassificerar fluorid och natriumfluorid (66, 67) som en grupp 3 carcinogen (ämnet går inte att klassificera vad avser carcinogenicitet för människa).

## **Reproduktionseffekter**

### *Djurdata*

I djurexperimentella studier har man sett effekter av fluorider på testiklar och spermatogenes. I två studier, där kaniner fick en diet med 10 mg NaF/kg/d under 18 eller 29 månader, visades efter 18 månader strukturella förändringar i testiklar och spermier. I gruppen som behandlades 29 månader upphörde även spermatogenesen (80, 145). Sprando *et al.* (143) rapporterade att effekter på spermatogenesen, som förändringar i antal spermier, testikelvolym, histopatologi och endokrina effekter (serumtestosteron, luteiniserande hormon [LH] och follikelstimulerande hormon [FSH]) inte kunde visas bland råttor som var exponerade för dricksvatten innehållande 25, 100, 175 eller 200 mg NaF/l i 14 veckor (i en liknande studie med samma exponeringsnivåer angavs dessa motsvara ett fluoridintag av ca 1,5, 5,6, 8,5 respektive 12,7 mg F/kg/d) (21, 22). Inte heller sågs några effekter avseende dessa parametrar bland deras F<sub>1</sub> avkomma (F<sub>1</sub>=första generationens avkomma) som var exponerade *in utero* och efter födelse för samma fluoridkoncentrationer (143). I en uppföljande undersökning fann man

inga signifikanta histologiska förändringar i testiklar hos  $F_1$ -råttor exponerade *in utero* och efter födelse för liknande nivåer av natriumfluorid (144).

I två studier med råttor av multigenerationseffekter och utvecklingstoxicitet av natriumfluorid fick djuren 0, 25, 100, 175 eller 250 mg NaF/l via dricksvatten (fri tillgång) under tre generationer ( $F_0$ ,  $F_1$ ,  $F_2$ ). Man fann då som enda effekt minskad förbening i tungbenet i  $F_2$ -generationen bland de som fick 250 mg NaF/l. Inga effekter sågs bland råttorna i grupperna med lägre intag (21, 22).

Hos råttor som exponerades för 150 mg fluorid/l (i form av natriumfluorid) i dricksvattnet (fri tillgång) före och under tre dräktigheter samt under efterföljande laktationsperioder, observerades signifikanta morfologiska skelettförändringar i femurdiafysen med ljus- och scanningelektronmikroskopi. Däremot kunde inga effekter visas på skelettet hos deras avkomma (123, 124). Ingen negativ påverkan på fosterutveckling sågs hos dräktiga råttor som matades med upp till 25 mg NaF/kg kroppsvikt/d genom dricksvatten från dag 0-20 av dräktigheten (20).

I en multigenerationsstudie matades honmöss med en låg-fluoriddiet och dricksvatten innehållande 0, 50, 100 respektive 200 mg fluorid/l. Reproduktionen var normal i gruppen som erhöll dricksvatten med 50 mg fluorid/l, avseende produktion av avkomma, förekomst av infertilitet, tid fram till första kullen och tidsintervall mellan kullarna. Vid högre doser observerades dock tillväxthämning, minskad reproduktion och en hög mortalitetsrat. I gruppen som fick 200 mg fluorid/l avled 50% av mössen inom 8 veckor, och ingen avkomma producerades (105).

### *Humandata*

Fluorider kan passera placentabarriären. Det finns en direkt relation mellan moderns och fostrets serumkoncentration (mätt i navelsträngsblod) motsvarande 75% av moderns serumkoncentration (135). Fluorid upptas i mineraliserade vävnader som ben och tänder hos fostret (161). Det finns få data om fluorider och påverkan på reproduktionen hos människa.

En ökad förekomst av spontanaborter (45% överrisk) har beskrivits i en landsomfattande studie (14 företag) bland kvinnliga fabriksarbetare (n=891) inom halvledarindustrin. Förutom glykoletrar utföll fluoridföreningar (vätefluorid och ammoniumfluorid) som riskfaktor för förekomst av spontanaborter. Författarna påpekade dock att det visade sambandet kan bero på slump eller att det kan finnas samvarierande oidentifierade ämnen som kan ha betydelse (132, 147). Mätningar med personburen mätutrustning inom 35 tillverkningsanläggningar i halvledarindustrin visade låga exponeringsnivåer för fluorider, i genomsnitt  $0,001 \text{ mg/m}^3$  (<2% av det gällande OSHA gränsvärdet,  $2,5 \text{ mg/m}^3$ ) (170).

I två ryska studier har man sett en viss påverkan på halterna av testosteron, luteiniserande och follikelstimulerande hormon bland män som arbetat i kryolitindustrin mellan 10 och 25 år, och som hade diagnostiserats med en skelettfluoros (152). I en annan studie rapporterades menstruationsrubbingar och irriterande besvär i genitalsfären bland kvinnor i superfosfatindustrin (82), men



eftersom de hade exponerats för flera olika ämnen var det svårt att tillskriva dessa effekter enbart fluoridexponeringen.

Ett misstänkt samband mellan vattenfluoridering och ökad förekomst av Downs syndrom (Trisomi 21) kunde inte bekräftas i en amerikansk epidemiologisk undersökning då prevalensen av Downs syndrom mellan 1950 och 1966 i regioner med och utan vattenfluoridering jämfördes (113). Inte heller kunde man i fallkontrollstudier visa ett samband mellan fluorid och ökad risk för spontanaborter (8), eller kongenital hjärtsjukdom (176).

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

Effekterna av fluorider har studerats hos både människor och djur. Tabell 3 (hudexponering), 4 (inhalationsexponering) och 5 (oral exponering) visar de studier där relation mellan exponering för fluorider och effekter har studerats hos människa. Tabell 6 visar fynd från djurförsök.

Uptag genom huden kan leda till allvarliga systemiska förgiftningar, som har rapporterats efter exponering för 60% fluorvätesyra på 2,5% av kroppsytan (55). Dödliga förgiftningar finns beskrivet efter skada av vattenfritt fluorväte på 2,5% av kroppsytan (serumfluoridvärde 3 mg/l) (150) och 70% fluorvätesyra på 8% av kroppsytan (57, 111).

Den lägsta fluoridnivå som bedöms ge irriterande besvär i övre luftvägar är 0,7-2,4 mg HF/m<sup>3</sup> (90). Vid 0,7-2,4 mg HF/m<sup>3</sup> rapporterades dessutom en ökning av antalet CD3 positiva celler i den bronkiella delen av bronksköljvätskan och vid 2,5-5,2 mg HF/m<sup>3</sup> tecken på inflammatorisk reaktion (91). Tecken på inflammatorisk reaktion i nasalt lavage visades vid exponering för 3,3-3,9 mg/m<sup>3</sup> HF (1 h) och 7 av 10 personer rapporterade besvär från övre luftvägarna (92). Svag sveda i näsa och ögon rapporterades vid exponering för 26 mg HF/m<sup>3</sup> i flera minuter. Vid 50 mg HF/m<sup>3</sup> under några minuter rapporterades tydlig irritation i ögon och näsa, samt stickningar i de övre luftvägarna. 100 mg HF/m<sup>3</sup> var den högsta koncentration två försökspersonerna kunde uthärda mer än 1 minut pga. sveda i huden, irritation i ögon och luftvägar (94).

En lätt stickande känsla i ansiktet fanns hos en person vid exponering för 1,2 mg HF/m<sup>3</sup> i 15 dagar. Vid exponering av 5 personer för 2,1-3,9 mg HF/m<sup>3</sup> i upp till 50 dagar fann man dessutom svag irritation i ögonen och näsan samt hudrodnad och fjällning som vid mild solbränna (83, 84).

Vid långtidsexponeringen kan osteoskleros uppstå. Mångårig (>10 år) exponering för ca 0,48 mg fluorid/m<sup>3</sup> under minst 50% av arbetstiden gav inga säkra fall av skelettal fluoros. Inga tecken på njur-, lever- eller hematopoetisk påverkan sågs (16). Vid urinfluoridkoncentrationer på 2,78 mg F/l (före skift) och 7,71 mg F/l (efter skift) under 10-43 års fluoridexponering vid aluminiumsmältning fann man inga fall av osteoskleros (31). Något förhöjd skelettäthet fann man hos 17 av 74 personer vid en medexponering av 2,81 mg F/m<sup>3</sup> under en medelanställningstid av 14,1 år i fosfatindustri (29). Osteoskleros uppstod vid en urinfluoridkoncentration av ca 15 mg F/l i samband med exponering för HF i 16 år (169). Skelettal fluoros associerades till intag av 0,2-0,35 mg F/kg/d (inhalering

av kryolitdamm). Arbetare med mild osteoskleros hade varit anställda i genomsnitt 9,3 år och fall med uttalad osteoskleros hade varit anställda i genomsnitt 21,1 år (127).

I en studie i Finland undersöktes relationen mellan höftfrakturer och fluoridhalten i dricksvattnet. Det totala dagliga fluoridintaget i kohorten uppskattades till 0,6-3,7 mg/d. En signifikant ökad relativ risk för höftfraktur sågs bland högexponerade (3,7 mg F/dag) kvinnor i åldersgruppen 50-65 och jämfört med den lågexponerade (0,6 mg F/dag) gruppen (81).

Relationen mellan fluoridkoncentrationen i dricksvatten och olika frakturer undersöktes i en kinesisk lantbefolkning. Man påvisade bland annat en statistiskt ökad risk för frakturer i en högexponerad grupp (14 mg F/dag) jämfört med mindre exponerade grupper (89).

På arbetsplatser med fluoridkoncentrationer lägre än  $2,5 \text{ mg/m}^3$  (och fluoridurinhalten lägre än  $5 \text{ mg/l}$ ) har studier inte påvisat fall av osteoskleros. Däremot var förekomst av påvisbar osteoskleros hög om lufthalten översteg  $2,5 \text{ mg/m}^3$  och/eller fluoridurinhalten bland arbetarna överskred  $9 \text{ mg/liter}$  (62). Även om signifikanta effekter ej påvisats, drar WHO slutsatsen att det föreligger viss ökad risk för skelett påverkan vid ett intag (i huvudsak via mat och dryck) på över  $6 \text{ mg F/dag}$ . Signifikanta effekter sågs vid intag av  $14 \text{ mg F/dag}$  (168). Med dosen  $6 \text{ mg F/dag}$  som utgångspunkt och antaganden av ett 100%-igt upptag och inandning av  $10 \text{ m}^3$  luft/arbetsdag, 5 arbetsdagar per vecka, kan en luftnivå på  $0,8 \text{ mg F/m}^3$  beräknas ge denna dagliga dos. Om motsvarande beräkning görs för dosen  $14 \text{ mg F/dag}$  fås en lufthalt på  $2,0 \text{ mg F/m}^3$ .

Vid terapeutiskt intag av  $30 \text{ mg NaF/dag}$  under 3-12 månader rapporterades gastrointestinala biverkningar (27). Vid terapeutiskt intag av  $60 \text{ mg NaF/dag}$  ( $389 \mu\text{g}$  fluorid/kg/d, vikt  $70 \text{ kg}$ ) under en period av 5 år fann man inga negativa hematologiska, hepatiska eller renala effekter (59). Terapeutiskt intag av  $23 \text{ mg fluorid/dag}$  under i genomsnitt 4,2 år gav inga effekter på undersökta parametrar i blod- eller urinprover och ingen ökad frekvens av systerkromatidutbyte (68).

En ökning av förekomst av systerkromatidutbyte, kromosomaberration och mikrokärnor i blodlymfocyter visades vid exponering för fluorvätesyra och kisel tetrafluorid mellan  $0,5$  och  $0,8 \text{ mg/m}^3$ . Arbetarna var också exponerade för fosfatdimma, ammoniak och svaveldioxid (100, 101). Däremot fann man i en undersökning om fluoridhalt i dricksvatten ( $0,2$ ,  $1,0$  respektive  $4,8 \text{ mg/l}$ ) och frekvensen av systerkromatidutbyte i lymfocyter, en högre frekvens bland personer som tillhörde den lågexponerade gruppen (88).

Ingen negativ påverkan på fosterutveckling sågs bland råttor som under dag 0-20 av dräktigheten matades med upp till  $25 \text{ mg fluorid/kg/d}$  i dricksvattnet (20). Strukturella förändringar i testiklar och spermier observerades hos kaniner vid intag av  $10 \text{ mg NaF/kg/d}$  under 18 eller 29 månader och i gruppen som behandlades 29 månader upphörde dessutom spermatogenesisen (80, 145). En minskat förbening av tungbenet fann man i tredje generationen ( $F_2$ ) hos råttor som fick dricksvatten med  $250 \text{ mg/l NaF}$ . Inga effekter rapporterades i grupper med lägre intag (21, 22). Vid samma exponering sågs inga effekter på spermato-

genesen, inga endokrina effekter hos  $F_0$  och  $F_1$  råttor och inga förändringar i testiklar hos  $F_1$ -råttor (143, 144). Bland råttor som fick dricksvatten med 150 mg NaF/l under 10 veckor före och under 3 dräktigheter samt under efterföljande laktationsperioder fann man morfologiska skelettförändringar i femurdiafysen. Dock fann man inga effekter på skelettet hos deras avkomma (123, 124). Reproduktionen bland möss som fick dricksvatten innehållande 0, 50, 100 respektive 200 mg fluorid/l var normal i 50 mg-gruppen. Vid högre doser observerades tillväxthämning, minskad reproduktion och en hög mortalitetsrat. I gruppen som fick 200 mg fluorid/l avled 50% av mössen inom 8 veckor och ingen avkomma producerades (105).

Vid bedömning av hälsoeffekter av fluorider bör hänsyn tas till bakgrunds-exponering. En betydande andel av den Svenska befolkningen får i sig en betydande mängd fluorider via dricksvatten och föda.

### Slutsatser

Den kritiska effekten vid långtidsexponering för lösliga fluorider är skelett-påverkan. Beräknat från WHO's data, som är baserat på födointag, uppträder skelettpåverkan vid en lufthalt på mellan 0,8 och 2,0 mg F/m<sup>3</sup> och 8 timmars arbetsdag. I en epidemiologisk studie sågs inga säkra tecken på skelettpåverkan vid långtidsexponering för 0,48 mg F/m<sup>3</sup>. Den kritiska effekten vid akut luft-exponering för vätefluorid, fluorvätesyra och sura vattenlösningar av fluorider är irritation av slemhinnor. Detta har rapporterats i en experimentell studie vid exponering för HF vid 0,7-2,4 mg/m<sup>3</sup>. Fluoridens toxicitet påverkas av lösligheten, svårösliga fluorider är som regel mindre toxiska. Dödsfall har rapporterats efter intag via munnen av mycket låga doser (ca 18 mg F/kg) bland vuxna, ännu lägre för barn (ca 4 mg F/kg).

Liksom för andra irriterande ämnen kan en enstaka hög exponering för HF leda till akut (s.k. RADS) och bestående luftvägsskada (astma). En ökad förekomst av luftvägsbesvär och lungfunktionspåverkan, ibland med astma, har påvisats i flera studier vid framställning av aluminiumfluorid och i aluminiumsmältverk. Eftersom det samtidigt förekommer många andra ämnen, bland annat ugnsgaser, går det ej att säkert avgöra vilken betydelse just fluoridföreningar har i uppkomsten av dessa besvär.

Angående cancer och genotoxicitet är underlaget i dagsläget otillräckligt för en säker bedömning.

Fluorid passerar placentabarriären och kan tas upp i mineraliserad vävnad hos foster, men reproduktionstoxiska effekter har inte visats vid relevanta doser.

Vätefluorid tas lätt upp genom huden och kan leda till djupgående lokal vävnadsskada och systemisk förgiftning. Fall med dödlig utgång har rapporterats.

**Tabell 3.** Effekter på människa vid hudexponering för fluorider.

Mängd på huden	Blodhalter	Effekter	Ref.
ca 5 g vattenfritt fluorväte, 2,5% av kroppsytan	4 och 10 timmar efter olyckan <3 mg/l	30 årig man, allvarlig systemisk förgiftning	12
vattenfritt fluorväte, 2,5% av kroppsytan	serumfluoridvärde 3 mg/l	man, avled	150
70%-ig fluorvätesyra, över ben, ca 9-10% av kroppsytan	serumfluoridvärde postmortem 4,17 mg/l	23 årig man, avled	98
70%-ig fluorvätesyra över ansikte, bröst, armar och ben		två män, 50 och 60 år gamla, båda avled	15
70%-ig fluorvätesyra, 8% av kroppsytan	serumfluoridvärde 4 timmar efter olyckan 9,42 mg/l	61 årig man, avled	111
60%-ig fluorvätesyra, 2,5% av hudytan	initialt serumfluoridvärde 7,1 mg/l	man, 38 år, allvarlig systemisk förgiftning	55
70%-ig fluorvätesyra, 22% av hudytan	initialt serumfluoridvärde 6 mg/l	man, 50 år, allvarlig systemisk förgiftning	55
150 ml av 70%-ig fluorvätesyra, över ben, ca 8% av kroppsytan		37 årig man, avled	57
vattenfritt fluorväte, över armar, ca 5% av kroppsytan		man, allvarlig systemisk förgiftning	11

**Tabell 4.** Effekter på människa vid inhalationsexponering för fluorider.

Lufthalter	Urinhalter	Effekter	Ref.
0,2-0,6 mg HF/m <sup>3</sup> eller 0,7-2,4 mg/m <sup>3</sup> eller 2,5-5,2 mg/m <sup>3</sup> , under 1 h		20 personer exponerades för varierande halter av HF under 1 h. I gruppen med lägsta exponering rapporterades lätta symptom från övre luftvägarna hos 4 av 9 (p=0,06), i mellangruppen hos 6 av 7 (p=0,10) och i den högst exponerade gruppen rapporterade 7 av 7 symptom (p=0,02). Inga klara dos-respons samband angående symptom från ögon och nedre luftvägar. Ingen förändring av FEV <sub>1</sub> observerades. En liten sänkning av FVC sågs i den lägsta exponeringsgruppen men inte i de övriga grupperna.	90
0,2-0,6 mg HF/m <sup>3</sup> eller 0,7-2,4 mg/m <sup>3</sup> eller 2,5-5,2 mg/m <sup>3</sup> , under 1 h		Antalet CD3 positiva celler ökade i den bronkiella delen av bronksköljvätskan vid de två högsta exponeringarna. Myeloperoxidas och interleukin-6 ökade enbart vid den högsta exponeringen som ett uttryck för en inflammatorisk reaktion.	91
3-6 mg AlF <sub>3</sub> /m <sup>3</sup> 0,4-1,0 mg AlF <sub>3</sub> /m <sup>3</sup>		I en fabrik där man tillverkade aluminiumfluorid rapporterades 6 astmafall under 1975 och 7 fall 1976. Antalet exponerade arbetare var 35-40. Medelhalten av aluminiumfluorid var under dessa två år 3-6 mg/m <sup>3</sup> . Under 1977 förbättrades miljön och medlexponeringen sjönk till 0,4-1,0 mg/m <sup>3</sup> . Under åren 1978-1982 inträffade 2 fall av astma.	136
1,2 mg HF/m <sup>3</sup>		Medlexponering (ca 0,8-1,7 mg HF/m <sup>3</sup> ) av 1 frivillig person under 6 timmar, 5 dagar i veckan i 15 dagar: tolererades utan märkbara effekter på luftvägar, lindrig stickande känsla i ansiktet. Ingen hudrodnad.	83, 84
2,1-3,9 mg HF/m <sup>3</sup>		Medlexponering av 5 personer under 6 h, 5 dagar i veckan i upp till 50 dagar: lätt stickande känsla i ansiktshud och ögon och svag irritation i näsan, hudrodnad och fjällning som vid mild solbränna. Inga symptom i nedre luftvägar.	83, 84
3,3-3,9 mg HF/m <sup>3</sup> i 1 h		Exponering av 10 personer. I nasal lavage sågs en signifikant ökning av antalet neutrofila granulocyter, totalantal celler, TNF-alfa, olika eicosanoider och höjd aktivitet av antioxidanter. 7 av 10 rapporterade besvär från övre luftvägarna.	92
26 mg HF/m <sup>3</sup>		Tolererades av 2 män i flera minuter. Svag sveda näsa och ögon.	94
50 mg HF/m <sup>3</sup>		Exponering i flera minuter, tydlig irritation i ögon och näsa, samt stickningar i de övre luftvägarna hos 2 män.	94

**Tabell 4.** Forts.

Lufthalter	Urinhalter	Effekter	Ref.
100 mg HF/m <sup>3</sup>		Den högsta koncentration 2 män kunde uthärda mer än 1 minut. Sveda i huden uppträdde inom 1 minut. Irritation i ögon och luftvägar.	94
ca 0,48 mg fluorid/m <sup>3</sup> under ≥50% av arbetstiden	1,9 mg fluorid/l före skift och 2,7 mg fluorid/l efter skift	Kronisk exponering i ugnshallen på ett aluminium-smältverk. Inga säkra fall av skelett fluoros. Lätta röntgenologiska tecken på ökad densitet fanns hos några få som hade varit exponerade mer än 10 år. Inga tecken på njur-, lever- eller hematopoetisk påverkan.	16
<2,5 mg fluorid/m <sup>3</sup>	<5 mg fluorid/l	I en genomgång av äldre studier konkluderades att man inte finner fall av osteoskleros på arbetsplatser med fluoridkoncentrationer <2.5 mg/m <sup>3</sup> (och fluoridurinhalter <5 mg/liter).	62
>2,5 mg fluorid/m <sup>3</sup>	>9 mg fluorid/l	I en genomgång av äldre studier konkluderades att risken för förekomst av påvisbar osteoskleros var hög om lufthalten av fluorid på en arbetsplats översteg 2.5 mg/m <sup>3</sup> och/eller fluoridurinhalten bland arbetarna överskred 9 mg/liter.	62
2,81 mg F/m <sup>3</sup>		Medlexponering under medelanställningstid av 14,1 år i fosfatindustri. 17 av 74 personer hade något förhöjd skelettätthet.	29
	ca 15 mg F/l	Exponering för HF i 16 år gav upphov till osteoskleros men inga subjektiva symptom.	169
	2,78 mg F/l före skift och 7,71 mg F/l efter skift	Inga osteosklerotiska förändringar i skelettet efter 10-43 års fluoridexponering bland aluminiumsmältarbetare.	31
intag av 0,2-0,35 mg F/kg kroppsvikt/dag under flera år via inhalation		Utvecklingen av skelett fluoros bland kryolitarbetare i Köpenhamn associerades till dessa exponeringar (inhalering av kryolitdamm). Arbetare med mild osteoskleros hade varit anställda i genomsnitt 9,3 år, uttalade fall hade varit anställda i genomsnitt 21,1 år.	127
fluorvätesyra och kisel tetrafluorid mellan 0,5 och 0,8 mg/m <sup>3</sup>		Medelfrekvensen av systerkromatidutbyte i cirkulerande blodlymfocyter från 40 arbetare i fosfatgödningsmedelproduktion visade en signifikant ökning med ungefär 50% jämfört med en kontrollgrupp. Arbetarna var också exponerade för fosfatdamm, ammoniak och svaveldioxid. Ingen konstant korrelation visades mellan anställningstid och frekvens av systerkromatidutbyte. I ytterligare en studie bland samma arbetare fann man en ökning av både kromosomaberration och mikrokärnor i lymfocyter.	100, 101

**Tabell 5.** Effekter på människa vid oral exponering för fluorider.

Oralt intag	Urin/blodhalter	Effekter	Ref.
>6 mg F/d		Studier från Indien och Kina indikerar att det finns en ökad risk för skelettala effekter.	168
>14 mg F/d		Studier från Indien och Kina tyder på att det finns en klart ökad risk av skelettala effekter.	168
fluoridhalten i dricksvatten. <0,1-2,4 mg/l. dagligt fluorid-intag 0,6-3,7 mg		I en finsk studie undersöktes relationen mellan höftfraktur och fluoridhalten i dricksvatten. Deltagarna delades i 6 exponeringsgrupper. En ökad relativ risk för höftfraktur bland kvinnor förelåg i den högst exponerade (3,7 mg/d) jämfört med den lägst exponerade (0,6 mg/d) gruppen.	81
dagligt fluoridintag 0,73-14,13 mg		Relationen mellan fluoridkoncentrationen i dricksvatten och frakturer undersöktes i en studie bland kinesisk lantbefolkning. Det dagliga fluoridintaget per person beräknades för sex olika områden. En högexponerad grupp (14 mg F/d) hade signifikant fler frakturer än en medelxponerad grupp. En ökad förekomst av höftfrakturer i den högexponerade gruppen jämfört med en lågexponerad grupp sågs också.	89
ca 4 mg F/kg kroppsvikt		Ett 2-årig barn avled efter intag av ca 4 mg F/kg i form av fluoridtabletter.	34
5 mg F/kg kroppsvikt		Beräkning till den minsta potentiellt toxiska dosen.	159
5-10 g NaF (32-64 mg F/kg kroppsvikt)		Den säkert dödliga dosen för en vuxen person på 70 kg (LD <sub>100</sub> ).	61
ca 18 mg F/kg kroppsvikt	urinhalten 55 mg F/l	Dödsfall av en vuxen i samband med accidentellt höga fluoridhalter i dricksvatten (150 mg F/l) i Alaska.	49
30 mg NaF/d under 3-12 månader		Som behandling för otoskleros. Biverkningar: magsmärter, illamående, kräkningar, skadlig effekt på gastroduodenala slemhinnor.	49
23 mg fluorid/d under 1,4-12,6 år	medelurinhalten 9,7 mg F/l medelblodhalt 0,17 mg F/l	Genomsnittligt intag under 4,2 år. Inga kliniskt signifikanta effekter på undersökta parametrar i blod- eller urinprover jämfört med kontrollgruppen. Ingen ökad frekvens av systerkromatidutbyte.	68
60 mg NaF/d under ca 5 år		Patienter med osteoporos, inga tecken på signifikanta negativa hematologiska, hepatiska eller renala effekter.	59
fluoridhalter i dricksvatten (0,1, 1,0 resp. 4,0 mg/l)	urinfluoridhalter 0,7, 1,1 resp. 2,8 mg/l och blodfluoridnivåer 1,1, 1,8 resp. 4,0 μmol/l	I en studie jämfördes 3 grupper (n=66, 63 resp 70) av långtidsboende (minst 30 år) med olika fluoridhalter i dricksvatten (0,1, 1,0 resp. 4,0 mg/l). En signifikant ökning av systerkromatidutbyte sågs bland de som bodde i den "högexponerade" kommunen. Denna grupp studerades vidare och man fann ingen skillnad i frekvensen systerkromatidutbyte bland personer i gruppen som drack vatten från en fluoridfattig källa och de som konsumerade dricksvatten med 4 mg/l fluorid. Slutsatsen var att skillnaden i frekvensen systerkromatidutbyte inte var orsakade av fluoridexponeringen.	69
fluoridhalt i dricksvatten (0,2, 1,0 resp. 4,8 mg/l)		Undersökning av samband mellan fluoridhalt i dricksvatten och frekvensen av systerkromatidutbyte i lymfocyter. Personer som tillhörde den lågexponerade gruppen visade en högre frekvens.	88

**Tabell 6.** Effekter på försöksdjur vid exponering för fluorider.

Exponering	Djurart	Effekter	Ref.
diet med 10 mg NaF/kg/d under 18 eller 29 månader	kanin	Strukturella förändringar i testiklar och spermier Spermatogenesis upphörde hos de som behandlades 29 månader.	80, 145
dricksvatten innehållande 25, 100, 175 eller 200 mg NaF/l i 14 veckor (motsv. ca 1,5, 5,6, 8,5 respektive 12,7 mg F/kg/d)	råttor	Inga effekter på spermatogenesis. Inga endokrina effekter (serumtestosteron, LH, FSH) hos F <sub>0</sub> och F <sub>1</sub> råttor. Inga signifikanta histologiska förändringar i testiklar hos F <sub>1</sub> -råttor.	143, 144
dricksvatten med 0, 25, 100, 175 eller 250 mg NaF/l under 3 generationer (F <sub>0</sub> , F <sub>1</sub> , F <sub>2</sub> )	råttor	Minskad ossifikation i tungben i F <sub>2</sub> generationen bland de som fick 250 mg/l. Inga effekter i grupperna med lägre intag.	21, 22
≤25 mg fluorid/kg/d via dricksvatten, dag 0-20 av dräktigheten	råttor	Ingen negativ påverkan på fosterutvecklingen sågs.	20
dricksvatten med 0, 50, 100 respektive 200 mg fluorid/l	möss	Multigenerationsstudie. Reproduktionen var normal i 50 mg-gruppen, vid högre doser tillväxthämning, minskad reproduktion och en hög mortalitetsrat. I 200 mg-gruppen avled 50% av mössen inom 8 veckor och ingen avkomma producerades.	105
dricksvatten med 150 mg NaF/l	råttor	Exponering under 10 veckor före och under 3 dräktigheter samt under efterföljande laktationsperioder. Morfologiska skelettförändringar observerades i femurdiafysen. Inga effekter på skelettet bland deras avkomma.	123, 124
NaF p.o., LD <sub>50</sub> anges mellan 36 och 98 mg F/kg	råttor	LD <sub>50</sub>	160
NaF p.o., LD <sub>50</sub> anges mellan 44 och 58 mg F/kg	möss	LD <sub>50</sub>	160
HF inhalation 4142 mg/m <sup>3</sup> i 5 min	råttor	LC <sub>50</sub>	130
HF inhalation 2242 mg/m <sup>3</sup> i 15 min	råttor	LC <sub>50</sub>	130
HF inhalation 1700 mg/m <sup>3</sup> i 30 min	råttor	LC <sub>50</sub>	130
HF inhalation 1092 mg/m <sup>3</sup> i 60 min	råttor	LC <sub>50</sub>	130
HF inhalation 3608 mg/m <sup>3</sup> i 15 minuter	marsvin	LC <sub>50</sub>	130



## Referenser

1. Abramson MJ, Wlodarczyk JH, Saunders NA, Hensley MJ. Does aluminum smelting cause lung disease? State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1042-1057.
2. Adair SM. Risks and benefits of fluoride mouthrinsing. *Pediatrician* 1989;16:161-169.
3. Afseth J, Ekstrand J, Hagelid P. Dissolution of calcium fluoride tablets in vitro and bioavailability in man. *Scand J Dent Res* 1987;95:191-192.
4. Albanese R. Sodium fluoride and chromosome damage (in vitro human lymphocytes and in vivo micronucleus assays). *Mutagenesis* 1987;2:497-499.
5. Alm PE. Sodium fluoride evoked histamine release from mast cells. A study of cyclic AMP levels and effects of catecholamines. *Agents Actions* 1983;13:132-137.
6. Andersen A, Dahlberg B, Magnus K, Wannag A. Risk of cancer in the Norwegian aluminum industry. *Int J Cancer* 1982;29:295-298.
7. Armstrong B, Tremblay C, Baris D, Theriault G. Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: a case-cohort study of aluminum production workers in Arvida, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol* 1994;1:250-262.
8. Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch Environ Health* 1989;44:283-290.
9. Augenstein W, Spoerke D, Kulig K, Hall A, Hall P, Riggs B, Saadi M, Rumack B. Fluoride ingestion in children: A review of 87 cases. *Pediatrics* 1991;88:907-912.
10. Blodgett DW, Suruda AJ, Crouch BI. Fatal unintentional occupational poisonings by hydrofluoric acid in the U.S. *Am J Ind Med* 2001;40:215-220.
11. Buckingham FM. Surgery: a radical approach to severe hydrofluoric acid burns. *J Occup Med* 1988;30:873-874.
12. Burke WJ, Hoegg UR, Phillips RE. Systemic fluoride poisoning resulting from a fluoride skin burn. *J Occup Med* 1973;15:39-41
13. Caravati EM. Acute hydrofluoric acid exposure. *Am J Emerg Med* 1988;6:143-150.
14. Caspary W, Myhr B, Bowers L, McGregor D, Riach C, Brown A. Mutagenic activity of fluorides in mouse lymphoma cells. *Mutat Res* 1987;187:165-180.
15. Chan K-M, Svancarek WP, Creer M. Fatality due to hydrofluoric acid exposure. *Clin Toxicol* 1987;25:333-339.
16. Chan-Yeung M, Wong R, Earnson D, Schulzer M, Subbarao K, Knickerbocker J, Grzybowski S. Epidemiological health study of workers in an aluminum smelter in Kitimat, B.C. II. Effects on musculoskeletal and other systems. *Arch Environ Health* 1983;38:34-40
17. Chan-Yeung M, Wong R, MacLean L, Tan F, Schulzer M, Enarson D, Martin A, Dennis R, Grzybowski S. Epidemiologic health study of workers in an aluminum smelter in British Columbia. Effects of the respiratory system. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:465-469.
18. Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Wiley-Interscience, 2000.
19. Cohn P. *An Epidemiologic Report on Drinking Water and Fluoridation*. Environmental Health Service, New Jersey Department of Health, November 1992.
20. Collins TFX, Sprando RL, Shackelford ME, Black TN, Ames MJ, Welsh JJ, Balmer MF, Olejnik N, Ruggles DI. Developmental toxicity of sodium fluoride in rats. *Food Chem Toxicol* 1995;33:951-960.
21. Collins TF, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME, Bryant MA, Olejnik N, Ames MJ, Rorie JI, Ruggles DI. Multigenerational evaluation of sodium fluoride in rats. *Food Chem Toxicol* 2001;39:601-613.

22. Collins TFX, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME, Olejnik N, Ames MJ, Rorie JI, Ruggles DI. Developmental toxicity of sodium fluoride measured during multiple generations. *Food Chem Toxicol* 2001;39:867-876.
23. Crespi C, Seixas G, Turner T, Penman B. Sodium fluoride is a less efficient human cell mutagen at low concentrations. *Environ Mol Mutagen* 1990;15:71-77.
24. Cummings C, McIvor M. Fluoride-induced hyperkalemia: the role of Ca<sup>2+</sup>-dependent K<sup>+</sup> channels. *Am J Emerg Med* 1988;6:1-3.
25. Czarnowski W, Krechniak J. Fluoride in urine, hair and nails of phosphate fertilizer workers. *Br J Ind Med* 1990;47:349-351.
26. Czerwinski E, Nowack J, Dabrowska D, Skolarczyk A, Kita B, Ksiezzyk M. Bone and joint pathology in fluoride-exposed workers. *Arch Environ Health* 1988;43:340-343.
27. Das TK, Susheela AK, Gupta IP, Dasarathy S, Tandon RK. Toxic effects of chronic fluoride ingestion on the upper gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:194-199.
28. Dayal HH, Brodwick M, Morris R, Baranowski T, Trieff N, Harrison JA, Lisse JR, Ansari GAS. A community-based epidemiological study of health sequelae of exposure to hydrofluoric acid. *Ann Epidemiol* 1992;2:213-220.
29. Derryberry OM, Bertholomew MD, Fleming RB. Fluoride exposure and worker health. *Arch Environ Health* 1963;6:503-514.
30. Deutsche Forschungsgemeinschaft. *List of MAK and BAT values 2002*. Report no 38. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002.
31. Dinman BD, Elder MJ, Banney TB, Bovard PG, Colwell MO. A 15 year retrospective study on fluoride excretion and bony radiopacity among aluminum smelter workers. *J Occup Med* 1976;18:21-25.
32. Dinman BD, Bovard WJ, Bonney TB, Choen JM, Colwell MO. Absorption and excretion of fluoride immediately after exposure – Pt. 1. *J Occup Med* 1976;18:7-13.
33. Doll R, Kinlen L. Fluoridation of water and cancer mortality in the US. *Lancet* 1977;1:1300-1302.
34. Dukes MNG. Fluoride. In: *Side Effects of Drugs, Annual 4*. Oxford: Excerpta Medica 1980:354.
35. Ehrnebo M, Ekstrand J. Occupational fluoride exposure and plasma fluoride levels in man. *Int Arch Environ Health* 1986;58:179-190.
36. Ekstrand J, Alván G, Boréus L, Norlin A. Pharmacokinetics of fluoride in man after single and multiple oral doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:311-317.
37. Ekstrand J. Fluoride concentrations in saliva after single oral doses and their relation to plasma fluoride. *Scand J Dent Res* 1977;85:16-17.
38. Ekstrand J, Boréus LO, de Chateau P. No evidence of transfer of fluoride from plasma to breast milk. *Br Med J* 1981;283:761-762.
39. Ekstrand J, Ehrnebo M. The relationship between plasma fluoride, urinary excretion rate and urine fluoride concentration in man. *J Occup Med* 1983;25:745-748.
40. Essman E, Essman W, Valderrama E. Histaminergic mediation of the response of rat skin to topical fluorides. *Arch Dermatol Res* 1981;271:325-340.
41. European Chemicals Bureau. *European Union Risk Assessment Report. Hydrogen fluoride*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 2001, EUR 19729 EN. Pdf: <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>
42. Fasse E. Akute Fluorvergiftung [Acute fluorine poisoning]. *Arch Toxikol* 1959;17:306-313.
43. Franzblau A, Sahakian N. Asthma following household exposure to hydrofluoric acid. *Am J Ind Med* 2003;44:321-324. (på tyska)
44. Freni S, Gaylor D. International trends in the incidence of bone cancer are not related to drinking water fluoridation. *Cancer* 1992;70:611-618.

45. Frostad AW. Fluorforgiftning hos norske aluminiumsfabrikkarbeidere. *Tidsskr Nor Laegenforen* 1936;56:179-182.
46. Gebhart E, Wagner H, Behnsen H. The action of anticlastogens in human lymphocyte cultures and its modification by rat liver S9 mix. Studies with AET and sodium fluoride. *Mutat Res* 1984;129:195-206.
47. Geever EF, Leone NC, Geiser P, Lieberman J. Pathologic studies in man after prolonged ingestion of fluoride in drinking water. I. Necropsy findings in a community with a water level of 2.5 ppm. *J Am Dent Assoc* 1958;56:499-507.
48. Gelberg KH, Fitzgerald EF, Hwang S, Dubrow R. Fluoride exposure and childhood osteosarcoma: A case-control study. *Am J Public Health* 1995;85:1678-1683.
49. Gessner B, Beller M, Middaugh J, Whitford G. Acute fluoride poisoning from a public water system. *N Engl J Med* 1994;330:95-99.
50. Gibbs G. Mortality of aluminum reduction plant workers, 1950 through 1977. *J Occup Med* 1985;27:761-770.
51. Grandjean P, Juel K, Moller-Jensen O. Mortality and morbidity after occupational fluoride exposure. *Am J Epidemiol* 1985;121:57-64.
52. Grandjean P, Olsen J, Moller-Jensen O, Juel K. Cancer incidence and mortality in workers exposed to fluoride. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1903-1909.
53. Grandjean P, Thomsen G. Reversibility of skeletal fluorosis. *Br J Ind Med* 1983;40:456-461.
54. Grant MW, Schuman JS. *Toxicology of the Eye: Effects on the eyes and visual system from chemicals, drugs, metals and minerals, plants, toxins and venoms: also, systemic side effects from eye medications*. 4th ed. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1993.
55. Greco RJ, Hartford CE, Haith LR, Patton ML. Hydrofluoric acid-induced hypocalcemia. *J Trauma* 1988;28:1593-1596.
56. Greenwood N, Earnshaw A. *Chemistry of the Elements*. Toronto, Ontario: Pergamon Press, 1997.
57. Gubbay AD, Fitzpatrick RI. Dermal hydrofluoric acid burns resulting in death. *Aust N Z J Surg* 1997;67:304-306.
58. Hansson SO, Hellsten E. *Arbetsmiljö från A till Ö*. 4:e upplagan. Tidens förlag, 1994.
59. Hasling C, Nielsen H, Melsen F, Mosekilde L. Safety of osteoporosis treatment with sodium fluoride, calcium phosphate and vitamin D. *Miner Electrol Metab* 1987;13:96-103.
60. Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate MJ. Micronucleus test in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol* 1988;26:487-500.
61. Hodge HC, Smith FA. Biological fluorides. In: Simons JH, ed. *Fluorine Chemistry*. New York: Academic Press, 1965: 1-42. Citerad i: Whitford G. *The Metabolism and Toxicity of Fluoride*. 2nd rev. ed. Basel: Karger, 1996; Monographs in Oral Science, Volume 16.
62. Hodge H, Smith F. Occupational fluoride exposure. *J Occup Med* 1977;19:12-39.
63. Hogstedt C. Fluorides. In: Antero A, Riihimäki V, Vainio H, eds. *Biological Monitoring and Surveillance of Workers Exposed to Chemicals*. Washington DC: Hemisphere Publ Co, 1984: 177-186.
64. Hosking DJ, Chamberlain MJ. Studies in man with <sup>18</sup>F. *Clin Sci* 1972;42:153-161.
65. Hruzey SE, Soskolne CL, Berkel J, Fincham S. Drinking water fluoridation and osteosarcoma. *Can J Public Health* 1990;81:415-416.
66. IARC. Some aromatic amines, anthroquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans*, Vol. 27. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1982;27:237-303.
67. IARC. Fluorides (inorganic, used in drinking-water). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans*, Suppl 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1987;Suppl 7:208-210.

68. Jackson R, Kelly S, Noblitt T, Zhang W, Dunipace A. The effect of fluoride therapy on blood chemistry parameters in osteoporotic females. *Bone Miner* 1994;27:13-23.
69. Jackson RD, Kelly SA, Noblitt TW, Zhang W, Wilson ME, Dunipace AJ, Li Y, Katz BP, Brizendine EJ, Stookey GK. Lack of effect of long-term fluoride ingestion on blood chemistry and frequency of sister chromatid exchange in human lymphocytes. *Environ Mol Mutagen* 1997;29:265-271.
70. Jagiello G, Lin JS. Sodium fluoride as potential mutagen in mammalian eggs. *Arch Environ Health* 1974;29:230-235.
71. Jahr J, Norseth T, Rodahl K, Wannag A. Fluoride exposure of workers in different types of aluminium smelters. *Light Metals* 1974;1:209-236.
72. Jahr J. *Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation* 41. Hydrogenfluorid. Arbete och Hälsa 1983;17:1-57. Arbetarskyddsverket, Solna.
73. Kaminsky L, Mahoney M, Leach J, Melius J, Miller M. Fluoride: Benefits and risks of exposure. *Crit Rev Oral Biol Med* 1990;1:261-281.
74. Kanisawa M, Schroeder H. Life term studies on the effect of trace elements on spontaneous tumours in mice and rats. *Cancer Res* 1969;29:892-895.
75. Klasner AE, Scalzo AJ, Blume C, Johnson P. Ammonium bifluoride causes another pediatric death. *Ann Emerg Med* 1998;31:525.
76. Knox EG. *Fluoridation of Water and Cancer: A Review of the Epidemiological Evidence*. Report of the Working Party. London, UK: Her Majesty's Stationery Office, 1985.
77. Kongerud J, Samuelsen SO. A longitudinal study of respiratory symptoms in aluminum potroom workers. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:10-16.
78. Kono K, Yoshida Y, Watanabe M, Watanabe H, Inoue S, Murao M, Doi K. Elemental analysis of hair among hydrofluoric acid exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62:85-88.
79. Kram D, Schneider EL, Singer L, Martin GR. The effects of high and low fluoride diets on the frequencies of sister chromatid exchanges. *Mutat Res* 1978;57:51-55.
80. Kumar A, Susheela S. Ultrastructural studies of spermiogenesis in rabbit exposed to chronic fluoride toxicity. *Int J Fertil* 1994;39:164-171.
81. Kurttio P, Gustavsson N, Vartiainen T, Pekkanen J. Exposure to natural fluoride in well water and hip fracture: a cohort analysis in Finland. *Am J Epidemiol* 1999;150:817-824.
82. Kuznetzova LS. Effects of industrial factors in superphosphate production on the genitalia of female workers. *Gig Tr Prof Zabol* 1969;13:21-25. (på ryska). Citerad i: US NRC. *Health Effects of Ingested Fluoride*. Subcommittee on Health Effects of Ingested Fluoride. US National Research Council. Washington, DC: National Academy Press, 1993: 181 pp.
83. Largent EJ. The metabolism of fluoride in man. *Arch Ind Health* 1960;21:318-322.
84. Largent EJ. *Fluorosis. The Health Aspects of Fluorine Compounds*. Columbus: Ohio State University Press, 1961.
85. Larsson K, Eklund A, Arns R, Lowgren H, Nystrom J, Sundstrom G, Tornling H. Lung function and bronchial reactivity in aluminum potroom workers. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:296-301.
86. Leone NC, Shimkin MB, Arnold FA Jr, Stevenson CA, Zimmermann ER, Geiser PB, Liebermann JE. Medical aspects of excessive fluoride in a water supply. *Public Health Rep* 1954;69:925-936.
87. Li Y, Dunipace A, Stookey G. Absence of mutagenic or antimutagenic activities of fluoride in Ames Salmonella assays. *Mutat Res* 1987;190:229-236.
88. Li Y, Liang CK, Katz BP, Brizendine EJ, Stookey GK. Long-term exposure to fluoride in drinking water and sister chromatid exchange frequency in human blood lymphocytes. *J Dent Res* 1995;74:1468-1474.

89. Li Y, Liang C, Slemenda CW, Ji R, Sun S, Cao J, Emsley CL, Ma F, Wu Y, Ying, P, Zhang Y, Gao S, Zhang W, Katz BP, Niu S, Cao S, Johnston CC Jr. Effect of long-term exposure to fluoride in drinking water on risks of bone fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:932-939.
90. Lund K, Ekstrand J, Boe J, Sostrand P, Kongerud J. Exposure to hydrogen fluoride: an experimental study in humans of concentrations of fluoride in plasma, symptoms, and lung function. *Occup Environ Med* 1997;54:32-37.
91. Lund K, Refsnes M, Sandström T, Sjøstrand P, Schwarze P, Boe J, Kongerud J. Increased CD3 positive cells in bronchoalveolar lavage fluid after hydrogen fluoride inhalation. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:326-334.
92. Lund K, Refsnes M, Ramis I, Dunster C, Boe J, Schwarze PE, Skovlund E, Kelly FJ, Kongerud J. Human exposure to hydrogen fluoride induces acute neutrophilic, eicosanoid, and antioxidant changes in nasal lavage fluid. *Inhal Toxicol* 2002;14:119-132.
93. Lundberg P (red). Svenska kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. Aluminium. *Vetenskapliga Underlag för Hygieniska Gränsvärden* 16. Arbete och Hälsa 1995;18:1-11. Arbetslivsinstitutet, Solna.
94. Machle W, Thamann F, Kitzmiller K, Cholak J. The effects of the inhalation of hydrogen fluorides. I. The response following exposure to high concentrations. *J Ind Hyg* 1934;16:129-145.
95. Mahoney MC, Nasca PC, Burnett WS, Melius JM. Bone cancer incidence rates in New York State: Time trends and fluoridated drinking water. *Am J Public Health* 1991;81:475-479.
96. Martin GR, Brown KS, Matheson DW, Lebowitz H, Singer L, Ophaug R. Lack of cytogenetic effects in mice or mutations in Salmonella receiving sodium fluoride. *Mutat Res* 1979;66:159-167.
97. Maurer J, Cheng M, Boysen B, Anderson R. Two-year carcinogenicity study of sodium fluoride in rats. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1118-1126.
98. Mayer TG, Gross PL. Fatal systemic fluorosis due to hydrofluoric acid burns. *Ann Emerg Med* 1985;14:149-153.
99. McIvor M. Acute fluoride toxicity: pathophysiology and management. *Drug Saf* 1990;5:79-85.
100. Meng Z, Meng H, Cao X. Sister-chromatid exchange in lymphocytes of workers at a phosphate fertilizer factory. *Mutat Res* 1995;334:243-246.
101. Meng Z, Zhang B. Chromosomal aberrations and micronuclei in lymphocytes of workers at a phosphate fertilizer factory. *Mutat Res* 1997;393:283-288.
102. Meng Z, Zhang B. Induction effects of sulfur dioxide inhalation on chromosomal aberrations in mouse bone marrow cells. *Mutagenesis* 2002;17:215-217.
103. Meng Z, Zhang L. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of workers exposed to sulphur dioxide. *Mutat Res* 1990;241:15-20.
104. Meng Z, Zhang B, Ruan A, Sang N, Zhang J. Micronuclei induced by sulfur dioxide inhalation in mouse bone-marrow cells in vivo. *Inhalation Toxicology* 2002;14:303-309.
105. Messer HH, Armstrong WD, Singer L. Influence of fluoride intake on reproduction in mice. *J Nutr* 1973;103:1319-1326.
106. Milham S Jr. Mortality in aluminium reduction plant workers. *J Occup Med* 1979;21:475-480.
107. Mircevova L, Viktorova L, Hermanova E. Inhibition of phagocytosis of polymorphonuclear leucocytes by adenosine and H<sub>2</sub>OCl<sub>2</sub> in vitro. *Med Biol* 1984;62:326-330.
108. Modly CE, Burnett JW. Dermatologic manifestations of fluoride exposure. *Cutis* 1987;40:89-90.
109. Møller PF, Gudjonsson SV. Massive fluorosis of bones and ligaments. *Acta Radiol* 1932;13:269-294.

110. Morris JB, Smith FA. Regional deposition and absorption of inhaled hydrogen fluoride in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982;62:81-89.
111. Mullet T, Zoeller T, Bingham H, Pepine CJ, Prida XE, Castenholz R, Kirby R. Fatal hydrofluoric acid cutaneous exposure with refractory ventricular fibrillation. *J Burn Care Rehab* 1987;8:216-219.
112. Mullins ME, Warden CR, Barnum DW. Pediatric death and fluoride-containing wheel cleaner. *Ann Emerg Med* 1998;31:524-525.
113. Needleman HL, Fueschel SM, Rothman KJ. Fluoridation and the occurrence of Down's syndrome. *N Engl J Med* 1974;291:821-823.
114. Neumüller O. *Römpps Chemie Lexikon*, 8th ed, Vol. 2. Stuttgart: Franck'sche Verlagshandlung, 1981.
115. NIOSH (US National Institute for Occupational Safety and Health). *Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Hydrogen Fluoride*. US Department of Health, Education, and Welfare, Mar. 1976.
116. NTP. *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Sodium Fluoride (CAS No. 7681-49-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies)*. Research Triangle Park, North Carolina: National Toxicology Program 1990 (Technical Report No. 393).
117. Okada K, Brown EJ. Sodium fluoride reveals multiple pathways for regulation of surface expression of the C3b/C4b receptor (CR1) on human polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol* 1988;140:878-884.
118. Oldham PH, Newell DJ. Fluoridation of water supplies and cancer – a possible association? *Appl Statist* 1977;26:125-135.
119. Oliveby A, Lagerlöf F, Ekstrand J, Dawes C. Studies on fluoride excretion in human whole saliva and its relation to flow rate and plasma fluoride levels. *Caries Res* 1989;23:243-246.
120. O'Shea JJ, Urdahl KB, Luong HT, Chused TM, Samelson LE, Klausner RD. Aluminum fluoride induces phosphatidylinositol turnover, elevation of cytoplasmic free calcium, and phosphorylation of the T cell antigen receptor in murine T cells. *J Immunol* 1987;139:3463-3469.
121. Pati P, Bhunya S. Genotoxic effect of an environmental pollutant, sodium fluoride, in mammalian in vivo test system. *Caryologia* 1987;40:79-87.
122. Razak I, Latifah R. Unusual hypersensitivity to stannous fluoride. *Ann Dent* 1988;47:37-39.
123. Ream L, Hull D, Scott J, Pendergrass P. Fluoride ingestion during multiple pregnancies and lactations: microscopic observations on bone of the rat. *Virchows Arch [Cell Pathol]* 1983;44:35-44.
124. Ream L, Scott J, Pendergrass P. Bone morphology of weanling rats from dams exposed to fluoride. *Cell Tissue Res* 1983;233:689-691.
125. Richmond VL. Thirty years of fluoridation: a review. *Am J Clin Nutr* 1985;41:129-138.
126. Rockette H; Arena V. Mortality studies of aluminum reduction plant workers: Potroom and carbon plant. *J Occup Med* 1983;25:549-557.
127. Roholm K. *Fluorine intoxication*. London: Lewis, 1937.
128. Romundstad P, Haldorsen T, Andersen A. Cancer incidence and cause specific mortality among workers in two Norwegian aluminum reduction plants. *Am J Ind Med* 2000;37:175-183.
129. Rønneberg A, Andersen A. Mortality and cancer morbidity in workers from an aluminum smelter with pre-baked carbon anodes. 2: Cancer morbidity. *Occup Environ Med* 1995;52:250-254.
130. Rosenholtz M, Carson T, Weeks M, Wilinski F, Ford D, Oberst F. A toxicopathologic study in animals after brief single exposures to hydrogen fluoride. *Am Ind Hyg Assoc J* 1963;24:253-261.

131. Sanz-Gallén P, Nogue S, Munne P, Faraldo A. Hypocalcaemia and hypomagnesaemia due to hydrofluoric acid. *Occup Med* 2001;51:294-295.
132. Schenker MB, Gold EB, Beaumont JL, Eskenazi B, Hammond K, Lasley BL, McCurdy SA, Samuels SJ, Saiki CL, Swan SH. Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry. *Am J Ind Med* 1995;28:639-659.
133. Schlesinger ER, Overton DE, Chase HC, Cantwell KT. Newburgh-Kingston caries-fluorine study. XIII. Pediatric findings after ten years. *J Am Dent Assoc* 1956;52:296-306.
134. Scott D, Roberts S. Extrapolation from in vitro tests to human risk: experience with sodium fluoride clastogenicity. *Mutat Res* 1987;189:47-58.
135. Shen YW, Taves DR. Fluoride concentrations in the human placenta and maternal and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:205-207.
136. Simonsson BG, Sjöberg A, Rolf C, Haeger-Aronsen B. Acute and long-term airway hyperreactivity in aluminium-salt exposed workers with nocturnal asthma. *Eur J Respir Dis* 1985;66:105-118.
137. Sjögren B, Hedström L, Lindstedt G. Urinary fluoride concentration as an estimator of welding fume exposure from basic electrodes. *Br J Ind Med* 1984;41:192-196.
138. Sjögren B. Fluoride exposure and respiratory symptoms in welders. *Int J Occup Environ Health* 2004;10:310-312.
139. Smith A. An examination of the relationship between fluoridation of water and cancer mortality in 20 large US cities. *N Z Med J* 1980;91:413-416.
140. Socialstyrelsen. Fluoren i kariesprofylaxen. Meddelanden från Kungl Medicinalstyrelsen Nr 113. Stockholm 1966.
141. Søyseth V, Kongerud J. Prevalence of respiratory disorders among aluminium potroom workers in relation to exposure to fluoride. *Br J Ind Med* 1992;49:125-130.
142. Søyseth V, Kongerud J, Ekstrand J, Boe J. Relation between exposure to fluoride and bronchial responsiveness in aluminium potroom workers with work-related asthma-like symptoms. *Thorax* 1994;49:984-989.
143. Sprando RL, Collins FX, Black TN, Rorie J, Ames MJ, O'Donnell M. Testing the potential of sodium fluoride to affect spermatogenesis in the rat. *Food Chem Toxicol* 1997;35:881-890.
144. Sprando RL, Collins TF, Black T, Olejnik N, Rorie J. Testing the potential of sodium fluoride to affect spermatogenesis: a morphometric study. *Food Chem Toxicol* 1998;36:1117-1124.
145. Susheela S, Kumar A. A study of the effect of high concentrations of fluoride on the reproductive organs of male rabbits, using light and scanning electron microscopy. *J Reprod Fertil* 1991;92:353-360.
146. Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. Fluorväte. *Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden*. 5. Arbete och Hälsa 1984;43:69-76. Arbetarskyddsverket, Solna.
147. Swan SH, Beaumont JL, Hammond K, VonBehren J, Green RS, Hallock MF, Woskie SR, Hines CJ, Schenker MB. Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the semiconductor health study: agent-level analysis. *Am J Ind Med* 1995;28:751-769.
148. Tannenbaum A, Silverstone H. Effect of low environmental temperature, dinitrophenol, or sodium fluoride on the formation of tumours in mice. *Cancer Res* 1949;9:403-410.
149. Taylor A. Sodium fluoride in the drinking water of mice. *Dent Dig* 1954;60:170-172.
150. Tepperman PB. Fatality due to acute systemic fluoride poisoning following a hydrofluoric acid skin burn. *J Occup Med* 1980;22:691-692.
151. Thomson E, Kilanowski F, Perry P. The effect of fluoride on chromosome aberration and sister chromatid exchange frequencies in cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 1985;144:89-92.
152. Tokar VI, Savchenko ON. Effect of inorganic fluorine compounds on the functional state of the pituitary-testis system. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 1977;23:104-107. (på ryska). Citerad i:

- US NRC. *Health Effects of Ingested Fluoride*. Subcommittee on Health Effects of Ingested Fluoride. US National Research Council. Washington, DC: National Academy Press, 1993: 181 p.
153. Tong C, McQueen C, Ved Brat S, Williams G. The lack of genotoxicity of sodium fluoride in a battery of cellular tests. *Cell Biol Toxicol* 1988;4:173-186.
  154. Torén K. Astma och arbete. I: P Westerholm red. *Arbetsjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (sju skadeområden)*. Andra, utökade och reviderade utgåvan. Arbete och Hälsa 2002;15:59-78. Arbetslivsinstitutet, Solna.
  155. Tsutsui T, Suzuki N, Ohmori M. Sodium fluoride-induced morphological and neoplastic transformation, chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and unscheduled DNA synthesis in cultured Syrian hamster embryo cells. *Cancer Res* 1984;44:938-941.
  156. Tsutsui T, Suzuki N, Ohmori M, Maizumi H. Cytotoxicity, chromosome aberrations and unscheduled DNA synthesis in cultured human diploid fibroblasts induced by sodium fluoride. *Mutat Res* 1984;139:193-198.
  157. Upfal M, Doyle C. Medical management of hydrofluoric acid exposure. *J Occup Med* 1990;32:726-731.
  158. Weast RC, ed. *Handbook of Chemistry and Physics*. 69th ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc., 1988-1989.
  159. Whitford G. Fluoride in dental products: safety considerations. *J Dent Res* 1987;66:1056-1060.
  160. Whitford G. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. *J Dent Res* 1990;69:539-549.
  161. Whitford G. *Monographs in Oral Science*. The Metabolism and Toxicity of Fluoride. 2nd rev. ed. Basel: Karger, 1996;16:156 p.
  162. Whitford GM, Pashley DH. Fluoride absorption: the influence of gastric acidity. *Calcif Tissue Int* 1984;36:302-307.
  163. Whitford GM, Pashley DM, Reynolds KE. Fluoride absorption from the rat urinary bladder: a pH-dependent event. *Am J Physiol* 1977;232:10-15.
  164. Whitford GM, Thomas JE, Adair SM. Fluoride in whole saliva, parotid ductal saliva and plasma in children. *Arch Oral Biol* 1999;44:785-788.
  165. Whitford GM, Sampaio FC, Arneberg P, von der Fehr FR. Fingernail fluoride: a method for monitoring fluoride exposure. *Caries Res* 1999;33:462-467.
  166. WHO. *Fluorides and Human Health*. Monograph series No 59. Geneva: World Health Organization, 1970, 364 pp.
  167. WHO. *Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace*. Geneva: World Health Organization, 1996; Vol. 1.
  168. WHO, IPCS. Fluorides. *Environmental Health Criteria 227*. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, 2002.
  169. Wilkie J. Two cases of fluorine osteosclerosis. *Br J Radiol* 1940;13:213-217.
  170. Woskie SR, Hammond K, Hines CJ, Hallock MF, Kenyon E, Schenker MB. Personal fluoride and solvent exposures, and their deterrents, in semiconductor manufacturing. *Appl Occup Environ Hyg* 2000;15:354-361.
  171. Yadav JS, Kaushik VK. Effect of sulphur dioxide exposure on human chromosomes. *Mutat Res* 1996;359:25-29.
  172. Yadav JS, Kaushik VK. Genotoxic effect of ammonia exposure on workers in a fertilizer factory. *Indian J Exp Biol* 1997;3:487-492.
  173. Yang CY, Cheng MF, Tsai SS, Hung CF. Fluoride in drinking water and cancer mortality in Taiwan. *Environ Res* 2000;82:189-193.



174. Yiamouyiannis J, Burk D. Fluoridation and cancer: Age-dependence of cancer mortality related to artificial fluoridation. *Fluoride* 1977;10:102-125.
175. Zeiger E, Shelby MD, Witt KL. Genetic toxicity of fluoride. *Environ Mol Mutagen* 1993;21:309-318.
176. Zierler S, Theodore M, Cohen A, Rothman K. Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. *Int J Epidemiol* 1988;17:589-594.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Oorganiskt bly

### 2004-12-08

Underlaget baserar sig huvudsakligen på ett för svenska kriteriegruppen framtaget kriteriedokument (19) och uppdaterar tidigare vetenskapligt underlag från 1992 (10).

### Kemisk-fysikaliska data

Bly är en mycket mjuk metall och förekommer naturligt som fyra isotoper: 204, 206, 207 och 208. Metallen överdras i fuktig luft snabbt av en oxidhinna, som skyddar från vidare oxidation. Ovanför smältpunkten fortsätter dock oxidationen, varvid först bly(II)oxid och sedan bly(II,IV)oxid bildas. Bly har vanligen oxidationstalet +II i oorganiska föreningar, men +IV kan förekomma. Bly(IV)föreningar reduceras lätt till bly(II)föreningar.

**Tabell 1.** Vissa kemisk-fysikaliska data för bly och några oorganiska blyföreningar.

Kemiskt namn	Formel	CAS-nummer	Mol.vikt	Smältp. (°C)	Kokp. (°C)	Löslighet i vatten (g/l)
Bly <sup>1</sup>	Pb	7439-92-1	207,2	327,5	1740	olösligt
Bly(II)acetat	Pb(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	301-04-2	325,3	280	-	443
Bly(II)nitrat	Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10099-74-8	331,2	290*, 470*	-	377
Bly(II)klorid	PbCl <sub>2</sub>	7758-95-4	278,1	501	950	9,9
Bly(II)sulfat	PbSO <sub>4</sub>	7446-14-2	303,3	1000, 1170	-	0,042
Bly(II)karbonat, basiskt	2PbCO <sub>3</sub> ·Pb(OH) <sub>2</sub>	1319-46-6	775,6	400*	-	olösligt
Bly(II)fosfat	Pb <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	7446-27-7	811,5	1014	-	olösligt
Bly(II)kromat(VI)	PbCrO <sub>4</sub>	7758-97-6	323,2	844	-	olösligt
Bly(II)sulfid	PbS	1314-87-0	239,3	1114	1281	olösligt
Bly(II)oxid	PbO	1317-36-8	223,2	888	1470	olösligt
Bly(II,IV)oxid	Pb <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	1314-41-6	685,6	500*	-	olösligt
Bly(IV)dioxid	PbO <sub>2</sub>	1309-60-0	239,2	290*	-	olösligt

\*sönderfaller

<sup>1</sup> Omvandlingsfaktor: 1 µg=0,00483 µmol; 1 µmol= 207 µg

Med syror kan bly ge bly(II)salter. I bly(II)salterna är jonbindningsinslaget märkbart, men de flesta av dessa salter är svårlösliga. De viktigaste lösliga bly(II)salterna är bly(II)nitrat och bly(II)acetat (7, 18).

### Användning Förekomst

I Sverige sker exponering för bly i den allmänna miljön framför allt via föda och i mindre utsträckning från t.ex. omgivande luft, vatten och tobak. Dessutom förekommer blyexponering i vissa arbetsmiljöer t.ex. i blysmältverk, i mässings- och bronsgjuterier, i glasbruk, vid batteritillverkning, vid skrotning av blymönjad plåt, vid slipnings- och renoveringsarbeten i material målat med blyfärg samt vid tillverkning av föremål i PVC (18, 19, samt personligt meddelande från LO:s kemigrupp).

### Uptag biotransformation utsöndring

Bly kan tas upp via lungor och magtarmkanal. Lösliga blyföreningar kan i någon mån även tas upp via hud, men befintliga data tillåter inte någon kvantitativ beräkning av hudupptaget. Yrkesmässig exponering sker främst genom inhalation, även om en del bly på arbetsplatsen kan upptas peroralt. Stora partiklar deponeras högt upp i luftvägarna, nedsväljs och absorberas i viss utsträckning från magtarmkanalen. Genomsnittligt upptag från mag-tarmkanalen hos vuxna har uppgivits till ca 15-20%. Av små partiklar (partikelstorlek  $\leq 1 \mu\text{m}$ ; t.ex. blyrök) deponeras, grovt sett, 40% i den alveolära delen av lungan och absorberas där. Fraktionen är lägre vid större partikelstorlek. Absorptionshastigheten, och därmed upptaget, beror på lösligheten hos den aktuella blyföreningen (10, 18, 19).

Efter upptag återfinns bly i blod, nästan allt i de röda blodkropparna. Ca 80% av blyet i röda blodkroppar binds till enzymet  $\delta$ -aminolevulinsyradehydratas (ALAD). Det finns tre distinkta isoenzymfenotyper av ALAD: ALAD 1-1 ( $ALAD^1$ ), ALAD 1-2 och ALAD 2-2 (de båda senare kallade  $ALAD^2$ ). I den svenska populationen har ca 80% av individerna ALAD 1-1, 19% ALAD 1-2 och 1% ALAD 2-2.  $ALAD^2$  har högre bindningskapacitet för bly än  $ALAD^1$ . Bly i serum/plasma utgör bara någon procent av totala mängden bly i blod, men är troligen den mest biotillgängliga delen av blodblyet. Den genomsnittliga blyhalten i blod hos män utan yrkesmässig exponering minskar i Sverige successivt och var 1999 ca  $0,2 \mu\text{mol/l}$  (10:e percentilen ca 0,1, 90:e ca  $0,4 \mu\text{mol/l}$ ) (21). Kvinnor har ca 25% lägre halter (21). Bland de mjuka vävnaderna har levern och njurarna de högsta koncentrationerna. Halveringstiden för bly i blod och mjukvävnader är ca 3-4 veckor; dock medför påfyllnad från benvävnad, som har en halveringstid på år till decennier, att halten i blod hos långtidsexponerade individer sjunker betydligt långsammare efter minskad exponering. Bly passerar i viss utsträckning blod-hjärnbarriären. Även det perifera nervsystemet ackumulerar bly. Bly distribueras också till reproduktionsorganen och passerar placentabarriären. Blyhalten i blod hos nyfödda barn är kopplad till halten hos modern, men något lägre. Bly utsöndras även i bröstmjölk och amning kan innebära avsevärd exponering av

barnet, även om koncentrationen i bröstmjolk är betydligt lägre än i moderns blod (18, 19).

En stor del av absorberat bly inkorporeras i skelettet, som innehåller ca 95% av blyet i kroppen. Ackumulationsmönstret för bly i skelettet varierar dock; personer med *ALAD*<sup>2</sup> genotyp tycks ackumulera mindre än personer med *ALAD*<sup>1</sup> genotyp. Genomsnittlig blymängd i skelettet hos blyarbetare har rapporterats vara omkring 100 mg, medan mängden hos skandinaver utan yrkesmässig exponering uppgivits till 8-10 mg. Bly i ben är ett bra mått på långtidsexponering. Bly frisätts från skelettet och sådan "endogen" exponering kan svara för en avsevärd del av bly i blod. Frisättning av bly från skelettet efter avslutad yrkesmässig exponering kan pågå i decennier. Frisättningshastigheten varierar mycket mellan olika typer av ben. Frisättning av bly från ben ökar under perioder med ökad bendemine-ralisering, t.ex. i samband med graviditet och amning eller efter menopaus. Frisättningen är större under amning än under graviditet. Stora variationer mellan individer föreligger i blymetabolismens kinetik både i mjukdelsvävnader och i ben (18, 19).

Bly utsöndras från kroppen framför allt via urin och feces. Urinutsöndringen sker genom filtrering i glomeruli, troligen följt av en partiell tubulär åter-resorption. En avsevärd skillnad mellan individer finns när det gäller utsöndring av bly i urin vid ett visst blodblyvärde (18).

### **Biologisk exponeringsmätning**

Biologisk monitorering av blyexponering har åtskilliga fördelar: den kompenserar för variationer i andning samt partikelstorlek och löslighet hos blyföreningar, tar hänsyn till olika vägar för upptag (skillnader i hygien) och återspeglar även icke yrkesmässig exponering. Blodbly anses, framför allt beroende på omfattande dokumentation, vara det exponeringsmått som är mest användbart för bedömning av dos-effektsamband. Ett aktuellt blodblyvärde är dock inte ett bra mått på tidigare exponering. Kumulativt blodbly eller benbly kan vara ett bättre mått på långtidsexponering. Mätning av benbly med röntgenfluorescensmetodik har använts i tämligen stor utsträckning under senare år men erfarenheten är ännu begränsad. Analysosäkerhet kan också föreligga, speciellt vid mycket låga blodblynivåer. Andra begränsningar med att använda blodbly som exponerings-mått är t.ex. att det föreligger ett kurvlinjärt samband mellan blodblynivåer och upptag. Vid luftblyhalter under omkring  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  kan en liten ökning i expo-neringen ge en väsentlig ökning i blodbly och sambandet mellan blodbly och luftbly är i det närmaste linjärt. Vid högre luftblyhalter sker en mättnad av blod (fr.a. bindningen till *ALAD*) och kurvan planar ut successivt, dvs. ökningen i blodbly blir proportionellt sett mindre. Plasmably är troligen linjärt relaterat till upptag och effekter, men erfarenheten är ännu begränsad (18, 19).

Stora variationer i blodblyhalt kan således förekomma vid samma luftblyhalt på grund av individuella faktorer (tidigare blyexponering, olika stor bakgrunds-exponering, skillnader i blymetabolism och hygien) och på grund av skillnader i löslighet och partikelstorlek mellan olika blyföreningar. Följaktligen är det svårt

att översätta ett blodblyvärde till ett luftblyvärde, särskilt på individnivå. Försök att korrelera totala upptaget av bly i kroppen (föda, dryck, luft etc.) till blodblyhalten hos vuxna med hjälp av data från bl.a. populationsstudier och experiment med frivilliga försökspersoner har dock gjorts, med en avsevärd spridning av möjliga tolkningar (18). En beräkning baserad på detta material antyder att personer med låg bakgrundsexponering kan uppnå en genomsnittlig blodblyhalt på omkring  $1,5 \mu\text{mol/l}$  vid en lufthalt på ca  $30 \mu\text{g/m}^3$ , vid inhalations-exponering för blyföreningar med liten partikelstorlek ( $\leq 1\mu\text{m}$ ) och hög vattenlöslighet (18). Även flera senare studier, bl.a. på batteriarbetare, ger ungefär samma samband. En del av dessa studier indikerar också att en luftblyhalt på ca  $10 \mu\text{g/m}^3$  skulle kunna motsvaras av en blodblyhalt omkring  $1 \mu\text{mol/l}$  (8, 12, 19). Andra data visar att förbättrade arbetsrutiner (personlig hygien) kan vara ett effektivt sätt att reducera blodblynivåerna (11).

Batteriarbetare kan exponeras för oorganiskt bly som damm eller rök och blyet kan föreligga i metall- eller oxidform eller som blyulfat (11, 15, 19). Vid exponering för mer svårösliga och mindre biotillgängliga blyföreningar blir blodblynivåerna, generellt sett, lägre än hos batteriarbetare. I en studie visades att en blodblyhalt på  $1,5 \mu\text{mol/l}$  knappast uppnåddes som gruppmedelvärde vid exponering för blysilikat i kristallglasindustri, ens vid en luftblyhalt på  $200 \mu\text{g/m}^3$  (15).

## **Toxiska effekter**

Det föreligger stor variation i effekter mellan olika individer vid samma blodblyvärde. Således kan individer i vissa fall drabbas av förgiftning vid låga blodblyhalter, medan andra kan ha extremt höga halter men knappast några symptom (18). Faktorer som påverkar känslighet för bly är bl.a. fördelning i kroppen och biotillgänglighet av bundet bly i olika vävnader. Genetisk polymorfism för *ALAD* kan möjligen förklara en del av skillnaden i känslighet mellan individer (19).

### *Nervsystemet*

Svår förgiftning med symptom från centrala nervsystemet (CNS; encefalopati) har rapporterats vid blodblyhalter omkring  $4 \mu\text{mol/l}$  (Tabell 2). Hos individer utan påtagliga kliniska tecken på encefalopati kan subjektiva och icke-specifika symptom (trötthet, försämrad koncentration, minnesstörningar, sömnstörningar, ångest, irritabilitet) förekomma, liksom även försämrad förmåga vid psyko-metriska test (18). CNS-effekter har indikerats i olika neuropsykologiska tester (t.ex. tester som mäter uppmärksamhet, motorik, minne och även mer komplexa funktioner) i grupper av arbetare med genomsnittliga blodblyvärden på  $1,5\text{-}2 \mu\text{mol/l}$ , dock endast i några av de använda testerna i varje studie. Begränsade data antyder att även lätta CNS-symptom kan förekomma vid ungefär samma gruppmedelvärden på blodbly (19). Viss osäkerhet föreligger vad gäller tolkning av data, bl.a. beroende på svårigheter med exponeringsbedömning och val av kontrollgrupper. Hos barn (exponerade under fostertiden, under amningstiden

och under de första levnadsåren; se nedan under avsnitt reproduktion) har små effekter på CNS noterats redan vid genomsnittliga blodblyhalter  $<0,5 \mu\text{mol/l}$ .

Exponering för bly kan också skada perifera nervsystemet (PNS) och i sällsynta fall orsaka perifer neuropati med förlamning. Kliniska symptom och tecken på motorisk och/eller sensorisk PNS-påverkan tycks vanligen förekomma vid blodblyvärden omkring  $3-3,5 \mu\text{mol/l}$  eller mer (18), men lätta sensoriska symptom och tecken på minskad muskelstyrka har rapporterats hos exponerade arbetare vid gruppmedelvärden på blodbly omkring  $1,5 \mu\text{mol/l}$ . Störningar av nervledningshastigheter i motoriska och sensoriska nerver och störningar av vibrationsperception har påvisats vid medelblodblyhalter på ca  $1,5 \mu\text{mol/l}$ . Även effekter på autonoma nervsystemet (främst minskad hjärtfrekvensvariabilitet) har rapporterats i grupper med genomsnittliga blodblynivåer på omkring  $1,5 \mu\text{mol/l}$  (18, 19).

Subkliniska effekter på balans (försämring) har uppgivits förekomma vid gruppmedelvärden på blodbly omkring  $1,5 \mu\text{mol/l}$  och däröver. Påverkan på olika komplexa funktioner (bl.a. "visual and auditory evoked potentials"; EEG) och, i en studie, subkliniska effekter på synen (försämrat kontrastseende) har också rapporterats i grupper med genomsnittliga blodblyvärden från ca  $1,5 \mu\text{mol/l}$  (19). Hos barn har smärre påverkan på hörseln noterats vid gruppmedelvärden på blodbly omkring  $0,5 \mu\text{mol/l}$ , i någon studie t.o.m. något lägre (19).

När det gäller effekter på nervsystemet är det inte klarlagt huruvida aktuell exponering eller långtidsexponering (månader-år) är av störst betydelse. Vissa data indikerar dock att åtminstone några effekter (t.ex. encefalopati, perifer neuropati) kan vara helt eller delvis reversibla vid reduktion av exponeringen (19).

#### *Blod och blodbildande organ*

Kraftig blyexponering kan leda till anemi på grund av hämning av olika enzymer och därav följande störningar av hem- och nukleinsyrametabolismen samt hemolys. Hämning av enzymet ALAD leder till metabolisk blockering och ökning av  $\delta$ -aminolevulinsyra (ALA) i plasma och urin. Den metaboliska interaktionen av bly leder vidare till ackumulering av koproporfyryn i plasma och urin och protoporfyriener i röda blodkroppar (18). Bly i plasma anses ha starkare samband med ALA-koncentrationen i plasma och urin och koproporfyryn i urin än bly i blod. Störningar av hemmetabolismen är mer uttalade hos kvinnor än hos män. Vissa data antyder också större effekter på hemmetabolismen hos personer med  $ALAD^1$  genotyp än personer med  $ALAD^2$  genotyp. Effekter på hemsyntesen kan påverka organismen även på annat sätt än genom att förorsaka anemi. Hem ingår t.ex. i enzymer involverade i energimetabolismen i alla celler. Även kroppens förmåga att avgifta främmande ämnen kan minska. Brist på hem leder vidare till en ackumulering av ALA, vilken är neurotoxisk och inducerar bildning av fria radikaler (18, 19).

Total hämning av ALAD i blodkroppar, reduktion av hemoglobin i blod och anemi har visats hos män vid blodblyhalter omkring  $3 \mu\text{mol/l}$  (lägre hos kvinnor och barn). Lätta effekter på hemoglobinkoncentration och hematokrit (betraktas som skadliga effekter) har rapporterats vid gruppmedelvärden på blodbly omkring

2-2,5  $\mu\text{mol/l}$  (18, 19). Viss enzymhämmning i röda blodkroppar/benmärg kan dock ske redan vid mycket lägre exponering. I en studie (13) rapporterades att ALAD-aktiviteten i röda blodkroppar samt ALA-halten i plasma, blod och urin var signifikant korrelerade med blodblynivån hos arbetare med ett gruppgenomsnitt på blodbly omkring 0,8  $\mu\text{mol/l}$ . Beräkningar gjordes, som visade de blodblynivåer som kan resultera i "onormala" förändringar av ALA-relaterade parametrar hos 10% av en grupp (benchmarkdos). Resultatet (baserat på den del av gruppen som hade blodblynivåer under 1,9  $\mu\text{mol/l}$ ) angav bl.a. minskning av ALAD-aktivitet i röda blodkroppar vid 0,13  $\mu\text{mol/l}$  och ökning av ALA i plasma och blod vid 0,16 respektive 0,2  $\mu\text{mol/l}$  (13). Vid något högre blodblynivåer har hämning av andra enzymer, bl.a. pyrimidin-5'-nukleotidas (P5N), noterats. Viss hämning av P5N har rapporterats vid blodblynivåer omkring 0,3  $\mu\text{mol/l}$ . Den kliniska betydelsen av sådana små effekter på hemsyntesen och nukleinsyrametabolismen är dock inte klarlagd. Inte heller är det känt om likartad enzymhämmning sker i andra vävnader vid motsvarande låga blyexponering. Den svaga hämningen kan därför inte bedömas vara en kritisk effekt (10, 18, 19).

### *Njurar*

Blyexponering kan förorsaka försämrad njurfunktion, karaktäriserad av glomerulära och tubulointerstitiella förändringar, som kan resultera i kronisk njursvikt. Sådana allvarliga effekter förekommer efter höggradig exponering under lång tid. Även vid avancerad njurskada föreligger endast mild och ospecifik proteinuri (18, 19). När det gäller effekter på glomeruli vid lägre exponeringar är data osäkra. Begränsade och svårtolkade data antyder att effekter på glomerulär filtration (GFR) kan förekomma i grupper av arbetare med genomsnittlig blodblyhalt på omkring 2  $\mu\text{mol/l}$  (18, 19). Det finns också studier över allmän befolkning, som indikerar samband vid låga exponeringsnivåer mellan blodbly och bl.a. kreatininclearance, serumcystatin C, serumurat, blodureakväve och serumkreatinin. Sådana effekter har setts i grupper med blodblymedelvärden på omkring 0,5  $\mu\text{mol/l}$ , i ett par studier t.o.m. lägre. Dessa data kan tyda på effekt på GFR. Ett problem vid tolkningen är också att ett omvänt samband kan föreligga dvs. minskning av GFR av annan orsak kan ha gett en ökning av blodbly (19).

Vid låggradig blyexponering har samband mellan blodbly samt benbly och effekter på bl.a. proximala tubuli (ökade serumnivåer av urat samt ökad urinutsöndring av lågmolekylära proteiner och lysosomala enzymer) rapporterats i flera studier. Sådana effekter har setts hos yrkesmässigt exponerade med gruppmedelvärden på blodbly omkring 1,5  $\mu\text{mol/l}$  eller mer. Begränsade data antyder även en del sådana lätta effekter hos barn vid blodblynivåer omkring 0,5  $\mu\text{mol/l}$ . Påverkan på proximala tubuli pga. exponering för kadmium kan inte uteslutas i vissa av dessa studier, medan risken för sådan förväxling i andra studier har bedömts som liten (18, 19).

Bly påverkar också vitamin D- och kalciummetabolismen, troligen genom en effekt på njuren. Hos barn har sådana effekter setts vid blodblynivåer omkring 0,75-1  $\mu\text{mol/l}$ . Vuxna tycks vara mindre känsliga (18).

Det är inte känt om aktuell exponering eller långtidsexponering (år-decennier) är av störst betydelse när det gäller risken för njurskada. Det är också oklart om det föreligger ett samband mellan effekter registrerade i vissa känsliga urintester och senare klinisk kronisk njursjukdom (18, 19). Betydelsen för hälsan av lätt enzymuri är t.ex. inte känd. Det finns en del information som antyder reversibilitet efter avslutad exponering. Vissa data antyder att *ALAD*-genotypen kan ha betydelse när det gäller nefrotoxiska effekter av bly, med större sårbarhet hos personer med *ALAD*<sup>2</sup>-genotyp (19).

### *Hjärtkärlsystemet*

Exponering som höjer blodblyhalten över ca 5  $\mu\text{mol/l}$  hos vuxna och 3  $\mu\text{mol/l}$  hos barn är ofta förknippad med hjärteffekter pga. direkt toxisk effekt på hjärtmuskeln (18). Reducerad hjärtfrekvensvariabilitet har rapporterats vid blodblymedelvärden omkring 1,5  $\mu\text{mol/l}$  (se under avsnitt nervsystemet).

Bly kan också förorsaka en ökning av blodtrycket, vilket har visats hos både människa och djur. Ökning av blodtrycket har rapporterats i tidiga studier av kraftigt exponerade arbetare och har i dessa fall ofta tillskrivits en blyinducerad njurskada. I senare studier, av mindre exponerade blyarbetare, är bilden motsägelsefull men blodtryckspåverkan kan eventuellt föreligga vid gruppmedelvärden på blodbly omkring 1,5-2  $\mu\text{mol/l}$ . Vidare föreligger indikationer på en ökning av blodtrycket i många studier av allmänbefolkning med ännu lägre blodblymedelnivåer (omkring 0,4  $\mu\text{mol/l}$ ). Tillgänglig information antyder att effekten på blodtrycket relativt sett är mindre när blodblyvärdet ökar vid höga blodblyvärden än vid låga blodblyvärden. Mekanismerna för blodtryckspåverkan vid låga blodblynivåer kan också vara andra än vid höga blodblynivåer, där ett samband med njurtoxicitet ofta föreligger. Det verkar dessutom finnas en genetisk *ALAD*-betingad skillnad i känslighet mellan individer. Det är dock genomgående fråga om små blodtrycksökningar och ett kausalt samband har inte kunnat fastställas med säkerhet. Högt blodtryck är en känd riskfaktor för kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom. Ökad risk för cerebrovaskulär sjukdom har antytts i en del studier, framför allt hos kraftigt exponerade blyarbetare (18, 19).

### *Magtarmkanalen*

Bly påverkar magtarmkanalen och kan orsaka bl.a. förstoppning eller diarré, illamående, aptitlöshet och buksmärter. Gastrointestinala effekter förekommer vid höga exponeringar, huvudsakligen vid blodblynivåer på 3  $\mu\text{mol/l}$  eller mer (18).

### *Endokrina system*

Det finns vissa indikationer på effekter på hypotalamus-hypofys-tyreoidea/binjure-axeln vid yrkesmässig exponering för bly i grupper med blodblymedelvärden omkring 1,5-2  $\mu\text{mol/l}$ . Samband mellan blodbly och ökat serumprolaktin har rapporterats i några studier, vilket kan vara ett tidigt tecken på neurotoxicitet (18, 19).



### *Immunologiska effekter*

Det är klarlagt att bly har immunosuppressiv effekt. Effekter på humoral och cellulär immunitet, men inga tecken på kraftig immunotoxisk effekt, har setts hos grupper av blyarbetare med genomsnittliga blodblynivåer omkring  $2 \mu\text{mol/l}$  eller högre. Ökad känslighet för infektioner har rapporterats i enstaka studier (18, 19).

### **Genotoxicitet**

Få data ger vid handen att bly (utom blykromat) skulle ha direkt genotoxisk effekt. Däremot indikerar många studier DNA-skada genom icke genotoxiska mekanismer och därmed ökad risk för cancer. Bly kan t.ex. interferera med DNA-reparation, försvar mot fria radikaler och metabolism av olika genotoxiska ämnen. Bly har klastogen effekt och inducerar kromosomaberrationer. Ökad förekomst av kromosomaberrationer, mikrokärnor och systerkromatidutbyten i perifera lymfocyter har rapporterats hos blyarbetare vid genomsnittliga blodblynivåer omkring  $1,5\text{-}2 \mu\text{mol/l}$  eller högre. Ökning av strukturella kromosomaberrationer är förknippad med ökad risk för cancer (18, 19).

### **Carcinogenicitet**

Djurstudier har visat att vissa blyföreningar kan ha carcinogen verkan. IARC drog 1987 slutsatsen att det finns tillräckliga belegg för att anse att oorganiska blyföreningar är carcinogena för djur. Befintliga epidemiologiska studier över exponerade arbetare stödde dock i allmänhet inte dessa data, trots det faktum att exponeringen i många studier motsvarade blodblymedelhalter på över  $3 \mu\text{mol/l}$ . IARC drog därför slutsatsen att beläggen för carcinogenicitet hos människa var otillräckliga. Den allmänna klassificeringen av oorganiskt bly och blyföreningar blev "möjlig cancerframkallande för människa" (grupp 2B) (18). Senare data antyder att det kan finnas belegg för att bly är carcinogent även på människa, men säkra bevis saknas. En viss överrisk för cancer har noterats i en del nya studier, medan man i andra inte sett några sådana överrisker. Det är svårt att dra definitiva slutsatser baserat på detta material pga. svagheter beträffande urval, rökning, annan exponering, etc. (19).

### **Reproduktion**

Reproduktionseffekter av bly har studerats på försöksdjur i ett flertal studier. Pre- och/eller postnatal exponering av hondjur kan troligen störa hypotalamus-hypofys-ovarier-uterus-funktionen, bl.a. har förändrade menstruationscykler hos apor rapporterats. Injektion av höga doser bly under dräktighetsperioden har visats orsaka resorption av embryon, låg vikt hos avkomman, missbildningar och ökad perinatal mortalitet. Långvarig lågdosexponering har rapporterats påverka utvecklingen av CNS. Morfologiska förändringar i hjärnan och beteendeförändringar har observerats hos icke-humana primater vid doser vilka inte påverkade moderdjuren. Även störningar i hemmetabolismen hos fostret har påvisats. Exponering

*in utero* har vidare i djurförsök rapporterats orsaka reducerad fertilitet hos hondjur (18). Även effekter på handjur har påvisats. Blyexponering kan skada endokrina funktioner hos handjur och troligen som en konsekvens av detta, men även, pga. en direkt toxisk effekt på testiklarna, påverka spermier. Minskad fertilitet och reducerad födelsevikt/överlevnad hos avkomman har också visats vid blyexponering av handjur (18).

Informationen om människa är mer ofullständig, men indikerar flera typer av reproduktionseffekter av bly. Begränsade data antyder ett samband mellan ökat blodbly och något senare menarche hos flickor. Även ökning av tiden till påbörjad graviditet ("time to pregnancy") har rapporterats i någon enstaka studie (19). Spontanabort/dödfödsel har beskrivits i äldre litteratur hos kvinnor som varit exponerade för höga blynivåer. Huruvida sådana effekter kan ses vid låga blynivåer är inte klarlagt, men enstaka data antyder en effekt redan vid blodblynivåer omkring  $0,5 \mu\text{mol/l}$ . Tillgänglig information indikerar dock knappast ökad förekomst av missbildningar hos foster till blyexponerade kvinnor (18, 19). Däremot har en del studier visat effekter på fostret, innefattande störningar av hemsyntesen, förkortad graviditetstid och reducerad tillväxt och födelsevikt. Små effekter på hemmetabolismen hos fostret har setts i grupper med genomsnittliga blodblyvärden på  $0,5 \mu\text{mol/l}$  hos mödrarna (18, 19). Negativt samband mellan födelsevikt/längd/huvudomfång och blodbly har uppgivits i en del studier i grupper av mödrar med blodblymedelvärden  $<0,5 \mu\text{mol/l}$ , i enstaka studier t.o.m. ner mot  $0,1 \mu\text{mol/l}$ , men andra riskfaktorer, som under- eller överkontrollerats i statistisk modell, kan ha påverkat utfallet (18, 19). Försämrade fostertillväxt visades vid användning av regressionsanalys i en studie av en grupp mödrar med blodblyvärden mellan  $0,01$ - $0,23 \mu\text{mol/l}$  (median  $0,055$ ) graviditetsvecka 36 och  $0,004$ - $0,59 \mu\text{mol/l}$  (median:  $0,054$ ) vid mätning i navelsträngsblod (14). Förändringen var sådan att en ökning av bly i navelsträngsblod med  $0,054 \mu\text{mol/l}$  associerades med en minskad födelsevikt på  $100 \text{ g}$ , längd på  $0,5 \text{ cm}$  och huvudomfång på  $0,25 \text{ cm}$ . Samband mellan höga blodblynivåer hos modern under tredje trimestern och litet huvudomfång hos barnet vid 6 månaders ålder sågs vidare hos en grupp mexikanska mödrar med ett gruppmedelvärde omkring  $0,4 \mu\text{mol/l}$ . En förhöjning av blodblynivåerna hos mödrarna (graviditetsvecka 36) från  $0,05$  till  $1,7 \mu\text{mol/l}$  uppskattades minska huvudomfånget vid 6 månaders ålder med  $1,9 \text{ cm}$  (16). I andra studier över mexikanska mödrar med gruppmedelvärden på bly i navelsträngsblod omkring  $0,3 \mu\text{mol/l}$  rapporterades biomarkörer för bly (framför allt benbly) vara negativt korrelerade med tillväxtparametrar som födelsevikt, längd och huvudomfång (5, 6).

Även försämrade kognitiva färdigheter och beteendefunktioner, liksom hörsselförsämring har rapporterats hos barn (Tabell 2). Lätta effekter på CNS hos barn har rapporterats i grupper med genomsnittliga blodblyvärden (gravida kvinnor/foster/barn) på ca  $0,5 \mu\text{mol/l}$  och effekterna verkar vara, åtminstone delvis, irreversibla (18, 19). I en del studier antyds lätta CNS-effekter hos barn redan vid blodblynivåer under  $0,5 \mu\text{mol/l}$ , men åtskilliga metodologiska problem t.ex. påverkan av andra riskfaktorer, som under- eller överkontrollerats i statistiska modeller förekommer (18, 19). En tvåfaldig ökning av bly i navelsträngsblod,

t.ex. från 0,24 till 0,5  $\mu\text{mol/l}$ , associerades i en studie (4) med något försämrat resultat i ett mentalt utvecklingstest vid 2 års ålder, medan blodblyhalterna vid 1 och 2 års ålder inte var prediktiva. Även ett omvänt samband mellan benblyhalt, mätt hos modern inom 4 veckor efter födelsen, och resultat i utvecklingstestet rapporterades i studien. I en prospektiv studie på Balkan mättes blodbly prenatalt och med sex månaders intervall från födelsen och fram till 10-12-årsåldern. En fördubbling av genomsnittliga livstidsvärden för blodbly (uppmätta från födelsen och framåt), t.ex. från 0,14 till 0,3  $\mu\text{mol/l}$ , associerades med en liten minskning av IQ vid 10-12 års ålder. Ett starkare samband uppgavs föreligga mellan benbly hos barnen och IQ (20). I en metaanalys baserad på 8 olika studier sammanfattades bl.a. att en ökning av blodblymedelvärdet från 0,5 till 1  $\mu\text{mol/l}$  gav en minskning med 2,6 IQ-enheter (17). Barn som vid upprepade mätningar inte haft blodblyvärden över 0,5  $\mu\text{mol/l}$ , hade vid 10 års ålder IQ-värden som var omvänt relaterade till blodblyvärdena vid 2 års ålder. Det rapporterades vidare att ett omvänt samband bestod vid blodblynivåer under 0,24  $\mu\text{mol/l}$  och att inget tröskelvärde kunde beläggas (1, 2). I en annan studie sågs ett starkt och signifikant negativt samband mellan blodbly och IQ vid 3 och 5 års ålder hos barn som vid upprepade mätningar inte hade haft blodblyvärden över 0,5  $\mu\text{mol/l}$ . I en icke-linjär modell beräknades att IQ skulle minska med 7,4 enheter vid ökning av genomsnittlig blodblynivå från 0,05 till 0,5  $\mu\text{mol/l}$ . IQ-minskningen vid motsvarande spann vid högre blodblynivåer beräknades vara lägre (3). En proportionellt sett större minskning av IQ vid låga än vid höga blodblynivåer har rapporterats även i andra studier (3). Blyexponering förklarar dock bara några procent av variationen i IQ (9).

En del data över blyexponerade män föreligger också. Ett samband mellan blyhalt i sperma och blodbly hos blyarbetare har rapporterats. Det finns också vissa indikationer på effekter av yrkesmässig blyexponering på hypotalamus-hypofys-testis-axeln, spermiekvalitet och möjligen manlig fertilitet hos grupper av arbetare med genomsnittliga blodblyvärden från omkring 1,5-2  $\mu\text{mol/l}$ . Andra effekter som rapporterats i en del studier av blyexponerade män är minskat libido, ökad risk för spontanabort hos deras hustrur och minskad födelsevikt hos barnen. Stora problem föreligger dock vid tolkningen av dessa studier, bl.a. på grund av selektion (18, 19).

### **Dos-effekt/dos-responssamband**

Begränsade och osäkra data anger försämrad fostertillväxt i grupper med genomsnittliga blodblyvärden hos gravida kvinnor/foster ner mot 0,1  $\mu\text{mol/l}$ , således vid nivåer som finns i svensk allmänbefolkning och under de som förekommer hos svenska blyarbetare. Effekter på centrala nervsystemet hos barn har rapporterats vid blodblynivåer under 0,5  $\mu\text{mol/l}$ . Det är dock osäkert om effekterna på centrala nervsystemet, vid dessa låga blodblynivåer, huvudsakligen beror på moderns exponering före nedkomsten eller på barnets exponering efter födelsen. Det bör noteras att bly upplagras i ben och frisätts under graviditet och

amning, varför även den blyexponering som modern utsatts för tidigare i livet har betydelse ur risksynpunkt.

I stora studier över allmänbefolkning har påverkan på blodtryck rapporterats, med en marginell ökning redan vid genomsnittliga blodblynivåer omkring  $0,4 \mu\text{mol/l}$ . En sådan blodtrycksökning kan innebära viss ökad risk för stroke och hjärtsjukdom. Svårtolkade data över allmänbefolkning indikerar vidare möjlig effekt på njurarna vid genomsnittliga blodnivåer på ca  $0,5 \mu\text{mol/l}$ . Säkrare data ger vid handen att lätta effekter på njurarna kan uppträda hos yrkesmässigt exponerade vid gruppmedelvärden på blodbly omkring  $1,5 \mu\text{mol/l}$ . Även effekter på nervsystem och endokrina system har rapporterats vid samma genomsnittliga blodblynivåer, medan påverkan på hemoglobinkoncentration, immunsystem och spermiekvalitet uppgivits vid omkring  $2 \mu\text{mol/l}$ . Vissa data antyder också ökad förekomst av DNA-skada hos människa vid gruppmedelvärden på blodbly omkring  $1,5\text{-}2 \mu\text{mol/l}$ . Samband mellan blodbly och effekter hos människa redovisas i tabell 2.

Slutsatserna i flertalet studier är baserade på skillnader mellan grupper med varierande exponering (medelvärden/medianvärden), vilket gör det svårt att identifiera en "no observed adverse effect level" (NOAEL) eller en "lowest observed adverse effect level" (LOAEL). Metodologiska problem t.ex. i form av okänsliga effektmått och inadekvat kontroll av andra riskfaktorer kan också förekomma, speciellt vid låga blodblynivåer. Till detta kommer stora skillnader i känslighet för bly delvis beroende på genetisk disposition, liksom bristande kunskap om eventuell reversibilitet av olika effekter. Svårigheter att bedöma huruvida subtila, subkliniska effekter, som identifierats med känsliga metoder, utgör en reell hälsorisk för individen (och därmed är av intresse här) föreligger i vissa fall. Betydelsen av exponeringstopp eller tidigare exponering för uppkomsten av skadliga effekter är också svår att bedöma (18, 19).

Blodbly är inte ett idealiskt exponeringsmått, även om det, framför allt beroende på omfattande dokumentation, fortfarande anses vara det exponeringsmått som är mest användbart för bedömning av dos-effektsamband. Ett aktuellt blodblyvärde är emellertid inte ett bra mått på tidigare exponering. Kumulativt blodbly eller benbly kan vara ett bättre mått på långtidsexponering. Andra begränsningar med att använda blodbly som exponeringsmått är t.ex. att mättnad av blod sker vid högre exponeringsnivåer och att analysosäkerhet kan föreligga, speciellt vid mycket låga nivåer. Biologisk monitorering av blyexponering har dock åtskilliga fördelar framför luftmonitorering. Den kompenserar för variationer i andning samt partikelstorlek och löslighet hos de partikulära blyföreningarna, den tar hänsyn till olika vägar för upptag och den återspeglar även icke yrkesmässig exponering. Blodblyvärdet kan således variera vid samma luftblyhalt på grund av individuella faktorer och pga. skillnader mellan olika typer av exponeringar (löslighet, partikelstorlek). Det är alltså svårt att översätta ett blodblyvärde till ett luftblyvärde (18, 19).

## Slutsatser

De kritiska effekterna vid yrkesmässig exponering för bly bedöms vara effekter på foster och barn som ammas. Försämrade fostertillväxt och effekter på centrala nervsystemet hos barn har i olika studier rapporterats i grupper med genomsnittliga blodblyvärden (gravida kvinnor/foster/barn) i området 0,1-0,5  $\mu\text{mol/l}$ . Det är dock osäkert om effekterna på centrala nervsystemet huvudsakligen beror på moderns exponering. Det bör noteras att bly upplagras i ben och frisätts under graviditet och amning, varför även den blyexponering som modern utsatts för tidigare i livet har betydelse ur risksynpunkt. I svensk allmänbefolkning ligger blodblynivåerna hos män idag omkring 0,2  $\mu\text{mol/l}$  och hos kvinnor omkring 0,15  $\mu\text{mol/l}$ . Effekter på foster och barn som ammas kan således föreligga i närheten av dessa nivåer.

I stora studier över allmänbefolkning har påverkan på blodtryck rapporterats, med en marginell ökning redan vid genomsnittliga blodblynivåer omkring 0,4  $\mu\text{mol/l}$ . En sådan blodtrycksökning kan innebära viss ökad risk för stroke och hjärtsjukdom. Effekter på njurar, nervsystem och endokrina system samt DNA-skada har rapporterats hos yrkesmässigt exponerade vid gruppmedelvärden för blodbly på 1,5  $\mu\text{mol/l}$ . Påverkan på hemoglobinkoncentration, immunsystem och spermiekvalitet har rapporterats i grupper med genomsnittliga blodblyvärden omkring 2  $\mu\text{mol/l}$ . Bly är carcinogent på försöksdjur, men endast begränsade belägg för carcinogenicitet hos människa föreligger.

Det finns inget enkelt samband mellan blodblyhalten och luftblyhalten och det är därför ej möjligt att ange en luftblykoncentration för den kritiska effekten.

**Tabell 2.** Dos-effektsamband (lägsta observerade effektnivåer) mellan bly i blod (genomsnitt i studerade populationer) och effekter på människa (19).

Organ	Effekter	Yrkesmässigt exponerade ( $\mu\text{mol/l}$ ) <sup>1</sup>	Allmänbefolkning	
			Vuxna ( $\mu\text{mol/l}$ ) <sup>1</sup>	Barn ( $\mu\text{mol/l}$ ) <sup>1</sup>
Nervsystemet				
Centrala	Encefalopati	>4,0	>4,0	>4,0
	Lätta symptom	1,5-2,0	-	-
	Neuropsykologiska	1,5-2,0	-	<0,5 <sup>2</sup>
Perifera	Symptom	1,5	-	-
	Neurofysiologiska	1,5	-	-
Komplexa effekter	Cerebral reaktionspotential	1,5	-	-
	Balans	1,5	-	-
	Hörsel	-	-	0,5
Autonoma	Hjärtfrekvensvariabilitet	1,5	-	-
Blod				
	Anemi	>3,0	>3,0	>3,0
	Hemoglobinkoncentration	2,0-2,5	-	-
	Hemmetabolism	0,1-0,3	-	-
	Nukleotidmetabolism	0,3	-	-
Njurar				
	Tubulära	1,5	-	0,5?
	Glomerulära	2,0?	0,5?	0,5?
Kardiovaskulära				
	Blodtryck	1,5-2,0?	0,4	1,8?
	Hjärtfrekvensvariabilitet	1,5	-	-
Endokrina systemet <sup>3</sup>				
	Hypotalamus/hypofys/ tyreoidea/binjure-axlarna	1,5-2,0	-	-
Immunsystemet				
	Immunosuppression	2,0	-	-
Mutagenicitet				
	Kromosomaberrationer, SCE, mikrokärnor	1,5-2	-	-
Reproduktion				
Kvinnor	Abort	? <sup>4</sup>	0,5?	-
	Fostertillväxt	-	0,1?	-
	Neuropsykologiska	-	-	<0,5 <sup>2</sup>
Män	Endokrin funktion	1,5	-	-
	Spermie kvalitet	2,0	-	-
	Fertilitet	2,0?	-	-
Magtarmkanalen	Förstoppning, buksmärtor	>3,0	>3,0	>3,0

?=Begränsade data, inkonsistenta resultat och/eller möjlig/trolig konfounding.

-= Ej relevant eller ej tillräckligt studerat.

<sup>1</sup>Intervallen representerar flera olika studier.

<sup>2</sup>Osäkerhet föreligger om effekter huvudsakligen beror på exponering före eller efter födelsen.

<sup>3</sup>Bortsett från reproduktion.

<sup>4</sup>Nivåer ej klarlagda, troligen höga.

## Referenser

1. Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: A long-term follow-up study. *Pediatrics* 1992;90:855-861.
2. Bellinger DC, Needleman HL. Intellectual impairment and blood lead levels. *N Engl J Med* 2003;349:500-502.
3. Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10  $\mu\text{g}/\text{deciliter}$ . *N Engl J Med* 2003;348:1517-1526.
4. Gomaa A, Hu H, Bellinger D, Schwartz J, Tsaih SW, Gonzalez-Cossio T, Schnaas L, Peterson K, Aro A, Hernandez-Avila M. Maternal bone lead as an independent risk factor for fetal neurotoxicity: A prospective study. *Pediatrics* 2002;110:110-118.
5. González-Cossio T, Peterson KE, Sanin LH, Fishbein E, Palazuelos E, Aro A, Hernández-Avila M, Hu H. Decrease in birth weight in relation to maternal bone-lead burden. *Pediatrics* 1997;100:856-862.
6. Hernandez-Avila M, Peterson KE, Gonzalez-Cossio T, Sanin LH, Aro A, Schnaas L, Hu H. Effect of maternal bone lead on length and head circumference of newborns and 1-month-old infants. *Arch Environ Health* 2002;57:482-488.
7. Hägg G. *Allmän och oorganisk kemi*, 5th ed. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1969:589-593.
8. Kentner M, Fischer T. Lead exposure in starter battery production: investigation of the correlation between air lead and blood lead levels. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66:223-228.
9. Koller K, Brown T, Spurgeon A, Levy L. Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children. *Environ Health Perspect* 2004;112:987-994.
10. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 12. Oorganiskt bly. Arbete och Hälsa* 1992;2:21-35. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
11. Lai JS, Wu TN, Liou SH, Shen CY, Guu CF, Ko KN, Chi HY, Chang PY. A study of the relationship between ambient lead and blood lead among lead battery workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:295-300.
12. Masci O, Carelli G, Vinci F, Castellino N. Blood lead concentration and biological effects in workers exposed to very low lead levels. *JOEM* 1998;40:886-894.
13. Murata K, Sakai T, Morita Y, Iwata T, Dakeishi M. Critical dose of lead affecting  $\delta$ -aminolevulinic acid levels. *J Occup Health* 2003;45:209-214.
14. Osman K, Åkesson A, Berglund M, Bremme K, Schütz A, Ask K, Vahter M. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clin Biochem* 2000;33:131-138.
15. Pierre F, Vallayer C, Baruthio F, Peltier A, Pale S, Rouyer J, Goutet P, Aubrège B, Lecossois C, Guillemin C, Elcabache JM, Verelle B, Fabriès JF. Specific relationship between blood lead and air lead in the crystal industry. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:217-223.
16. Rothenberg SJ, Schnaas L, Perroni E, Hernández RM, Martinez S, Hernández C. Pre- and postnatal lead effect on head circumference: A case for critical periods. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:1-11.
17. Schwartz J. Low-level lead exposure and children's IQ: A meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res* 1994;65:42-55.
18. Skerfving S. *Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 104. Oorganiskt bly. Arbete och Hälsa* 1992;43:1-111. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
19. Skerfving S. *Criteria document for Swedish occupational standards. Inorganic lead – an update 1991-2004. Arbete och Hälsa* 2005;3:1-119. Arbetslivsinstitutet, Stockholm.

20. Wasserman GA, Factor-Litvak P, Liu X, Todd AC, Kline JK, Slavkovich V, Popovac D, Graziano JH. The relationship between blood lead, bone lead and child intelligence. *Child Neuropsychol* 2003;9:22-34.
21. Wennberg M, Lundh T, Bergdahl IA, Hallmans G, Jansson J-H, Stegmayr B, Custodio H-M, Skerfving S. Time trends in burdens of cadmium, lead and mercury in the population of Northern Sweden. *Environ Res*, 2005, in press.



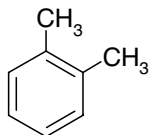
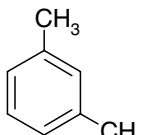
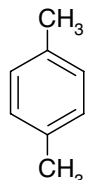
# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Xylener

2005-09-14

Detta underlag baseras i huvudsak på ett dokument från IPCS (42) samt publicerade artiklar fram till 2004. Kriteriegruppen har tidigare publicerat ett vetenskapligt underlag för xylener (50).

### Kemisk-fysikaliska data

	<i>o</i> -xylener	<i>m</i> -xylener	<i>p</i> -xylener
CAS nr	95-47-6	108-38-3	106-42-3
Synonymer	1,2-dimetylbensen <i>o</i> -metyltoluen 1,2-xylener <i>o</i> -xylol <i>orto</i> -xylener	1,3-dimetylbensen <i>m</i> -metyltoluen 1,3-xylener <i>m</i> -xylol <i>meta</i> -xylener	1,4-dimetylbensen <i>p</i> -metyltoluen 1,4-xylener <i>p</i> -xylol <i>para</i> -xylener
Strukturformel			
Summaformel	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub>
Molvikt	106,16	106,16	106,16
Densitet (g/cm <sup>3</sup> , 25°C)	0,876	0,860	0,857
Kokpunkt (°C, 101,3 kPa)	144,4	139,1	138,3
Smältpunkt (°C, 101,3 kPa)	-25,2	-47,9	13,3
Ångtryck (kPa vid 20°C)	0,66	0,79	0,86
Fördelningskvot (P <sub>olja/luft</sub> )	4360	3842	3694
Fördelningskvot (P <sub>blod/luft</sub> )	31	26	38
Fördelningskvot (P <sub>olivolja/blod</sub> )	140	146	98
Fördelningskvot (P <sub>oktanol/vatten</sub> )	3,12	3,20	3,15
Vattenlöslighet (mg/l)	142	146	185
Omräkningsfaktor (25°C, 101,3 kPa)	1 ppm = 4,35 mg/m <sup>3</sup> , 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,23 ppm		

Xylen är ett aromatiskt kolväte som vid rumstemperatur är en färglös och brännbar vätska med aromatisk lukt. Lukttröskeln för xylenblandning i luft är ca 1 ppm (4,35 mg/m<sup>3</sup>) (42). Xylener finns i tre isomera former, *orto*-, *meta*- och *para*-xylen. Alla tre isomererna är lösliga i organiska lösningsmedel som etanol, dietyleter, aceton och bensen. Den tekniska produkten innehåller 40-60% *m*-xylen och 10-20% av respektive etylbensen, *o*-xylen och *p*-xylen.

Xylen destilleras huvudsakligen från petroleum och i mindre utsträckning från kol. Cirka 92% av blandade xylener används i bensen. *p*-Xylen används vid framställning av dimetylterftalatfilm och ftalsyradiisooktylester vid produktionen av polyesterfibrer och film. *o*-Xylen används huvudsakligen för produktion av ftalsyraanhydrid vid framställning av ftalatplast. *m*-Xylen används vid framställning av isoftalsyra för framställning av polyesterplast. Blandade xylener används främst som lösningsmedel vid tillverkning av målarfärg samt till parfymer, pesticider, läkemedel, gummi, plast och i läderindustrier (42).

Arbetare inom den kemiska industrin och färgindustrin och arbetare som använder produkter med innehåll av xylen (t.ex. målare och tryckeriarbetare) kan vara yrkesmässigt exponerade. Yrkesmässig exponering för enbart xylen är dock sällsynt. På histologiska laboratorier kan exponeringsnivån ligga mellan 20-70 ppm (90-300 mg/m<sup>3</sup>) (80). Oftast föreligger blandexponering med andra organiska lösningsmedel som toluen, etylbensen, n-hexan och isopropanol. En typisk exponeringsnivå för ett helt arbetsskift på olika typer av målerier är lägre än 5 ppm (20 mg/m<sup>3</sup>). I tryckerier och kemiska industrier kan exponeringen under korta tider nå upp till 100–200 ppm (400-900 mg/m<sup>3</sup>) (9, 42, 89) och vid golvläggning kan koncentrationer på upp till 7000 ppm (30 000 mg/m<sup>3</sup>) förekomma (62).

### Upptag, biotransformation och utsöndring

Den huvudsakliga exponeringsvägen för xylen är inandning av ånga. Vid experimentell exponering av försökspersoner för upp till 200 ppm (870 mg/m<sup>3</sup>) av olika xylenisomerer har det relativa upptaget rapporterats vara 59-64% (75, 84). Det relativa upptaget är oberoende av fysisk aktivitet, sålunda ökar det absoluta upptaget av xylen i proportion till ökning i arbetsbelastning och lungventilation (75). Även blodhalter ökar med ökad arbetsbelastning. Efter 2 timmars exponering för 50 ppm (217 mg/m<sup>3</sup>) *m*-xylen under 50 W arbete var den maximala koncentrationen i blod 11.2 µmol/l (ca 1,2 mg/kg) (24). Vid exponering för 200 ppm (870 mg/m<sup>3</sup>) xylen (blandning) under 30 min i vila var blodhalterna 1,6 mg/kg (ca 15 µmol/l) (98). Efter 90 min exponering (200 ppm) vid 50 W arbete kom blodhalterna upp till 7 mg/kg (ca 66 µmol/l) i samma studie.

Hudupptag av vätskeformigt xylen har studerats genom att försökspersoner har haft handen i flytande *m*-xylen i 15 respektive 20 min. Absorptionen beräknades vara 2- 2,5 µg/cm<sup>2</sup>/min, baserat på utsöndrad mängd *m*-metylhippursyra i urin (54, 72). Om ECETOC-kriterier för hudmärkning tillämpas (16), dvs. exponering av 2 000 cm<sup>2</sup> hud under 1 timme, blir den absorberade dosen via hud 240-300 mg, vilket motsvarar 24-30% av absorberad dos via inhalation vid nuvarande svenska nivågränsvärdet (200 mg/m<sup>3</sup>) och antagandet att 10 m<sup>3</sup> luft inhaleras under

8 timmar och 50% upptag. Hudexponering för xylen i vätskeform kan sålunda resultera i signifikant absorption.

Hudupptag av ångformig xylen har studerats hos 5 män exponerade för 300 eller 600 ppm (1305 eller 2610 mg/m<sup>3</sup>) xylen i 3,5 tim. Den totala absorptionen av *m*-xylen var i samma storleksordning som vid inhalationsexponering under lika lång tid för knappt 10 ppm (44 mg/m<sup>3</sup>) xylen (74). Det innebär att bidraget via hud till den totala dosen vid helkroppsexponering kan beräknas vara 1,7-3,3% av inhalerad dos. I en studie (56) beräknades bidraget av det dermala upptaget med hjälp av en fysiologiskt baserad farmakokinetisk modell till 1,8%. I en senare studie har bidraget av ångformigt upptag av xylen beräknats till 0,2% (47). Beräkningarna gjordes utifrån referensexponering via inhalation (30 min för 19 mg/m<sup>3</sup> (4 ppm)) och exponering av underarmen och handen för *m*-xylen i 20, 45, 120 och 180 min på sex män. Koncentrationen av xylen mättes i utandningsluft.

Alla xylenisomerer absorberas oralt hos råttor. Maximal koncentration i blod uppnåddes 4 tim efter engångsdoser (sondmatning) av 0,5-4 g *m*-xylen eller 1,1 g *p*-xylen per kg kroppsvikt (42).

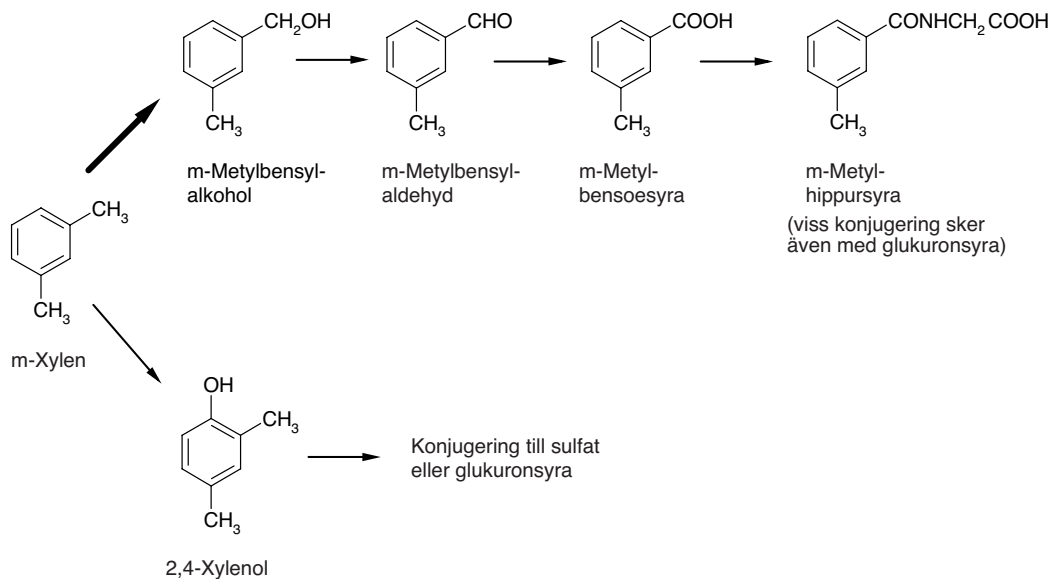
Xylen distribueras snabbt med blodet till kroppens olika organ. För väl genomblödda organ tar det bara några få minuter att uppnå jämvikt av xylen medan det tar några timmar för muskler och flera dagar för fettväv (76). Xylen har hög affinitet till fettväv. Halveringstiden för xylen i subkutant fett hos människa har uppmätts till cirka 58 timmar (20). Upprepad exponering för xylen, 90-200 ppm (413-870 mg/m<sup>3</sup>) i 5-6 dagar visade att omkring 3,7-8,0% av det totala lungupptaget återfanns i fettvävnad (20, 75).

Xylen har visats passera placenta hos människa och gnagare (14, 29, 65, 92).

Autoradiografi på hanmöss som inhalerat <sup>14</sup>C-xylen visade en ackumulering av icke flyktiga metaboliter, huvudsakligen metylhippursyra, i luktloben (30). Ansamlingen av metylhippursyra i luktloben kan tyda på en transport från näsans slemhinna till luktloben men den skulle också kunna förklaras av en transport från blodet.

Merparten av absorberad xylen (storleksordning 95%) utsöndras som metaboliter i urin hos människa, medan endast en mindre del elimineras oförändrad i utandningsluft (73). Clearance av *p*-xylen från blod har beräknats till 2,6 liter/kg och timme vid 20 ppm (87 mg/m<sup>3</sup>) och 1,6 liter/kg och timme vid 70 ppm (304 mg/m<sup>3</sup>), dvs. i samma storleksordning som leverblodflödet, vilket tyder på hög metabol kapacitet (94).

De huvudsakliga biotransformationsvägarna för xylen är sammanfattade i figur 1. Xylen omvandlas huvudsakligen till metylbensoesyra via mikrosomal sidokedjeoxidation. Därefter sker en koppling till glycin varvid metylhippursyror bildas och utsöndras i urinen. Glycinkonjugeringen kan mättas hos människa vid höga xylenkoncentrationer och detta har beräknats ske vid 270 ppm (1174 mg/m<sup>3</sup>) vid måttligt tungt arbete och vid 780 ppm (3393 mg/m<sup>3</sup>) i vila (71). Aromatisk oxidation av xylen till dimetylfenoler (figur 1) utgör endast 1-3% av den totala metabolismen (22, 73). Små mängder av glukuronidestrar av metylbensoesyra och spårämnen av metylbensylalkohol har detekterats i humanurin (6, 22, 68).



**Figur 1.** Metabolism av *m*-xylen (omarbetad från ref. 73).

De flesta metabolismstudier av xylen har utförts på råttor. Även hos råttor är den huvudsakliga metabolismvägen oxidation av en av metylgrupperna (18). Speciellt för råttor är dock att relativt stor andel xylen metaboliseras till metylmerkaptursyra, några procent efter exponering för *m*- och *p*-xylen och 10-20% efter exponering för *o*-xylen (95, 96). Det är möjligt att det bildas xylenoler och deras reaktiva intermediärer via aromatisk oxidation men i så fall endast i obetydlig omfattning (45).

Hos yrkesmässigt exponerade har två utsöndringsfaser med halveringstider på 3,6 respektive 30 tim observerats för metylhippursyra i urin (19).

I en inhalationsstudie på människa vid 50 ppm *m*-xylen sågs ingen könsskillnad i upptag, biotransformation och utsöndring av xylen (24).

### Biologisk exponeringsmätning

Vanligen används metylhippursyra i urin som biologisk indikator för xylen. Analyserna utförs mestadels med vätskekromatografi med UV-detektion. Metylhippursyra finns inte hos oexponerade människor. Utsöndringen av metylhippursyra är proportionell mot exponeringsnivån vid såväl låga (<15 ppm xylen) (44) som högre (upp till cirka 100 ppm) (38) xylennivåer. I en reviewartikel anges 8 timmars exponering för 100 ppm (435 mg/m<sup>3</sup>) motsvara 1,5-2 g metylhippursyra per g kreatinin i urinprov taget efter arbetsdagen (53). Detta är ett medelvärde från flera studier. Mätningar av xylen i blod, urin och utandningsluft utgör också

tillförlitliga markörer för exponering för xylen (8, 86). Dessa analyser utförs vanligen med gaskromatografi.

Tyskland har ett bindande biologiskt gränsvärde (BAT, Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert) för metylhippursyra i urin på 2000 mg/l efter arbetsskiftet och i USA rekommenderar ACGIH ett biologiskt gränsvärde (BEI, Biological Exposure Indices) på 1,5 g/g kreatinin efter arbetsskiftet.

## **Toxiska effekter**

### *Humandata*

Neurologiska och psykologiska förändringar har observerats hos arbetare exponerade för blandningar av lösningsmedel där xylen ingår (42). Vanliga akuta symptom är huvudvärk, trötthet, yrsel och berusning. Långvarig och/eller höggradig exponering kan leda till allvarlig hjärnskada, sk. psykoorganiskt syndrom (POS), eller kronisk toxisk encefalopati, vilken kännetecknas av försämrat minne, inlärningsförmåga och koncentrationsförmåga, samt emotionella symptom som trötthet och nedstämdhet (52, 61, 69). Denna typ av skada har oftast relaterats till exponering för blandningar av lösningsmedel. Kvantitativa uppgifter om exponeringen saknas vanligen varför dos-responssamband inte kan beskrivas.

Från en studiebas av 994 arbetare exponerade för lösningsmedel valdes utifrån personlig heldagsmätning 175 arbetare exponerade för en blandning av lösningsmedel innehållande  $\geq 70\%$  xylen. Arbetarna hade varit exponerade i medeltal 7 år. Xylenhalten var 14 (geometriskt medelvärde) och 21 ppm (aritmetiskt medelvärde), med individuella värden upp till 175 ppm (8-timmars tidsvägt medelvärde). Man fann en ökad prevalens symptom hos de exponerade arbetarna jämfört med en oexponerad kontrollgrupp (n=241). Symptomen var effekter på CNS (illamående, ångest, glömska, försämrad koncentration) samt irritations-effekter (effekter på ögon, näsa och hals). Man såg ingen ökning av antalet vita blodkroppar eller påverkan på lever och njurar (89). Hos 233 arbetare (valda från samma studiebas) exponerade för en blandning av 4 ppm xylen (geometriskt medelvärde) med individuella värden upp till 103 ppm (8-timmars tidsvägt medelvärde) och 3 ppm toluen (geometriskt medelvärde, maxvärde 203 ppm) var prevalensen av CNS-relaterade symptom högre än hos kontrollgruppen (241 oexponerade arbetare) (9). De båda studierna är svårbedömda pga. brister i studiernas design, bl.a. frågeformulärets utformning och att endast ett fåtal symptom uppvisar förväntade dos-responssamband.

I en studie av laboratoriepersonal exponerade för xylen och formaldehyd studerades "event related potentials" med hjälp av EEG. Ett samband påvisades mellan *m*-metylhippursyra i urin och latenstid (55). Studien av Liscic *et al.* är ej tillräckligt väl beskriven för att tillåta bestämda slutsatser. Det går t.ex. ej att avgöra om personerna var under pågående exponering under registreringen. Formalinexponering kan också ha spelat roll.

I en rapport med 38 akut xylenförgiftade yrkesmässigt exponerade var påverkan på CNS (huvudvärk, illamående, yrsel), symptom från matsmältningssystemet

(illamående, kräkningar), leverskador, njurskador samt irritation i ögon, näsa och hals vanliga symptom (5). Huvudvärk, yrsel och illamående observerades efter exponering för ca 700 ppm (3031 mg/m<sup>3</sup>) xylen. Exponeringen som varade i cirka 1 timme uppstod på ett sjukhuslaboratorium då 1 liter xylen hälldes i en vask. Symptomen som rapporterades av 9 av 15 exponerade varade i 2-48 timmar (48).

Närmare tjugo studier med experimentell exponering för *o*-, *m*-, *p*-xylen eller blandningar av xylener har utförts på försökspersoner. Merparten av studierna utfördes vid Institutet för Arbetshygien i Helsingfors. Sammanfattningsvis visar dessa att övergående effekter av xylen på CNS uppkommer vid några timmars exponering för omkring 100 ppm. Vid denna nivå har påverkan på reaktionstid, koordinationsförmåga, minne och balans iakttagits i flera studier (15, 82, 83). Savolainen *et al.* (82) jämförde effekter av konstant och varierande halt av xylen i en liten grupp försökspersoner (n=6) under sex timmar per dag i två veckor. Effekterna var mer uttalade i början av exponeringen och vid fluktuerande halter jämfört med jämn exponering med samma tidsvägda medelvärde (100 ppm). I en annan undersökning (83) studerades åtta försökspersoner under sex dagars exponering för konstant 90 ppm (392 mg/m<sup>3</sup>) eller fluktuerande halter mellan 64 ppm (278 mg/m<sup>3</sup>) och 200 ppm (870 mg/m<sup>3</sup>), med ett tidsvägt medelvärde av 92 ppm (400 mg/m<sup>3</sup>). Lätt fysiskt arbete, 4 x 10 minuter med 100 W belastning på ergometercykel, utfördes dagligen. Effekter kunde ses på balans, koordination och reaktionstid vid konstant exponering för 90 ppm (392 mg/m<sup>3</sup>) xylen. I en annan studie med 10 försökspersoner konstaterades att fyra timmars exponering för 100 ppm (435 mg/m<sup>3</sup>) xylen (odefinierad sammansättning) resulterar i försämrade prestationer i två olika test av reaktionstid samt i ett minnestest (15).

Ingen försämrad prestation i psykologiska test eller irritation i ögon, näsa och hals rapporterades efter exponering av 16 män för 70 ppm (304 mg/m<sup>3</sup>) *p*-xylen i 4 timmar (1).

I en kammarstudie exponerades 56 friska försökspersoner (28 kvinnor och 28 män) vid två tillfällen, för 50 ppm *m*-xylen samt för ren luft under 2 timmar. Försökspersonerna skattade upplevda besvär med frågeformulär (Visuell Analog Skala) före, under och efter exponeringarna. Symptomen som skattades var obehag i ögonen, obehag i näsan, obehag i svalg och luftrör, tungt att andas, lösningsmedelslukt, huvudvärk, trötthetskänsla, illamående, yrsel och berusningskänsla. Vid xylenexponering ökade alla symptom signifikant ( $p \leq 0.05$ , Wilcoxon signed rank test) vid någon tidpunkt (efter 60 eller 118 minuters exponering) hos båda eller något av könen. Skillnaden i skattning av symptom före och under exponeringen var dock liten (3-12 mm, motsvarar "knappast" till "något") utom för lösningsmedelslukt (34-45 mm, "något" till "ganska"). Endast i symptomskattningen obehag i svalg och luftrör var det signifikant skillnad mellan könen. Andra effekter som mättes i studien var: lungfunktion, blinkfrekvens, nässvullnad, färgseende och inflammationsmarkörer i nässköljväska. I dessa effektmått sågs ingen påverkan av xylenexponeringen (23).

I en studie från 1943 rapporteras irritation i ögon, näsa och hals efter exponering av 10 personer för 200 ppm xylen (odefinierad sammansättning) i 3-5 minuter (66).

Fyra av sex personer rapporterade ögonirritation efter exponering i 15 min för 460 och 690 ppm (2000 och 3000 mg/m<sup>3</sup>) av en lösningsmedelsblandning innehållande 7,6% *o*-, 65% *m*-, 7,8% *p*-xylen samt 19,3% etylbensen. En av sex rapporterade ögonirritation vid 230 ppm (1000 mg/m<sup>3</sup>), medan ingen irritation observerades vid 110 ppm (500 mg/m<sup>3</sup>) (7).

Erytem, brännande och stickande känsla rapporterades inom 10 minuter hos försökspersoner som höll handen i flytande xylen. Symptomen avtog inom 10-60 min efter exponeringen (21, 54, 72). Ett fall av kontakturtikaria av xylen finns rapporterat (97).

Levereffekter har rapporterats hos xylenexponerade arbetare men kvantitativa uppgifter om exponeringsnivåer saknas i dessa studier. I en fallrapport hade en 42-årig målare huvudsakligen exponerad för xylen, ökade ASAT (Aspartat-aminotransferas) och ALAT (Alanin-aminotransferas) halter i serum samt normalt  $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -Glutamyltransferas). Han hade låg alkoholkonsumtion men fettförändringar i levern observerades vid biopsi (17). Femton arbetare inom kemisk industri och 8 målare hade förändrade levertester efter flera års exponering för lösningsmedel. Levertesterna normaliserades inom 3-6 veckor efter avslutad exponering (85). Av 156 patienter undersökta för lösningsmedelsskada hade 23 patienter ökade aminotransferaser i serum. Leverhistologi visade förfettning hos 11 patienter och hos sex av dessa observerades även fokal nekros (13). Hos 13 av 25 arbetare inom kemisk industri som exponerats för bl.a. toluen, xylen och metyletylketon observerades förhöjda halter av leverenzymerna  $\gamma$ -GT, serum ASAT och ALP (alkalisk fosfatas) (25). Tecken på att leverskador är vanligare hos byggnadsmålare än hos snickare har observerats (58) medan en annan studie av 47 arbetare exponerade för 19 ppm (82 mg/m<sup>3</sup>, median) xylen inte påvisat någon påverkan på leverenzymerna jämfört med oexponerade arbetare (57). Inte heller någon påverkan på leverenzymerna sågs i en studie där målare med medlexponering av 6 ppm xylen (26 mg/m<sup>3</sup>) undersöktes (51).

I en fall-kontrollstudie studerades 30 fall (20-59 år gamla) med fettlever (diagnostiserad med biopsi) och 120 slumpmässigt utvalda kontroller från samma geografiska område. Exponeringsbedömningen baserades på frågeformulär om arbetstitel och lösningsmedelsexponering (lösningsmedlet ej definierat) inom arbetet. Resultatet för de som varit moderat exponerade mer än 1 år de senaste 15 åren visade en åldersjusterad Mantel-Haenszel odds kvot på 4,3 (95% KI 1,2-15). För högexponerade var oddskvoten 7,7 (95% KI 1,7-48) vilket indikerar att yrkesmässig lösningsmedelsexponering kan medföra fettlever (59).

### *Djurdata*

Xylen har låg akut toxicitet vid inandning och oral administration. Hos mus och råttor har LC<sub>50</sub>-värdet vid inhalation varierat mellan 4300 och 6000 ppm för de

olika xylenisomererna och LD<sub>50</sub>-värdet vid oral dosering varierar mellan 3,6 och 5,6 g/kg. Ett dermalt LD<sub>50</sub> värde på 12 g/kg har fastställts för kanin (42).

Hos möss som exponerades för 500-4000 ppm (2200–17000 mg/m<sup>3</sup>) *m*-xylen bestämdes RD<sub>50</sub> (den koncentration som minskar andningsfrekvensen till 50%) till 1360 ppm (5900 mg/m<sup>3</sup>) (49).

Grupper (4 hanar + 4 honor/grupp) av Mongoliska ökenråttor (Mongolian gerbils) exponerades kontinuerligt för 0, 160 eller 320 ppm xylen (18% *o*-, 70% *m*-, 12% *p*-xylen, <3% etylbensen, <0,1% toluen) i tre månader. Fyra månader efter exponeringen mättes koncentrationen av två markörer för astroglia-celler (GFA och S-100) och DNA i olika delar av hjärnan. I gruppen som exponerats för 320 ppm var halten GFA och S-100 signifikant ökad i frontala hjärnbarken och GFA ökad i vermis i lillhjärnan jämfört med kontrollgruppen. I den främre delen av vermis var GFA-halten även signifikant ökad vid exponering för 160 ppm. I bakre delen av vermis i lillhjärnan var DNA-koncentrationen signifikant ökad både efter exponering för 160 och 320 ppm jämfört med kontrollgruppen. Enligt författarna indikerar resultaten att xylen inducerar ökning av astroglia-celler i vissa delar av hjärnan som tecken på hjärnskada och att skadan är irreversibel (79).

Hanråttor (n=11) exponerades för 100 ppm *m*-xylen 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka i 4 veckor. Olika beteendetest gjordes 20 till 60 dagar efter exponeringen. Jämfört med oexponerade kontroller (n=10) visade den exponerade gruppen förändrat beteende i "passive avoidance test" (utfört 39-48 dagar efter exponeringen), "hot-plate test" (utfört 50-51 dagar efter exponeringen) och "active avoidance learning (acquisition)" (utfört dag 54 efter exponeringen). Enligt författarna visar dessa resultat att kortidsexponering för 100 ppm *m*-xylen ger bestående beteendeförändringar hos råttor. Xylen inducerade samma beteendeförändringar som trimetylbensener (TMB) (32). Om xylen och TMB påverkar det dopaminerga systemet på samma sätt som visats för toluen skulle detta kunna förklara de visade beteendeförändringarna enligt författarna. En möjlig förklaring till effekterna på beteendet skulle kunna vara att xylen inducerar en stressreaktion hos råttorna. Många lösningsmedel, xylen inkluderat, har visats inducera EEG-förändringar liknande de som lukten av rått-predatorer (t.ex. räva och vessla) orsakar. Denna hypotes är även förenlig med påverkan på det dopaminerga systemet som är kopplat till stressreaktioner (32).

Xylen (ospecificerad) var svagt hudirriterande hos kanin och marsvin efter en enstaka applicering (37). Applicering av 0,5 ml *p*-xylen på kaninhud i 4 tim under ocklusion ansågs vara irriterande enligt EECs kriterier (43). Xylen medförde erytem och ökad kapillär permeabilitet i huden hos råttor som följt av frigjort histamin och 5-hydroxytryptamin (10). Inga publicerade data har hittats om hudsensibilisering av xylen.

Applicering av 0,05-0,5 ml flytande xylen (individuella isomerer eller ospecificerad blandning) i kaninögon medförde omedelbart obehag och kramp i ögonlocken följt av lätt irritation i bindhinnan (conjunctiva) samt lätt övergående hornhinnenekros (37). Applikation av 0,1 ml xylen (ospecificerad) medförde lätt irritation i kaninöga (46).



Råttor hudexponerades för 250  $\mu\text{l}$  *m*-xylen under ocklusion på ryggen i 1 timme. Hudbiopsier tagna innan och 1, 2, 4 och 6 timmar efter exponeringens början visade ökning av interleukin-1 $\alpha$  (max efter 1 och 2 timmar) och inducerbart kväveoxidsyntetas (max efter 4 timmar). Enligt författarna kan dessa markörer eventuellt avspegla xylens hudirriterande förmåga. Studien visade också på histopatologiska förändringar 6 timmar efter exponeringens början (blåsbildning och granulocytinfiltration) (33).

Hörselnedsättning hos xylenexponerade råttor har påvisats i flera studier (11, 26, 67, 70). I en studie påvisades effekten efter exponering för 800 ppm av en xylenblandning 14 timmar/dag, 7 dagar/vecka under 6 veckor (70). I en annan studie (67) konstaterades en mindre hörselnedsättning efter exponering för 1000 ppm av en blandning av xylen 18 timmar per dag i 61 dagar. I en studie av Gagnaire *et al.* gav endast *p*-xylen (6 timmar/dag, 6 dag/v i 13 veckor) försämrad hörsel vid 900 ppm ("brainstem auditory evoked response" testades). Effekten sågs inte vid 450 ppm *p*-xylen (26). Crofton *et al.* (11) visade att råttor exponerade för en blandning av xylenisomerer, 1800 ppm, 8 timmar/dag i 5 dagar fick en hörselnedsättning i mellanfrekvensområdet (8–16 kHz). Detta mönster liknar det som visats för toluen (11).

Alla tre xylenisomererna påverkar 3:e hjärnnerven (*nervus oculomotorius*), som styr ögonrörelser, hos råttor efter i.v. administrering. Tröskelvärdet i blod för effekten var 1,6-1,9 mmol/l (88). Nystagmus har även rapporterats hos kaniner exponerade för *m*-xylen. Effekten på nerven observerades vid blodhalter över 0,3 mmol/l (3). Hos människa skulle den blodhalten vid ett lätt arbete (50 W) motsvara en lufthalt på ca 1000 ppm (4350 mg/m<sup>3</sup>), se biologisk exponeringsmätning.

I flera studier har man efter inhalationsexponering av relativt höga koncentrationer (>1000 ppm, 4 timmar/dag) av xylen konstaterat leverförstoring och ökad aktivitet av leverenzymerna (ASAT, ALAT, ornitincarbamyltransferas) och cytokrom P450. Man har också sett lindriga förändringar i hepatocyter och viss påverkan på frisättning av katekolaminer i hjärnan (42).

Bensen har visats inducera benmärgstoxicitet. Vid jämförande studier med bensen gav xylen ej några tecken på benmärgstoxicitet (73).

## Mutagenicitet

Ingen av xylenisomererna var mutagen för *Salmonella typhimurium*. Xylenisomererna har inte befunnits inducera DNA-medierad toxicitet i olika bakterier med eller utan metaboliskt system (42). Exponering för teknisk xylen, men inte exponering för *m*-, eller *o*-xylen, medförde recessiva letala mutationer i bananflugor (12). I samma rapport fastställdes att exponering av råttor för 300 ppm (1300 mg/m<sup>3</sup>), 6 tim/dag, 5 dag/vecka i 9, 14 och 18 veckor inte inducerade kromosomaberrationer i benmärg. Xylen (ospecificerad) inducerade inte systerkromatidutbyte eller kromosomaberrationer i humanlymfocyter *in vitro* (28). Ingen av xylenisomererna inducerade mikrokärnor i benmärgen hos möss efter två intraperitoneala administreringar av xylen (105-650 mg/kg kroppsvikt) (64).

## Carcinogenicitet

### *Humandata*

Epidemiologiska studier har inte övertygande visat på någon ökad risk för cancer efter exponering för xylener. Gerin *et al.* har utfört en fall-kontrollstudie i Montreal (27). I studien intervjuades 3730 cancerpatienter och 533 kontroller med avseende på yrkesmässig exponering (bensen, toluen, xylen och styren). I studien ingick 15 typer av cancer (ej leukemi). Exponeringsnivåerna var låga och det förelåg hög korrelation mellan bensen, toluen, xylen och styren. För de flesta cancertyper observerades ingen ökad risk för dessa ämnen. Ett något högre OR (5,8, 95% KI 1,5-22,0) för att xylen skulle orsaka coloncancer observerades. I en annan studie (31) på sannolikt samma material studerades endast risken för coloncancer och exponering via arbetsmiljön. Då såg man en icke signifikant ökad risk (OR 1,9, 95% KI 0,8-4,3) efter exponering för xylen.

I en studie av Anttila *et al.* studerades cancerincidensen hos 3922 män och 1379 kvinnor som exponerats för styren, toluen eller xylen under perioden 1973-1992 (2). Cancerincidensen för hela kohorten liknade den allmänna befolkningens. För xylen observerades ingen ökad cancerrisk. Xylenexponeringen baserades på mätning av metylhippursyra i urin.

I en studie med 192 fall av gliom och 343 kontroller sågs för männen en signifikant ökad relativ risk efter exponering för organiska lösningsmedel där xylen ingick (exponeringen klassades av en yrkeshygieniker utifrån frågeformulär) RR 2,6 (95% KI 1,3-5,2) (77). 38% av fallen och 14% av kontrollerna hade varit exponerade för lösningsmedel. Vid analys av data i subgrupper baserade på typ av självrapporterad lösningsmedelsexponering, visade bensen RR 5,5 (95% KI 1,4-21,3) medan xylen (RR 3,3, 95% KI 0,6-18,6), toluen och trikloretylen inte hade någon signifikant ökad relativ risk. Antal oexponerade och exponerade redovisas inte i subgrupperna. Ingen signifikant ökad relativ risk sågs hos kvinnorna hos vilka endast 3% av fallen var exponerade.

IARC har bedömt xylen som icke klassificerbart vad avser carcinogenicitet för människa (IARC grupp 3) (41).

### *Djurdata*

Grupper av råttor, 40 av varje kön, fick 500 mg xylen (ej specificerad) per kg kroppsvikt i olivolja i 4-5 dagar/vecka i 104 veckor. Kontrollgruppen, 50 djur av varje kön, fick enbart olivolja. Efter 141 veckor då alla djuren dött, sågs ökning av totala antalet djur med maligna tumörer, dvs. 13/38 hos hannar och 22/40 hos honor (jämfört med 11/45 och 10/49 i kontrollgruppen) (60). Enligt IPCS är inte hopslagningen av alla tumörer lämpligt för analys, särskilt inte när djuren dött pga. hög ålder (42).

NTP har gjort carcinogenicitetsstudier med teknisk xylen (9% *o*-, 60% *m*-, 14% *p*-xylen och 17% etylbensen) med Fischer-344 råttor och B6C3F<sub>1</sub> möss. Grupper om 50 djur av varje kön fick 0, 250 eller 500 mg/kg kroppsvikt (råttor) och 0, 500 eller 1000 mg teknisk xylen per kg kroppsvikt (möss) i majsolja via sondmatning i

5 dagar/vecka, under 2 år. Man fann ingen behandlingsrelaterad ökning av tumörincidensen jämfört med kontrollgruppen (40, 42).

## **Reproduktionseffekter**

### *Humandata*

Graviditeten har studerats hos personal anställda i laboratoriearbete vid Göteborgs universitet mellan 1968 och 1979. Ett frågeformulär gavs till 782 kvinnor. Svarsfrekvensen var 95%. Vid laboratoriearbete (n = 576), observerades något ökad, men inte signifikant, skillnad i missfallsfrekvens (RR 1,31, 95% KI 0,89-1,91). Ingen skillnad i perinatal död eller prevalens av missbildningar observerades hos spädbarn vars mödrar exponerats för lösningsmedel och de som inte exponerats. Inga data om xylensexponering fanns i studien (4).

I en finsk kohortstudie av laboratorieanställda fann man inget samband mellan exponering för xylen och missbildning vid en fall-kontrollanalys, men studiens power var låg. Däremot fanns ett signifikant samband mellan spontanaborter och exponering för xylen i en fall-kontrollstudie i kohorten (206 fall och 329 referenter, OR 3,1, 95% KI 1,3-7,5). Exponeringsuppskattningen baserades på arbetsbeskrivningar bedömda av yrkeshygieniker. Blandexponeringar var vanliga (87).

### *Djurdata*

Flera studier uppger att xylen har fostertoxiska effekter (minskad fostervikt, försenad skelettbildning, ökad postimplantationsförlust) vid inhalationsexponering på djur (34, 39, 63, 78, 90, 91, 92, 93). Ökad frekvens av skelettanomalier (ökad incidens av extra revben och "fused sternbrae") har rapporterats men inga säkra belägg för att xylen orsakar missbildningar. Flera av studierna är svårbedömda pga. oklara och ofullständiga uppgifter om maternell toxicitet och exponeringsförhållanden.

Hass och medarbetare har studerat den postnatala utvecklingen efter exponering av råttor för 200 ppm teknisk xylen (ej specificerad) (34) och 500 ppm teknisk xylen (19% *o*-, 45% *m*-, 20% *p*-xylen och 15% etylbensen) (35, 36) 6 tim/dag, dag 4-20, respektive dag 7-20 av dräktigheten, med neuromotoriska test och minnes- och inlärningstest. Dag 21 av dräktigheten observerades hos fostren, vid 200 ppm exponering, högre frekvens av försenad benbildning (69%), fr.a. av os maxillaris, jämfört med kontrollgruppen (9%) (34). Efter exponering för 200 ppm utfördes dag 22-24 efter födseln ett neuromotoriskt prestationstest (Rotarod) där man mäter hur lång tid avkomman kan hålla sig kvar på en snurrande stav. Bland honorna sågs signifikant minskad tid dag 22 och 23 samt hos hanarna dag 23. Det fanns inga tecken på maternell toxicitet (34). I den uppföljande studien exponerades råttorna för 500 ppm och antalet test utökades. 15 exponerade och 13 oexponerade kullar undersöktes. Inga tecken på maternell toxicitet observerades (foderintag, viktökning, dräktighetslängd, kullstorlek och avkommans könsfördelning). Hos avkomman till exponerade mödrar sågs en försenad utveckling av "air righting reflex" och dag 28 efter födseln uppmättes signifikant lägre absolut hjärnvikt. Icke signifikant trend till försämrad prestation i "Rotarod"-test observerades dag 24-

26. Vid 12-14 veckors ålder testades avkomman i "Morris water maze" som är ett test på inlärnings- och minnesfunktioner och som går ut på att hitta en icke sedd undervattensplattform (1 cm under vattenytan) i en rund bassäng. Ett signifikant sämre resultat observerades bland honor i den exponerade gruppen jämfört med kontrollgruppen. Generellt sett var effekterna mer uttalade hos honorna (36). Honorna testades vidare vid 28 och 55 veckors ålder och visade även då försämrade resultat i "Morris water maze". Dock inte signifikant försämrat vid 55 veckors ålder (35).

Dräktiga råttor exponerades för teknisk xylen (15% etylbensen, 21% *o*-, 44% *m*- och 19% *p*-xylen), etylbensen, *o*-, *m*-, eller *p*-xylen (0, 100, 500, 1000 eller 2000 ppm), 6 timmar/dag, dag 6-20 av dräktigheten. Exponering för lösningsmedlen vid 1000 och 2000 ppm gav minskad viktökning hos mödrarna. Korrigerad viktökning (vikt minus vikten av uterus med foster) och födointag var minskad för etylbensen, *o*-, *m*- och *p*-xylen vid 1000 och 2000 ppm och för teknisk xylen vid 2000 ppm. Minskad fostervikt dag 21 av dräktigheten, sågs vid exponering för teknisk xylen, etylbensen, *o*-, *m*- och *p*-xylen i de två högsta dosgrupperna och för *o*-xylen och teknisk xylen även vid exponering för 500 ppm. Inga tecken på teratogena effekter sågs vid någon exponering (81).

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

De viktigaste studierna över xylen effekter sammanfattas i tabell 1 (humandata) och tabell 2 (djurdata).

Vid inhalationsexponering för xylen ses ett dos-effektsamband för irritation hos människa. Fyra av sex försökspersoner rapporterade ögonirritation vid exponering för 460 eller 690 ppm (2000 eller 3000 mg/m<sup>3</sup>) xylen i 15 minuter. Hos en försöksperson observerades ögonirritation vid 230 ppm (1000 mg/m<sup>3</sup>) (7). Vid exponering för 200 ppm xylen (ej definierad) under 3-5 min upplevde mer än hälften av de tio försökspersonerna irritation i ögon, näsa och hals (66). Ingen ögonirritation observerades vid 110 ppm (478 mg/m<sup>3</sup>) (7). Ingen irritation i ögon, näsa och hals rapporterades efter exponering av 16 män för 70 ppm (304 mg/m<sup>3</sup>) *p*-xylen i 4 timmar (1). Signifikant ökning av självskattade irritationsbesvär i ögon och näsa har rapporterats vid exponering av 56 försökspersoner för 50 ppm *m*-xylen under 2 timmar (23). Besvärsskattningen låg i området "knappast" till "något" på skattningsskalan.

RD<sub>50</sub>, dvs. den koncentration som minskar andningsfrekvensen till 50%, har rapporterats vara 1360 ppm (5900 mg/m<sup>3</sup>) för *m*-xylen hos möss (49). RD<sub>50</sub> är ett mått på sensorisk irritation i andningsvägarna. De av ACGIHs gränsvärden som baserats på irritation motsvarar i genomsnitt 3% av RD<sub>50</sub>-värdet. Detta motsvarar 40 ppm för *m*-xylen.

Även för akuta CNS-effekter ses ett dos-effektsamband hos människa. Flera studier där försökspersoner exponerades för 90-100 ppm (392- 470 mg/m<sup>3</sup>) xylen (15, 82, 83) visar på akuta CNS-effekter (förlängd reaktionstid, balans, koordinationsförmåga). Inhalation av 70 ppm (304 mg/m<sup>3</sup>) xylen i exponeringskammare under 4 timmar påverkade inte den psykofysiologiska funktionen (1). I

studien av Ernstgård *et al.* (23) rapporteras marginellt (men statistiskt signifikant) ökade CNS-besvär (huvudvärk, trötthetskänsla, illamående, yrsel och berusningskänsla) vid 50 ppm *m*-xylen. Symptomen var lindriga och låg i området "knapast" på skattningsskalan.

I två epidemiologiska studier (9, 89) rapporterades symptom från CNS (illamående, ångest, glömska, försämrad koncentration) och irritationseffekter (ögon, näsa, hals) vid genomsnittliga lösningsmedelshalter på 14 respektive 4 ppm (geometriska medelvärden). De genomsnittliga exponeringsnivåerna var låga i de två studierna men nivåer upp mot 175 ppm (8-timmars tidsvägt medelvärde) förekom. De båda studierna är svårbedömda pga. brister i studiernas design, bl.a. frågeformulärets utformning och att endast ett fåtal symptom uppvisar förväntade dos-responssamband.

Långvarig och/eller höggradig exponering för lösningsmedelsblandningar där xylen ingår kan leda till kronisk toxisk encefalopati hos människa, men dos-responssambandet är dåligt känt.

I djurförsök har effekter på CNS, som bedömts som irreversibla, visats efter exponering för 100 ppm *m*-xylen och 160 ppm xylen (18% *o*-, 70% *m*-, 12% *p*-xylen, <3% etylbensen, <0,1% toluen) i 4 veckor respektive 4 månader (32, 79).

I en studie med xylenexponerade personer har ett signifikant samband med spontana aborter efter xylenexponering observerats. Dock hade endast två fall ren xylenexponering (87). Xylen har hos råttor visats orsaka reproduktionstoxiska effekter. Avkomman till råttor som inhalationsexponerats för teknisk xylen (200 och 500 ppm) under dräktigheten, visade påverkan på nervsystemets utveckling, dag 22 till 28 efter födseln, med olika neuromotoriska, minnes- och inlärningstest. Vid den högre dosen (ej testat vid den lägre dosen) kvarstod påvisbara effekter även i vuxen ålder, mest uttalad hos honorna (34-36). Minskad fostervikt sågs vid exponering för 500 ppm *o*-xylen eller teknisk xylen (81).

Xylen är ototoxiskt hos råttor vid ca 800 ppm (3480 mg/m<sup>3</sup>) (70). Det finns inga studier av ototoxicitet på människa vid ren xylenexponering.

## Slutsatser

De kritiska effekterna vid yrkesmässig exponering för xylen bedöms vara irritation och akut CNS-påverkan. I en experimentell studie rapporteras ökade irritations- och CNS-besvär vid exponering för 50 ppm *m*-xylen. Mer uttalad irritation i ögon, näsa och hals har rapporterats vid kortvarig exponering för 200 ppm. I andra experimentella humanstudier har det visats att exponering för 90 ppm xylen ger försämrad prestation vid neuropsykologiska tester. Exponering för 70 ppm påverkade inte prestationen vid liknande test.

Kronisk toxisk encefalopati (minnessvårigheter, koncentrationssvårigheter, depression och trötthet) kan uppkomma vid långvarig och/eller höggradig exponering för xylen i blandning med andra lösningsmedel. Dos-responssambanden är dock dåligt kända. I djurförsök har effekter på CNS som bedömts som bestående visats vid exponering för 100 ppm *m*-xylen och 160 ppm teknisk xylen. Två oberoende djurstudier stödjer alltså slutsatsen att kronisk CNS-

påverkan uppkommer vid 100-200 ppm. Det är dock oklart om dessa djurdata kan översättas till kroniskt neurotoxiska effekter på människa.

Påverkan på nervsystemets utveckling har påvisats hos avkomman till råttor som exponerats för 200 ppm teknisk xylen under dräktigheten.

Hudkontakt med flytande xylen orsakar erytem samt brännande och stickande känsla. Upprepad hudkontakt medför avfettning och hudirritation. Hudexponering för xylen som vätska kan resultera i signifikant systemisk exponering.

**Tabell 1.** Dos-effekt samband i humanstudier vid försök i kammare eller yrkesmässig exponering.

Exponeringsnivå för xylen ppm (mg/m <sup>3</sup> )	Antal och exponeringstid	Exponering	Effekter	Ref.
4 (17) GM max 103 (448) TM	233 (122 män och 111 kvinnor), yrkesmässig exp.	Blandning av xylen och toluen	Subjektiva symptom relaterade till CNS och irritation i ögon, näsa och hals.	9
14 (60) GM 21 (90) AM max 175 (760) TM	175 (107 män och 68 kvinnor), yrkesmässig exp., medel 7 år	Summan av alla tre xylen isomererna var >70% av exp.	Subjektiva symptom relaterade till CNS och irritation i ögon, näsa och hals.	89
50 (218)	56 (28 män och 28 kvinnor), 2 tim	<i>m</i> -xylen	Ökad skattning av besvär relaterade till CNS och irritation i ögon, näsa och hals.	23
70 (304)	16 män, 4 tim	<i>p</i> -xylen	Ingen försämrad prestation i psykologiska test. Ingen irritation i ögon, näsa eller hals.	1
90 (392)	8 män, 6 dagar	<i>m</i> -xylen	CNS-effekter (förlängd reaktionstid, balans, koordination).	83
100 (434) TM	6 män, 6 tim/dag i 2 v	<i>m</i> -xylen	CNS-effekter (förlängd reaktionstid).	82
100 (434)	10 män, 4 tim	Ej definierad troligen ren xylen	CNS-effekter (förlängd reaktionstid).	15
110 (478)	6 försökepers., 15 min	Blandning: 20% etylbensen	Ingen ögonirritation.	7
200 (870)	10 försökepers., 3-5 min	Ej definierad troligen ren xylen	Irritation i ögonen, näsan och halsen hos mer än hälften av försökspersonerna.	66
460 (2000)	15 min	Blandning: 20% etylbensen	Ögonirritation.	7

GM = Geometriskt medelvärde

AM = Aritmetiskt medelvärde

TM = Tidsvägt medelvärde

**Tabell 2.** Dos-effektsamband i djurstudier.

Exponeringsnivå för xylen ppm (mg/m <sup>3</sup> )	Art	Exponering och exponeringstid	Effekt	Ref.
100 (435)	Råtta	<i>m</i> -xylen, 6 tim/dag, 5 dag/v i 4 vecor	Beteendeförändringar i olika test utförda 39 till 54 dagar efter exponeringen.	32
160 (700)	Ökenråtta	xylen (18% <i>o</i> -, 70% <i>m</i> -, 12% <i>p</i> -xylene, <3% etylbensen, <0,1% toluen), kontinuerligt i 4 månader	Ökning av gliacellsmarkörer och DNA i vissa delar av hjärnan.	79
200 (870)	Råtta	Teknisk xylen (ej spec), 6 tim/dag, dag 4-20 av dräktigheten	Försämrat resultat i inlärnings- och minnestest och försenad benbildning hos avkomman.	34
450 (1960)	Råtta	<i>p</i> -xylen, 6 tim/dag, 6 dag/v i 13 v	Inga hörselskador.	26
500 (2175)	Råtta	<i>o</i> -xylen eller teknisk xylen (15% etylbensen, 21% <i>o</i> -, 44% <i>m</i> - och 19% <i>p</i> -xylen), 6 tim/dag, dag 6-20 av dräktigheten	Minskad fostervikt dag 21 av dräktigheten.	81
500 (2175)	Råtta	Teknisk xylen (ej spec), 6 tim/dag, dag 7-20 av dräktigheten	Försämrat resultat hos avkomman i neuromotoriska, minnes- och inläringstest som kvarstod upp i vuxen ålder, mest uttalad hos honorna.	35, 36
800 (3480)	Råtta	Xylenblandning (10% <i>p</i> -, 80% <i>m</i> -, 10% <i>o</i> -), 6 veckor	Hörselskador.	70
1360 (5900)	Mus	<i>m</i> -Xylen	RD <sub>50</sub>	62
4300-6000 (18700-26100)	Råtta och mus	Alla tre isomererna, 6 tim	LC <sub>50</sub>	42

## Referenser

1. Anshelm Olson B, Gamberale F, Iregren A. Coexposure to toluene and *p*-xylene in man: central nervous functions. *Br J Ind Med* 1985;42:117-122.
2. Anttila A, Pukkala E, Riala R, Sallmen M, Hemminki K. Cancer incidence among Finnish workers exposed to aromatic hydrocarbons. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:187-193.
3. Aschan G, Bunnfors D, Hyden B, Larsby B, Ödkvist LM, Tham R. Xylene exposure. *Acta Otolaryngol* 1977;84:370-376.
4. Axelsson G, Lutz C, Rylander R. Exposure to solvents and outcome of pregnancy in university laboratory employees. *Br J Ind Med* 1984;41:305-312.

5. Bakinson MA, Jones RD. Gassings due to methylene chloride, xylene, toluene, and styrene reported to Her Majesty's Factory Inspectorate 1961-80. *Br J Ind Med* 1985;42:184-190.
6. Campbell L, Wilson HK, Samuel AM, Gompertz D. Interaction of m-xylene and aspirin metabolism in man. *Br J Ind Med* 1988;45:127-132.
7. Carpenter CP, Kinkead ER, Geary DL, Sullivan LJ, King JM. Petroleum hydrocarbon toxicity studies. V. Animal and human response to vapors of mixed xylenes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;33:543-558.
8. Chen ML, Chen SH, Guo BR, Mao IF. Relationship between environmental exposure to toluene, xylene and ethylbenzene and the expired breath concentrations for gasoline service workers. *J Environ Monit* 2002;4:562-566.
9. Chen Z, Liu S-J, Cai S-X, Yao Y-M, Yin H, Ukai H, Uchida Y, Nakatsuka H, Watanabe T, Ikeda M. Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. II. Effects. *Occup Environ Med* 1994;51:47-49.
10. Creasey NH, Allenby AC, Schock C. Mechanism of action of accelerants. The effect of cutaneously-applied penetration accelerants on the skin circulation of the rat. *Br J Dermatol* 1971;85:368-380.
11. Crofton KM, Lassiter TL, Rebert CS. Solvent-induced ototoxicity in rats: an atypical selective mid-frequency hearing deficit. *Hear Res* 1994;80:25-30.
12. Donner M, Mäki-Paakkanen H, Norppa M, Sorsa H, Vainio H. Genetic toxicology of xylenes. *Mutat Res* 1980;74:171-172.
13. Dossing M, Arlien-Soborg P, Milling Petersen L, Ranek L. Liver damage associated with occupational exposure to organic solvents in house painters. *Eur J Clin Invest* 1983;13:151-157.
14. Dowty BJ, Laseter JL, Storer J. The transplacental migration and accumulation in blood of volatile organic constituents. *Pediatr Res* 1976;10:696-701.
15. Dudek B, Gralewicz K, Jakubowski M, Kostrzewski P, Sokal J. Neurobehavioral effects of experimental exposure to toluene, xylene and their mixture. *Pol J Occup Med* 1990;3:109-116.
16. ECETOC. Strategy for skin notation. *ECETOC Document* 1993;31:1-9.
17. Edling C. Interaction between drugs and solvents as a cause of fatty change in the liver? *Br J Ind Med* 1982;39:198-199.
18. Elovaara E, Engström K, Vainio H. Metabolism and disposition of simultaneously inhaled m-xylene and ethylbenzene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;75:466-478.
19. Engström J, Bjurström R. Exposure to xylene and ethylbenzene. II. Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health* 1978;4:195-203.
20. Engström J, Riihimäki V. Distribution of m-xylene to subcutaneous adipose tissue in short-term experimental human exposure. *Scand J Work Environ Health* 1979;5:126-134.
21. Engström K, Husman K, Riihimäki V. Percutaneous absorption of m-xylene in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1977;39:181-189.
22. Engström K, Riihimäki V, Laine A. Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1984;54:355-363.
23. Ernstgård L, Gullstrand E, Löf A, Johanson G. Are women more sensitive than men to 2-propanol and m-xylene vapours? *Occup Environ Med* 2002;59:759-767.
24. Ernstgård L, Sjögren B, Warholm M, Johanson G. Sex differences in the toxicokinetics of inhaled solvent vapors in humans 1. m-Xylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;193:147-157.
25. Fishbein A, Ross RR, Lerman Y. Industrial solvents and the liver. *Lancet* 1983;1:129.
26. Gagnaire F, Marignac B, Langlais C, Bonnet P. Ototoxicity in rats exposed to ortho-, meta- and para-xylene vapours for 13 weeks. *Pharmacol Toxicol* 2001;89:6-14.



27. Gerin M, Siemiatycki J, Desy M, Krewski D. Associations between several sites of cancer and occupational exposure to benzene, toluene, xylene, and styrene: results of a case-control study in Montreal. *Am J Ind Med* 1998;34:144-156.
28. Gerner-Smidt P, Friedrich U. The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the SCE technique. *Mutat Res* 1978;58:313-316.
29. Ghantous H, Danielsson BR. Placental transfer and distribution of toluene, xylene and benzene, and their metabolites during gestation in mice. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1986;7:98-105.
30. Ghantous H, Dencker L, Gabrielsson J, Danielsson BR, Bergman K. Accumulation and turnover of metabolites of toluene and xylene in nasal mucosa and olfactory bulb in the mouse. *Pharmacol Toxicol* 1990;66:87-92.
31. Goldberg MS, Parent ME, Siemiatycki J, Desy M, Nadon L, Richardson L, Lakhani R, Latreille B, Valois MF. A case-control study of the relationship between the risk of colon cancer in men and exposures to occupational agents. *Am J Ind Med* 2001;39:531-546.
32. Gralewicz S, Wiaderna D. Behavioral effects following subacute inhalation exposure to m-xylene or trimethylbenzene in the rat: a comparative study. *Neurotoxicology* 2001;22:79-89.
33. Gunasekar PG, Rogers JV, Kabbur MB, Garrett CM, Brinkley WW, McDougal JN. Molecular and histological responses in rat skin exposed to m-xylene. *J Biochem Mol Toxicol* 2003;17:92-94.
34. Hass U, Jakobsen BM. Prenatal toxicity of xylene inhalation in the rat: a teratogenicity and postnatal study. *Pharmacol Toxicol* 1993;73:20-23.
35. Hass U, Lund SP, Simonsen L. Long-lasting neurobehavioral effects of prenatal exposure to xylene in rats. *Neurotoxicology* 1997;18:547-551.
36. Hass U, Lund SP, Simonsen L, Fries AS. Effects of prenatal exposure to xylene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1995;17:341-349.
37. Hollingsworth RL, McCollister DD, Oyen F, Rowe VK, Wolf MA. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene; experiments on laboratory animals. *AMA Arch Ind Health* 1956;14:387-398.
38. Huang M-Y, Jin C, Liu Y-T, Li B-H, Qu Q-S, Uchida Y, Inoue O, Nakatsuka H, Watanabe T, Ikeda M. Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. I. Metabolism. *Occup Environ Med* 1994;51:42-46.
39. Hudak A, Ungvary G. Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. *Toxicology* 1978;11:55-63.
40. Huff JE, Eastin W, Roycroft J, Eustis SL, Haseman JK. Carcinogenesis studies of benzene, methyl benzene, and dimethyl benzenes. *Ann N Y Acad Sci* 1988;534:427-440.
41. IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 71, part three. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999;71:1189-1208.
42. IPCS. (International Programme on Chemical Safety). Xylenes. *Environmental Health Criteria 190*. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organisation 1997.
43. Jacobs G, Martens M, Mosselmans G. Proposal of limit concentrations for skin irritation within the context of a new EEC directive on the classification and labeling of preparations. *Regul Toxicol Pharmacol* 1987;7:370-378.
44. Jacobson GA, McLean S. Biological monitoring of low level occupational xylene exposure and role of recent exposure. *Ann Occup Health* 2003;47:331-336.
45. Kaubisch N, Daly JW, Jerina DM. Arene oxides as intermediates in the oxidative metabolism of aromatic compounds. Isomerization of methyl-substituted arene oxides. *Biochemistry* 1972;11:3080-3088.

46. Kennah HE 2nd, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS. An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fundam Appl Toxicol* 1989;12:258-268.
47. Kezic S, Janmaat A, Kruse J, Monster AC, Verberk MM. Percutaneous absorption of m-xylene vapour in volunteers during pre-steady and steady state. *Toxicol Lett* 2004;153:273-282.
48. Klaucke DN, Johansen M, Vogt RL. An outbreak of xylene intoxication in a hospital. *Am J Ind Med* 1982;3:173-178.
49. Korsak Z, Swiercz R, Jedrychowski R. Effects of acute combined exposure to N-butyl alcohol and M-xylene. *Pol J Occup Med Environ Health* 1993;6:35-41.
50. Kriteriegruppen för Hygieniska gränsvärden. Xylen. *Underlag för hygieniska gränsvärden. Arbete och hälsa* 1981;19:41-45. Arbetskyddsverket, Solna.
51. Kurppa K, Husman K. Car painters' exposure to a mixture of organic solvents. Serum activities of liver enzymes. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:137-140.
52. Larsen F, Leira HL. Organic brain syndrome and long-term exposure to toluene: a clinical, psychiatric study of vocationally active printing workers. *J Occup Med* 1988;30:875-878.
53. Lauwerys R, Buchet JP. Biological monitoring of exposure to benzene, toluene and xylene. *IARC Sci Publ* 1988:205-222.
54. Lauwerys RR, Dath T, Lachapelle JM, Buchet JP, Roels H. The influence of two barrier creams on the percutaneous absorption of m-xylene in man. *J Occup Med* 1978;20:17-20.
55. Liscic RM, Skender L, Jakic-Razumovic J, Simic D, Milkovic-Kraus S. Event-related potentials in medical workers with long-term exposure to xylene. *Coll Antropol* 2001;25:357-362.
56. Loizou GD, Jones K, Akrill P, Dyne D, Cocker J. Estimation of the dermal absorption of m-xylene vapor in humans using breath sampling and physiologically based pharmacokinetic analysis. *Toxicol Sci* 1999;48:170-179.
57. Lundberg I, Håkansson M. Normal serum activities of liver enzymes in Swedish paint industry workers with heavy exposure to organic solvents. *Br J Ind Med* 1985;42:596-600.
58. Lundberg I, Nise G, Hedenborg G, Högborg M, Vesterberg O. Liver function tests and urinary albumin in house painters with previous heavy exposure to organic solvents. *Occup Environ Med* 1994;51:347-353.
59. Lundqvist G, Flodin U, Axelson O. A case-control study of fatty liver disease and organic solvent exposure. *Am J Ind Med* 1999;35:132-136.
60. Maltoni C, Conti B, Cotti G, Belpoggi F. Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: current results and ongoing research. *Am J Ind Med* 1985;7:415-446.
61. Mikkelsen S, Jørgensen M, Browne E, Gyldensted C. Mixed solvent exposure and organic brain damage. A study of painters. *Acta Neurol Scand* 1988;78, Suppl 118:1-143.
62. Miller MJ, Edwards JW. Possible preferential metabolism of xylene isomers following occupational exposure to mixed xylenes. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:89-97.
63. Mirkova E, Zaikov C, Antov G, Mikhailova A, Khinkova L, Benchev I. Prenatal toxicity of xylene. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1983;27:337-343.
64. Mohtashamipur E, Norpoth K, Woelke U, Huber P. Effects of ethylbenzene, toluene, and xylene on the induction of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice. *Arch Toxicol* 1985;58:106-109.
65. Nawrot PS, Albro PW, Staples RE. Distribution and excretion of <sup>14</sup>C-m-xylene in pregnant mice. *Teratology* 1980;21:58A. (Abstract)
66. Nelson KW, Ege JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L. Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 1943;25:282-285.

67. Nylen P, Hagman M. Function of the auditory and visual systems, and of peripheral nerve, in rats after long-term combined exposure to n-hexane and methylated benzene derivatives. II. Xylene. *Pharmacol Toxicol* 1994;74:124-129.
68. Ogata M, Yamazaki Y, Sugihara R, Shimada Y, Meguro T. Quantitation of urinary o-xylene metabolites of rats and human beings by high performance liquid chromatography. *Int Arch Occup Environ Health* 1980;46:127-139.
69. Orbaek P, Risberg J, Rosen I, Haeger-Aronsen B, Hagstadius S, Hjortsberg U, Regnell G, Rehnstrom S, Svensson K, Welinder H. Effects of long-term exposure to solvents in the paint industry. A cross-sectional epidemiologic study with clinical and laboratory methods. *Scand J Work Environ Health* 1985;11, Suppl 2:1-28.
70. Pryor GT, Rebert CS, Howd RA. Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *J Appl Toxicol* 1987;7:55-61.
71. Riihimäki V. Conjugation and urinary excretion of toluene and m-xylene metabolites in a man. *Scand J Work Environ Health* 1979;5:135-142.
72. Riihimäki V. Percutaneous absorption of m-xylene from a mixture of m-xylene and isobutyl alcohol in man. *Scand J Work Environ Health* 1979;5:143-150.
73. Riihimäki V, Hänninen O. Xylenes. In: Snyder R, ed. *Hydrocarbons. Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents*. 2nd ed. Elsevier, 1987:64-84.
74. Riihimäki V, Pfäffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health* 1978;4:73-85.
75. Riihimäki V, Pfäffli P, Savolainen K, Pekari K. Kinetics of m-xylene in man - General features of absorption, distribution, biotransformation and excretion in repetitive inhalation exposure. *Scand J Work Environ Health* 1979;5:217-231.
76. Riihimäki V, Savolainen K. Human exposure to m-xylene. Kinetics and acute effects on the central nervous system. *Ann Occup Hyg* 1980;23:411-422.
77. Rodvall Y, Ahlbom A, Spannare B, Nise G. Glioma and occupational exposure in Sweden, a case-control study. *Occup Environ Med* 1996;53:526-537.
78. Rosen MB, Crofton KM, Chernoff N. Postnatal evaluation of prenatal exposure to p-xylene in the rat. *Toxicol Lett* 1986;34:223-229.
79. Rosengren LE, Kjellstrand P, Aurell A, Haglid KG. Irreversible effects of xylene on the brain after long term exposure: a quantitative study of DNA and the glial cell marker proteins S-100 and GFA. *Neurotoxicology* 1986;7:121-35.
80. Roy DR. Histology and pathology laboratories. Chemical hazard prevention and medical/health surveillance. *AAOHN J* 1999;47:199-205.
81. Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G, Bonnet P. Developmental toxicities of ethylbenzene, ortho-, meta-, para-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. *Food Chem Toxicol* 2003;41:415-429.
82. Savolainen K, Riihimäki V, Linnoila M. Effects of short-term xylene exposure on psychophysiological functions in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;44:201-211.
83. Savolainen K, Riihimäki V, Seppalainen AM, Linnoila M. Effects of short-term m-xylene exposure and physical exercise on the central nervous system. *Int Arch Occup Environ Health* 1980;45:105-121.
84. Sedivec V, Flek J. The absorption, metabolism, and excretion of xylenes in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1976;37:205-217.
85. Sotaniemi EA, Sutinen S, Arranto AJ, Pelkonen RO. Liver injury in subjects occupationally exposed to chemicals in low doses. *Acta Med Scand* 1982;212:207-215.
86. Takeuchi A, Kawai T, Zhang ZW, Miyama Y, Sakamoto K, Higashikawa K, Ikeda M. Toluene, xylenes and xylene isomers in urine as biological indicators of low-level exposure to each solvent; a comparative study. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:387-393.
87. Taskinen H, Kyyronen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm ML. Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med* 1994;36:311-319.

88. Tham R, Bunnfors I, Eriksson B, Larsby B, Lindgren S, Odkvist LM. Vestibulo-ocular disturbances in rats exposed to organic solvents. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984;54:58-63.
89. Uchida Y, Nakatsuka H, Ukai H, Watanabe T, Liu YT, Huang MY, Wang YL, Zhu FZ, Yin H, Ikeda M. Symptoms and signs in workers exposed predominantly to xylenes. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:597-605.
90. Ungvary G. The possible contribution of industrial chemicals (organic solvents) to the incidence of congenital defects caused by teratogenic drugs and consumer goods – an experimental study. *Prog Clin Biol Res* 1985;163B:295-300.
91. Ungvary G, Tatrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol Suppl* 1985;8:425-430.
92. Ungvary G, Tatrai E, Hudak A, Barcza G, Lorincz M. Studies on the embryotoxic effects of ortho-, meta- and para-xylene. *Toxicology* 1980;18:61-74.
93. Ungvary G, Varga B, Horvath E, Tatrai E, Folly G. Study on the role of maternal sex steroid production and metabolism in the embryotoxicity of para-xylene. *Toxicology* 1981;19:263-268.
94. Wallén M, Holm S, Byfält Nordqvist M. Coexposure to toluene and p-xylene in man: uptake and elimination. *Br J Ind Med* 1985;42:111-116.
95. van Doorn R, Bos RP, Brouns RM, Leijdekkers CM, Henderson PT. Effect of toluene and xylenes on liver glutathione and their urinary excretion as mercapturic acids in the rat. *Arch Toxicol* 1980;43:293-304.
96. van Doorn R, Leijdekkers C-M, Bos RP, Brouns RME, Henderson PT. Alcohol and sulphate intermediates in the metabolism of toluene and xylenes to mercapturic acids. *J Appl Toxicol* 1981;1:236-242.
97. Weiss RR, Mowad C. Contact urticaria from xylene. *Am J Contact Dermat* 1998;9:125-127.
98. Åstrand I, Engström J, Övrum P. Exposure to xylene and ethylbenzene. I. Uptake, distribution and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 1978;4:185-194.

## Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 26. Arbete och Hälsa 2005:16:1-78. 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 2004 – september 2005.

Nyckelord: Aluminiumtrifluorid, Ammoniumfluorid, Fluorväte, Hygieniskt gränsvärde, Kalciumfluorid, Kaliumfluorid, Natriumfluorid, Oorganiskt bly, Riskvärdering, Toxikologi, Vetenskapligt underlag, Xylener.

## Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 26. Arbete och Hälsa 2005:16:1-78. 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, 2004 through September, 2005.

Key Words: Aluminum trifluoride, Ammonium fluoride, Calcium fluoride, Hydrogen fluoride, Inorganic lead, Occupational exposure limit (OEL), Potassium fluoride, Risk assessment, Scientific basis, Sodium fluoride, Toxicology, Xylenes.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXVI" is published in Arbete och Hälsa 2005:17.

**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)
Aluminiumtrifluorid	2004-09-15	2005:16	(26)
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19	(1)
Ammoniak	1987-04-28	1987:38	(8)
Ammoniumfluorid	2004-09-15	2005:16	(26)
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)
Antrakinon	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)
reviderat	2004-12-08	2005:16	(26)
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)

$\gamma$ -Butyrolakton	2004-06-02	2004:16	(25)
Cyanamid	1998-09-30	1999:25	(20)
Cyanoakrylater	1997-03-05	1997:24	(18)
Cyanväte	2001-02-07	2001:19	(22)
Cykloalkaner, C5-C15	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)
4,4'-diamino-3-3'-diklorofenylmetan	2004-02-04	2004:16	(25)
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-Diethylaminoetanol	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietylglykol	1992-09-16	1993:36	(14)
Dietylglykoletyleter + acetat	1996-12-11	1997:24	(18)
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24	(17)
Dietylglykolmonobutyleter	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietylentriamin	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)
Dipropylenglykol	1993-05-26	1993:36	(14)
Dipropylenglykolmonometyleter	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)
Fluorider	2004-09-15	2005:16	(26)
Fluorväte	1984-04-25	1984:13	(5)
reviderat	2004-09-15	2005:16	(26)
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)
Kalciumfluorid	2004-09-15	2005:16	(26)
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)
Kaliumfluorid	2004-09-15	2005:16	(26)
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)
reviderat	2003-10-22	2004:16	(25)
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'-Metylenbis(2-kloroanilin) (MOCA)	2004-02-04	2004:16	(25)
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)
Metylisoomylketon	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)
Monometylhidrazin	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)
Natriumfluorid	2004-09-15	2005:16	(26)
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)
Nikotin	2004-06-02	2004:16	(25)
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)
reviderat	2003-12-03	2004:16	(25)
Syntetiska organiska och oorganiska fibrer	1990-05-30	1991:7	(11)
Talk, damm	1991-06-12	1992:2	(12)
Tenn med oorganiska föreningar	2003-10-22	2004:16	(25)
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)
Vinyltoluen	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)
reviderat	2005-09-14	2005:16	(26)
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 2005