

NR 2006:9

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 27

*Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden  
Ed. Johan Montelius*

ARBETE OCH HÄLSA |

ISBN 13: 978-91-7045-811-8

ISBN 10: 91-7045-811-1

VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISSN 0346-7821



*Arbetslivsinstitutet*

## **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 2006  
Arbetslivsinstitutet,  
113 91 Stockholm

ISBN 13: 978-91-7045-811-8  
ISBN 10: 91-7045-811-1  
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. Arblin, Chemical abstracts, Cheminfo, Medline (Pubmed), Nioshtic, RTECS, Toxline. Därutöver används information i befintliga kriteriedokument från t.ex. WHO, EU, US NIOSH, den Nederländska expertkommittén samt den Nordiska Expertgruppen. I några fall tar Kriteriegruppen fram egna kriteriedokument, ofta i samarbete med US NIOSH eller den Nederländska expertkommittén.

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

Detta är den 27:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden oktober 2005 till och med november 2006. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 89).

Johan Högberg  
Ordförande

Johan Montelius  
Sekreterare

## Kriteriegruppen har följande sammansättning (november 2006)

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
Bengt Sjögren		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Claes Thyrsson		Grafiska Fackförbundet
Kjell Torén		Arbets- och miljömedicin, Göteborg
Marianne Walding	Observatör	Arbetsmiljöverket
Margareta Warholm	Observatör	Arbetsmiljöverket
Olof Vesterberg		Arbetslivsinstitutet

# Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
Ammoniak <sup>1</sup>	1
Penicilliner <sup>2</sup>	16
n-Hexanal <sup>3</sup>	31
Dikväveoxid (Lustgas) <sup>4</sup>	41
Lacknafta <sup>5</sup>	56
Sammanfattning	88
Summary	88
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	89

---

<sup>1</sup> Utkast av Birgitta Lindell, Enheten för Arbetshälsa, Arbetslivsinstitutet.

<sup>2</sup> Utkast av Johan Montelius, Enheten för Arbetshälsa, Arbetslivsinstitutet.

<sup>3</sup> Utkast av Johan Högberg, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet; Arbetslivsinstitutet

<sup>4</sup> Utkast av Christer Edling, Professor i Yrkesmedicin.

<sup>5</sup> Utkast av Birgitta Lindell, Enheten för Arbetshälsa, Arbetslivsinstitutet.



# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Ammoniak

### 2005-10-24

Underlaget baserar sig huvudsakligen på ett kriteriedokument framtaget av den Nordiska Expertgruppen (28).

### Kemisk-fysikaliska data

CAS nr	7664-41-7
Formel	NH <sub>3</sub>
Molvikt	17,03
Smältpunkt	77,7 °C
Kokpunkt	-33,4 °C
Ångtryck (20 °C)	857 kPa
(28% vattenlösning)	59 kPa
Vattenlöslighet (20 °C)	529 g/l
Omräkningsfaktorer (25 °C)	1 mg/m <sup>3</sup> = 1,4 ppm; 1 ppm = 0,7 mg/m <sup>3</sup>
PK <sub>a</sub> (37 °C)	9,15

Ammoniak är vid rumstemperatur en färglös gas med genomträngande lukt. Lukttröskeln har angivits till 5-6 ppm (28). Ammoniakgas kan kondenseras genom kylning och högt tryck och förvaras och transporteras som flytande ammoniak (vattenfri ammoniak) (23). Ammoniak löser sig mycket bra i vatten och förekommer också ofta som vattenlösning, vanligen 28-30%-ig lösning. Lösningar som är mer koncentrerade än 25-30% avger lätt gasformig ammoniak vid normala temperaturer. I vatten ger ammoniak ammoniumhydroxid och vattenlösningen är basisk (28, 29, 33).

I Sverige förekommer ammoniak industriellt huvudsakligen som intermediär i olika processer. Ammoniak används också t.ex. för framställning av handelsgödsel, som pH-reglerande ämne, som flussmedel, i tvätt-/rengöringsmedel, vid ytbehandling, som kylmedium och i färger och lacker (28, 29). I viss utsträckning säljs och används flytande ammoniak (vattenfri ammoniak) som gödselmedel i Sverige (37). Exponering för ammoniak kan vidare ske i samband med djurhållning och ammoniak ingår i kvävet kretslopp i naturen (28).

## Upptag, biotransformation, utsöndring

Ammoniak förekommer naturligt i kroppen. Det bildas och används vid protein-metabolism och finns normalt i alla vävnader (24, 28). Nästan all ammoniak som bildas i tarmen bl.a. från föda, tas upp därifrån. Halten av ammoniak i arteriellt blod hos friska personer ligger normalt omkring  $45 \mu\text{mol/l}$ , men vid fysisk ansträngning producerar muskulaturen ammoniak och blodhalten kan då öka. Även vid påverkan på lever- och njurfunktion kan förhöjda ammoniaknivåer förekomma. Under normala fysiologiska förhållanden föreligger >98% som ammoniumjoner (14, 16, 28, 29).

Yrkesmässig exponering för ammoniak sker huvudsakligen genom inhalation (28). Ammoniak är hygroskopiskt och upptaget sker vanligen i övre luftvägarna. Vid hög luftfuktighet och aerosolbildning kan dock upptaget ske längre ner i lungorna (28). Försök på frivilliga försökspersoner visade att retentionen vid exponering för 56-500 ppm ammoniak under upp till 2 minuter var ca 92% och inte påverkades av exponeringsnivån (25). Vid exponering för 500 ppm under 15 eller 30 minuter uppgavs retentionen vid jämvikt (efter 10-27 minuter) vara i genomsnitt 23% (36). En beräkning av WHO ger vid handen att exponering för 25 ppm ammoniak endast skulle höja ammoniakhalten i blod med  $0,09 \text{ mg/l}$  ( $5 \mu\text{mol/l}$ ), om man antar 30% retention och absorption. Detta uppges motsvara en nivå 10% över arteriellt fastvärde (24, 42). Absorption genom huden sker troligen vid koncentrationer som förorsakar skador på hud, men kvantitativa data saknas (28).

Absorption och distribution av ammoniak är starkt pH-beroende. Icke jonerad ammoniak som har högre fettlöslighet diffunderar fritt in i cellerna, medan ammoniumjonen penetrerar cellmembranen i mindre utsträckning. Metabolism av ammoniak sker främst i levern. Med hjälp av flera olika enzymer omvandlas ammoniak där snabbt till urinämne, som kan utsöndras via urinen. Den andra viktiga metabolismvägen i levern leder till bildning av glutamin under inverkan av enzymet glutaminsyntetas. Syntes av glutamin kan även ske i andra organ och är den huvudsakliga avgiftningsmekanismen för ammoniak t.ex. i hjärnan. Glutaminsyntetas i hjärnan kan dock inte induceras vid hyperammonemi, varför ammoniakkoncentrationen där kan stiga avsevärt vid sådana tillstånd (16, 28). Glutamin sönderdelas till ammoniak och glutamat av enzymet glutaminas. I njuren kan detta leda till utsöndring som ammoniumjoner i urin, vilket har betydelse för syra-basbalansen i kroppen (28, 29). Ammoniak utsöndras också i liten utsträckning i bl.a. utandningsluft, något som troligen främst beror på syntes av ammoniak från urinämne i saliv (28).

## Toxiska effekter

Ammoniak verkar irriterande och frätande på hud och slemhinnor. De lokala effekterna beror huvudsakligen på ämnets alkaliska egenskaper. Ämnet har hög vattenlöslighet och i första hand påverkas därför ögonens och övre luftvägarnas slemhinnor, men vid högre lufthalter kan även nedre luftvägarna och lungorna



påverkas. Ammoniak kan också förorsaka sensorisk luftvägsirritation via trigeminusnerven (6, 9, 28, 33, 39).

### *Humandata*

Exponering för 2500-4500 ppm ammoniak har uppgivits kunna leda till döden efter ca 30 minuter (3, 6, 28). De vanligaste dödsorsakerna efter akut exponering för höga halter ammoniak (gas eller vätska i vattenfri form) är larynxödem eller lungödem (23). Hög, kortvarig exponering ger direkt skada med inflammation i luftvägarna (t.ex. laryngit, trakeobronkit, lunginflammation), men kan även förorsaka kroniska tillstånd med försämrad lungfunktion (15, 28). Hög, akut exponering för ammoniak kan ge irritationsinducerad astma, s.k. RADS (reactive airways dysfunction syndrome). Dessutom kan astma som inte primärt orsakats av faktorer i den aktuella arbetsmiljön förvärras vid exponering för ammoniak (6, 7, 12). RADS konstaterades hos två målare som exponerats för bl.a. ammoniak vid spraymålning av en lägenhet under 12 timmar. Arbetarna använde endast pappersmasker som skydd och ventilationen var extremt dålig. Symptomen (allmän svaghet, illamående, hosta, andfåddhet, tryckkänsla i bröstet, pipande andning och färgsmak i munnen) började komma efter 12 timmars exponering. Båda hade försämrad lungfunktion och ökad bronkiell reaktivitet för metakolin och vårdades på sjukhus under två veckor (preliminär diagnos akut kemisk bronkit). Symptom i form av hosta, pipande andning, ansträngningsutlöst andnöd samt ökad känslighet för ospecifika stimuli t.ex. kyla och rök kvarstod ännu fyra månader efter incidenten (11).

I en gammal studie exponerades 7 försökspersoner via mask (näsa/mun) för 500 ppm vattenfri ammoniak under 30 minuter. Nedsatt känsel i hud runt näsa och mun och irritation av näsa och svalg, men ingen hosta rapporterades bl.a. Endast två personer klarade av att andas genom näsan under hela exponeringen. Vid tidigare experiment med högre koncentrationer (1000 ppm) uppgavs exponeringen ha förorsakat omedelbar hosta (36).

Vid exponering av 16 försökspersoner för 50, 80, 110 eller 140 ppm ammoniak under 2 timmar rapporterades ingen anmärkningsvärd påverkan på vitalkapacitet, FEV<sub>1</sub> och FIV<sub>1</sub> (minskningen ≤ 10%) vid någon exponeringsnivå. Koncentrationsberoende ökning vid subjektiv skattning av ögonirritation, näsirritation, halsirritation och hosta sågs vid 50-110 ppm. Irritationssymptomen vid 50 ppm uppfattades generellt som lindriga-relativt lindriga. 140 ppm beskrevs av 8 försökspersoner som kraftigt irriterande och intolerabelt under 2 timmar (43). Vid 10 minuters exponering uppgavs ammoniak i en annan studie som måttligt irriterande av 4 av 6 försökspersoner vid 50 ppm, medan ingen eller knappt märkbar irritation av ögon och näsa rapporterades vid 30 ppm (30). I en rapport (Keplinger *et al.* 1973, citerad i ref. 39) uppgavs torrhetkänsla i näsan vid 5 minuters exponering för 32 ppm (1 person) och 50 ppm (2 personer). 72 ppm rapporterades vara irriterande för ögon, näsa och hals. Koncentrationerna var ej direkt mätta utan är ungefärliga. Inga signifikanta förändringar av lungfunktion (FEV<sub>1</sub> och diffusionskapacitet i lungan) och bronkiell hyperaktivitet (metakolinprovokation) konsta-

terades i ett nyligen publicerat arbete vid exponering av 6 friska försökspersoner och 8 personer med mild astma för 16-25 ppm ammoniak under 30 minuter (35).

I en tysk studie (21) exponerades 43 personer för ökande koncentrationer ammoniak under 5 dagar (10 av dessa exponerades regelbundet för ammoniak yrkesmässigt). Exponeringen skedde 4 timmar/dag och koncentrationerna var 0 ppm dag 1, 10 ppm dag 2, 20 ppm dag 3, 20 ppm dag 4 (samt dessutom 40 ppm 2x30 minuter) och 50 ppm dag 5. Ingen signifikant ökning av inflammationsmarkörer i näsekret eller signifikanta förändringar vid mätning av nasalt luftvägsmotstånd, tårflöde, bronkiell reaktivitet eller lungfunktion kunde visas. Inga effekter på kognitiva funktioner konstaterades heller i studien. Vid skattning av akuta och irriterande besvär sammantaget (SPES-formulär) och av intensitet av irritationssymptom (ögon, näsa) respektive respiratoriska symptom (tryckkänsla över bröstet, hosta, andnöd) sågs dock ökade besvär med ökande ammoniakkoncentration. Hos vana personer uppgavs signifikant ökning av irritationssymptom endast vid 50 ppm och ingen signifikant ökning av respiratoriska symptom vid någon nivå. Hos ovana personer rapporterades signifikant ökning av såväl irritationssymptom som respiratoriska symptom vid ökande exponering, men det är oklart vid vilka exponeringsnivåer (förutom 50 ppm) som signifikans förelåg. Skattningarna av irritationssymptom och av akuta och irriterande besvär sammantaget vid 10 och 20 ppm tydde på mycket lätta till lätta besvär. Besvärsskattningarna vid 50 ppm motsvarade mycket lätta besvär vid beräkning som gruppenomsnitt, men vissa individer rapporterade mer påtagliga besvär vid denna lufthalt. Något rodnad bindhinna uppgavs vidare hos 3 av 33 ovana personer vid 50 ppm. Lukten uppfattades av ovana personer som oangenäm redan vid 10 ppm och som ganska stark till stark vid 50 ppm (21).

I en svensk studie exponerades 12 friska försökspersoner i exponeringskammare för 0, 5 eller 25 ppm ammoniak under 3 timmar (38). Exponeringarna förorsakade ej tecken på inflammation i övre luftvägarna (nässköljning), påverkan på lungfunktion eller ökad bronkiell reaktivitet för metakolin, men dosberoende självskattad ökning av olika symptom vid användning av skattningsskala (VAS). Signifikant ökning av självskattad irritation i ögonen ( $p < 0,01$ ), yrsel ( $p < 0,05$ ) och "förgiftningskänsla" ( $p < 0,05$ ) noterades vid 5 ppm, men skattningen under exponeringen var låg. Självskattad irritation i ögon motsvarade den verbala graderingen "knappast" på VAS-skalan. Vid 25 ppm förelåg signifikant ökad skattning av alla studerade irritations- och CNS-relaterade symptom och inga tecken på adaptation sågs. Genomsnittlig skattning under exponering var dock fortfarande ganska låg och motsvarade för irritationssymptom i ögon, näsa och hals/luftvägar, andningssvårigheter och illamående en verbal gradering i området omkring "något" på VAS-skalan. För yrsel, huvudvärk och "förgiftningskänsla" låg skattningarna ännu lägre (38).

I en dåligt redovisad studie (17) exponerades 6 försökspersoner enligt olika exponeringsscheman för 25, 50 eller 100 ppm ammoniak 2-6 timmar/dag, 5 dagar/vecka i upp till 6 veckor. Mild irritation av ögon, näsa och hals uppgavs ha påvisats vid läkarundersökning, men toleransutveckling antyddes och inget

obehag upplevdes av försökspersonerna efter första veckan. Inget klart dos-effekt-samband kunde heller påvisas (17).

Inga skillnader i lungfunktion jämfört med en kontrollgrupp rapporterades i en studie av 58 arbetare som exponerades för ammoniak vid produktion av natriumkarbonat (soda). Inte heller uppgavs skillnader i prevalens av symptom från luftvägar, ögon och hud, men exponerade personer upplevde att vissa symptom (bl.a. hosta, ögonirritation) förvärrades vid exponering. Vidare kunde ingen skillnad mellan grupperna vid test av luktröskel påvisas under arbetsveckan. Genomsnittlig ammoniakexponering i hela gruppen var 9,2 ppm (tidvägt medelvärde, 8,4 timmar). Exponeringsnivåerna uppgavs ha legat under 50 ppm och i de flesta fall under 25 ppm (22).

I en studie över 161 arbetare vid två fabriker där man tillverkade gödningsmedel och 355 oexponerade personer rapporterades, baserat på ett frågeformulär, signifikant högre relativa risker för respiratoriska symptom (hosta, slem, pipande andning, andnöd) i fabrik A, men inte i fabrik B. I fabrik A var ammoniakhalterna i luft (8 timmar) mellan 2-130,4 mg/m<sup>3</sup> (2,8-183 ppm) och i fabrik B mellan 0,02 och 7 mg/m<sup>3</sup> (0,03-9,8 ppm). De geometriska medelvärdena var under 18 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm) utom på emballageområdet (18,6 mg/m<sup>3</sup>) och urealagret (115,1 mg/m<sup>3</sup>) i fabrik A (stationär provtagning, 8 h). Urealagret fick inte beträdas utan "full skyddsbeklädnad". Enligt författarna fanns det på arbetsplatsen inga andra ämnen än ammoniak som kunnat påverka luftvägarna. Inga förändringar av de industriella processerna uppgavs heller ha förekommit sedan produktionsstart och uppmätta ammoniaknivåer bedömdes därför som representativa. Genomsnittlig anställningstid för exponerade arbetare var 51,8 månader. Vid uppdelning på exponeringskategorier sågs signifikant högre relativa risker för hosta, slem, pipande andning, andnöd och för diagnosen astma hos dem som exponerats för genomsnittliga ammoniaknivåer över 25 ppm, men endast för pipande andning vid genomsnittsnivåer vid eller under 25 ppm. En beräkning baserad på kumulativ ammoniakkoncentration gav signifikant ökning av respiratoriska symptom samt även astma och kronisk bronkit vid nivåer >50 mg/m<sup>3</sup>-år (>70 ppm-år), men endast pipande andning vid nivåer ≤50 mg/m<sup>3</sup>-år (≤70 ppm-år). Det uppgavs vidare att majoriteten av astmafallen arbetade på platser med "hög" ammoniakkoncentration (5).

Samma författare redovisade i en senare studie data över lungfunktion hos 73 exponerade arbetare och 348 kontroller (sannolikt delar av populationen ovan). Något lägre lungfunktion (FEV<sub>1</sub> och FVC i % av förväntat värde) noterades hos högexponerade arbetare jämfört med lågexponerade, men ej i jämförelse med oexponerade. Signifikant lägre FEV<sub>1</sub> i % av förväntat värde samt FEV<sub>1</sub>/FVC i % av förväntat värde fastställdes hos exponerade arbetare med symptom, jämfört med arbetare utan symptom. FEV<sub>1</sub> i % av förväntat värde var signifikant även i gruppen exponerade icke rökare med symptom. Ammoniakkoncentrationerna (4 timmars provtagning) varierade mellan 2 och 130,4 mg/m<sup>3</sup> (77 exponerade arbetare). Det geometriska medelvärdet var 5,5 mg/m<sup>3</sup> (range: 2-8,1 mg/m<sup>3</sup>) respektive 5,0 mg/m<sup>3</sup> (range: 2,6-15 mg/m<sup>3</sup>) vid två avdelningar och 18,6 mg/m<sup>3</sup> (range: 10-27,1 mg/m<sup>3</sup>) respektive 115,1 mg/m<sup>3</sup> (range: 90-130,4 mg/m<sup>3</sup>) vid emballageområdet respektive urealagret (2).

Hosta, andfåddhet och pipande andning rapporterades hos en person i samband med användning av ett ammoniak innehållande silverpolish i ett litet dåligt ventilerat rum. Personen började få symptom efter 5 månaders anställning och hade tidigare ej haft astma. Han kände en stark doft av ammoniak i samband med arbetet och 8-15 ppm uppmättes i andningszonen. Förutom ammoniak uppgavs polishen innehålla isopropylalkohol, lera, fettsyra och vatten. Han hade inga symptom när han använde en mässingspolish som gav lufthalter av ammoniak <1 ppm (27). Vid ett kontrollerat försök, utvecklade personen rinit, rinnande ögon och hosta efter ca 15 minuter vid användning av den symptomgivande polishen. Ronki i båda lungorna konstaterades och PEFR föll med 42%, steg igen efter behandling med symptomlindrande astmamedicin, för att 6 timmar senare sjunka med 18%. I ett annat försök exponerades personen för 12 ppm ammoniak och fick inom två minuter en astmaattack och ronki i båda lungorna. PEFR föll med ca 55%. Vid histaminprovokation visades ospecifik bronkiell hyperreaktivitet (27). Ingen senreaktion rapporterades dock vid försöket med 12 ppm ammoniak. Det går ej att fastställa ett kausalsamband mellan låg ammoniakexponering och induktion av astma i denna studie.

Samband mellan exponering för luftföroreningar i husdjursstallar/hönsstallar och ökad förekomst av respiratoriska symptom, inflammation i luftvägarna och försämrad lungfunktion har rapporterats i en del studier. Det är dock oklart i vilken utsträckning ammoniak bidrar till dessa effekter, eftersom arbetarna också var exponerade för t.ex. organiskt damm och endotoxiner (26, 28, 34).

Många fall av allvarliga ögonskador med bl.a. glaukom och linsgrumling har rapporterats vid spray eller stänk i ögat av ammoniak i vattenfri form eller som koncentrerad lösning. Efter att en droppe 9%-ig ammoniumhydroxidlösning oavsiktligt droppats i ett öga förstördes det mesta av hornhinnans epitel trots att ögonsköljning startade inom 10 sekunder. Ögat läkte inom 3-4 dagar utan bestående skador (20). Svåra hudskador, speciellt i samband med användning av vattenfri ammoniak som gödselmedel inom jordbruket, har också rapporterats (3, 45).

### *Djurdata*

LC<sub>50</sub> på smågnagare har rapporterats till omkring 10 000-40 000 ppm vid 10 minuters exponering och 4 230-16 600 ppm vid 1 timmas exponering (28). Inga akuta effekter (avser sänkt aktivitetsgrad, hyperaktivitet, kramper) uppgavs på råttor vid 2 timmars exponering för 121 ppm (Alpatov & Mikhailov 1963, citerade i ref. 24). RD<sub>50</sub>-värdet (den koncentration som ger 50%-ig minskning i andningshastighet), som är ett mått på respiratorisk irritation, har rapporterats till ca 260-300 ppm vid försök på mus (15-30 minuter) (8, 28, 46).

Inga tecken på toxicitet rapporterades i en studie (13) vid kontinuerlig exponering för 56 ppm under 114 dagar (råttor, kanin, marsvin, hund, apa) eller 178 ppm under 90 dagar (råttor). Inga anmärkningsvärda förändringar noterades heller vid histopatologisk undersökning (bl.a. lungor, lever, njurar, hjärta, mjälte) eller vid bestämning av olika biokemiska och hematologiska parametrar. I en ej närmare preciserad studie, uppgavs inga toxiska effekter på råttor vid exponering

under 2 månader för 57 ppm; dock rapporterades histologiska förändringar i lungorna (tecken på inflammation), men ej andra organ vid 143 ppm (Alpatov & Mikhailov 1963, citerade i ref. 24). Även i några andra försök på råtta, med kontinuerlig exponering för 150-200 ppm under ett par veckor till några månader, rapporterades histopatologiska förändringar i luftvägarna (t.ex. förlust av cilier, hyperplasi) (10, 19). I en äldre studie på marsvin som exponerades för omkring 170 ppm (140-200 ppm) ammoniak 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under upp till 18 veckor noterades inga signifikanta fynd vid mikroskopisk undersökning hos djur som avlivades efter 6 eller 12 veckor (44). Hos djur som avlivades efter 18 veckor sågs dock relativt milda förändringar i mjälte, njurar, binjurar och lever. De största förändringarna sågs i mjälten (bl.a. blodstockning, hemosiderin). I ett ofullständigt avrapporterat försök på mus med exponering för ånga från 12%-ig ammoniaklösning, 15 minuter/dag, 6 dagar/vecka under 4-8 veckor, konstaterades enzympåverkan (succinatdehydrogenas, sura och alkaliska fosfataser, ospecifika esteraser) och tilltagande grad av histologiska förändringar i luftvägarna (t.ex. cilieförlust, epitelial hyperplasi, skivepitelsmetaplasi, dysplasi i nosepitelet) (18).

Tecken på förvärrad mykoplasmainfektion rapporterades i en studie på råtta (vid alla lufthalter) efter inockulation i nosen med mycoplasma pulmonis och exponering för 25-250 ppm ammoniak en vecka före och 4-6 veckor efter detta. Prevalensen av lunginflammation visade också tendens att öka med koncentrationen (10). Minskat cellmedierat immunsvaret vid provokation med ett tuberkulinderivat hos marsvin som exponerats kontinuerligt för 90 ppm ammoniak under 3 veckor sågs i en annan studie (40).

### **Genotoxicitet**

Få studier föreligger. Mutagen effekt har uppgivits i enstaka studier vid toxiska nivåer av ammoniak (gas, jonform), men inga slutsatser kan dras på basis av dessa data (28).

### **Carcinogenicitet**

I ett musförsök, med exponering för ånga från 12%-ig ammoniaklösning, 15 minuter/dag, 6 dagar/vecka visades histologiska förändringar i tilltagande grad i luftvägarna. 10 exponerade djur och 5 kontroldjur avlivades varje vecka under veckorna 4-8. Vecka 6 noterades epitelial hyperplasi och hos 4 djur skivepitelsmetaplasi fläckvis. Vecka 7 sågs dysplasi i nosepitelet hos 3 djur och carcinom i en näsborre hos ett djur. Vecka 8 observerades bl.a. adenocarcinom i nösslemhinnan hos ett djur (18). Studien är ofullständigt redovisad utan t.ex. viktskurvor eller annan information om hur mössen påverkades. Latenstiden är anmärkningsvärt kort.

Vid livstids administration av 0,1, 0,2 eller 0,3% ammoniumhydroxid i dricksvatten till möss rapporterades ingen carcinogen effekt (41). Andra studier med peroral administration av ammoniak antyder att ammoniumjonen kan bidra till cancerutveckling genom att fungera som promotor (28).

## Reproduktionseffekter

Några studier om reproduktionstoxiska effekter av ammoniak på människa eller vid inhalationsexponering på djur, har inte påträffats (28). Hos råttor som exponerats för ammoniak under fosterstadiet och via bröstmjolk genom oral tillförsel av höga doser ammoniumacetat till mödrarna (20% [w/w] i födan, motsvarande ca 4 g ammoniumjon/kg b.w. och dag), har rapporterats tillväxthämning, försämrad funktion av N-metyl-D-aspartat-receptorer i CNS och effekter på inlärning (1, 32). Eventuell maternell toxicitet redovisas inte i studierna men kan misstänkas ha förelegat eftersom fullvuxna hanrättor exponerade på samma sätt i en annan studie visade tillväxthämning (4). I studien av Aguilar *et al.* (1) som visade effekter på inlärning, exponerades rättorna även efter avväjningen via födan och adekvat kontrollgrupp saknades. Av dessa skäl går det inte att från dessa studier dra några slutsatser om reproduktionstoxiska effekter orsakade av ammoniak.

## Dos-effekt/dos-respons samband

Signifikant ökning av självskattad irritation i ögon ( $p < 0,01$ ), rapporterades i en studie vid exponering av försökspersoner för 5 ppm under 3 timmar, men skattningen under exponeringen var låg och motsvarade den verbala graderingen "knappast" (38). 5 ppm bedöms därför som NOAEL i studien. Vid 25 ppm förelåg signifikant ökad skattning av alla studerade irritations- och CNS-relaterade symptom och inga tecken på adaptation sågs. Genomsnittlig skattning under exponering för irritationssymptom i ögon, näsa och hals/luftvägar, andningssvårigheter och illamående motsvarade en verbal gradering omkring "något". För yrsel, huvudvärk och "förgiftningskänsla" låg skattningarna lägre (38). I en annan studie med korttidsexponering av försökspersoner för 10-50 ppm uppgavs ökade besvär med ökande ammoniakkoncentration vid skattning av akuta och irritativa besvär sammantaget, av irritationssymptom i ögon och näsa och av respiratoriska symptom (tryck över bröstet, hosta, andnöd). Signifikant ökad intensitet av irritationssymptom i ögon och näsa vid jämförelse med kontrolexponering rapporterades hos vana personer vid 50 ppm, medan signifikant ökning av respiratoriska symptom inte förelåg vid någon exponeringsnivå. Ovana personer var mer känsliga än vana personer, men det är oklart vid vilka exponeringsnivåer signifikant ökning av irritationssymptom och respiratoriska symptom förelåg (21). Inga tecken på inflammation i övre luftvägarna, påverkan på lungfunktionen eller ökad bronkiell reaktivitet rapporterades i någon av studierna (21, 38). 140 ppm har av vissa försökspersoner uppgivits som kraftigt irriterande och intolerabelt under 2 timmar (43).

Få tillförlitliga mätningar av lufthalter i samband med yrkesmässig exponering för ammoniak har rapporterats. Därtill kommer problem med blandexponering, som gör det svårt att särskilja effekten av ammoniak. Inga skillnader i lungfunktion, prevalens av rapporterade symptom från luftvägar, ögon och hud eller luktförmåga, jämfört med en kontrollgrupp, rapporterades i en studie av arbetare exponerade för genomsnittliga lufthalter av ammoniak på 9,2 ppm vid produktion

av natriumkarbonat (soda). Exponerade personer uppgav dock att vissa symptom (bl.a. hosta, ögonirritation) blev värre vid exponering (22). Inte heller sågs signifikant högre relativa risker för luftvägssymptom (hosta, slem, pipande andning, andnöd) hos arbetare i en annan studie, vid lufthalter (8-timmarsmätning) mellan 0,03 och 9,8 ppm (5). Signifikant ökad relativ risk för pipande andning rapporterades emellertid vid genomsnittliga ammoniaknivåer  $\leq 25$  ppm och för luftvägssymptom och för diagnosen astma vid genomsnittliga nivåer  $> 25$  ppm (5). Vid beräkning av kumulativ ammoniakkoncentration noterades signifikant ökning av respiratoriska symptom samt även astma och kronisk bronkit vid nivåer  $> 50$   $\text{mg}/\text{m}^3\text{-år}$  ( $> 70$  ppm-år), men endast pipande andning vid nivåer  $\leq 50$   $\text{mg}/\text{m}^3\text{-år}$  ( $\leq 70$  ppm-år). Rökning kan ha påverkat resultatet, men ammoniakkoncentrationen var den enda signifikanta variabeln för astma och pipande andning med andfåddhet (5).

Förvärrande av astma som inte primärt orsakats av faktorer i arbetsmiljön och uppkomst av astmasjukdom har rapporterats i flera studier vid hög, akut exponering för ammoniak (6, 7, 11, 12). Signifikanta förändringar vid test av lungfunktion och bronkiell hyperreaktivitet rapporterades dock ej vid exponering av personer med mild astma för 16-25 ppm ammoniak under 30 minuter (35). Ammoniak fastställdes däremot som ett astmaframkallande agens i ett kontrollerat försök med exponering för 12 ppm ammoniak hos en person som exponerats yrkesmässigt för 8-15 ppm ammoniak under 5 månader, i samband med användning av silverpolish (27). Inga andra rapporter om astma vid så låga lufthalter, vid exponering för enbart ammoniak, har dock påträffats och på basis av nuvarande kunskap går det inte att fastställa om lågdosexponering för ammoniak utan föregående hög exponering kan förorsaka astmasjukdom.

Dos-effektsamband hos människa vid inhalationsexponering för ammoniak sammanfattas i tabell 1.

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

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid exponering för ammoniak är irritation i ögon och luftvägar. Lätta irritationssymptom har rapporterats hos försökspersoner vid korttidsexponering för lufthalter omkring 20-25 ppm. Visst obehag i ögonen har rapporterats vid lägre koncentrationer. En studie av ammoniakexponerade arbetare antyder att pipande andning kan uppträda vid lufthalter understigande 25 ppm.

Vid höga, akuta exponeringar har bl.a. larynxödem och lungödem, ibland med dödlig utgång rapporterats. Även uppkomst av astmasymptom i direkt anslutning till hög exponering för ammoniak har rapporterats. Ammoniak kan dessutom förvärra astma som inte primärt orsakats av faktorer i arbetsmiljön. Ammoniak i vattenfri form och koncentrerad ammoniaklösning kan förorsaka svåra frätskador vid direktkontakt med hud och slemhinnor.

**Tabell 1.** Dos-effektsamband hos människa vid inhalationsexponering för ammoniak.

Koncentration		Duration	Antal expo.	Effekter	Ref.
mg/m <sup>3</sup>	ppm				
3,5	5	180 min	12	Ej tecken på inflammation i övre luftvägarna, ökad bronkiell reaktivitet eller påverkan på lungfunktionen. Signifikant ökning av självskattad irritation i ögon (p<0,01), yrsel (p<0,05) och "förgiftningskänsla" (p<0,05), men skattningen under exponeringen var låg. Självskattad irritation i ögon motsvarade den verbala graderingen "knappast".	38
6,4	9,2 <sup>1</sup>	Yrkesmässig exponering	58	Inga skillnader i lungfunktion (FVC, FEV <sub>1</sub> , FEV <sub>1</sub> /FVC, FEF <sub>50</sub> , FEF <sub>75</sub> ) eller prevalens av rapporterade symptom från luftvägar, ögon och hud jämfört med kontrollgrupp. Ej påverkan på lutförmågan under arbetsveckan.	22
7	10	240 min	43	Ej tecken på inflammation i övre luftvägarna, ökad bronkiell reaktivitet eller påverkan på lungfunktionen. Icke vana personer: ökad skattning av irriterativa (ögon, näsa) och respiratoriska symptom, men oklar signifikans. Visst obehag av lukt.	21
11-18	16-25	30 min	6 friska + 8 med mild astma	Ingen signifikant påverkan på FEV <sub>1</sub> , diffusionskapacitet i lungan eller bronkiell hyperreaktivitet vid metakolinprovokation på friska och astmatiker.	35
14	20	240 min	43	Ej tecken på inflammation i övre luftvägarna, ökad bronkiell reaktivitet eller påverkan på lungfunktionen. Icke vana personer: ökad skattning av irriterativa (ögon, näsa) och respiratoriska symptom, men oklar signifikans. Obehag av lukt.	21
≤18	≤25 <sup>2</sup>	Yrkesmässig exponering	138	Högre relativ risk för pipande andning (RR 2,26, 95% KI: 1,32-3,88).	5
>18	>25 <sup>3</sup>	Yrkesmässig exponering	17	Högre relativa risker för: hosta (RR 3,48, 95% KI: 1,84-6,57) slem (RR 3,75, 95% KI: 1,97-7,11) pipande andning (RR 5,01, 95% KI: 2,38-10,57) andnöd (RR 4,57, 95% KI: 2,37-8,81) astma (RR 4,32, 95% KI: 2,08-8,98).	5
17,5	25	180 min	12	Ej tecken på inflammation i övre luftvägarna, ökad bronkiell reaktivitet eller påverkan på lungfunktionen. Signifikant ökad skattning av irriterations- och CNS-relaterade symptom. Skattningen under exponeringen av irritationssymptom i ögon, näsa och hals/luftvägar, andningssvårigheter och illamående motsvarade en verbal gradering i området omkring "något". För yrsel, huvudvärk och "förgiftningskänsla" låg skattningarna ännu lägre.	38



**Tabell 1.** Fortsättning.

Koncentration		Duration	Antal expo.	Effekter	Ref.
mg/m <sup>3</sup>	ppm				
21	30	10 min	5	Ingen irritation (3/5) eller knappt märkbar irritation (2/5) av ögon och näsa.	30
14+28	20+40	240 min +60 min	43	Ej tecken på inflammation i övre luftvägarna, ökad bronkiell reaktivitet eller påverkan på lungfunktionen. Icke vana personer: ökad skattning av intensitet av irritativa (ögon, näsa) och respiratoriska symptom, men oklar signifikans. Obehag av lukt.	21
35	50	240 min	43	Ej tecken på inflammation i övre luftvägarna, ökad bronkiell reaktivitet eller påverkan på lungfunktionen. Icke vana personer: signifikant ökning av intensitet av besvär vid skattning av irritativa (ögon, näsa) och respiratoriska symptom, svullnad/rodnad av ögats bindhinna hos 3/33. Obehag av lukt. Vana personer: signifikant ökning av intensitet av besvär vid skattning av irritativa (ögon, luftvägar) symptom. Visst obehag av lukt.	21
35	50	10 min	6	Måttlig irritation i ögon och näsa hos 4/6 och knappt märkbar irritation hos 1/6.	30
35	50	120 min	16	VC, FEV <sub>1</sub> och FIV <sub>1</sub> minskade ej mer än 10%, svag-relativt svag irritation av ögon, näsa och hals.	43
70	100	5-30 sek	23	Durationsberoende ökning av luftvägsmotståndet i näsa, näsirritation hos 11/23.	31
77	110	120 min	16	VC, FEV <sub>1</sub> och FIV <sub>1</sub> minskade ≤10%. Irritation av ögon, näsa, hals och hosta.	43
98	140	upp till 120 min	16	VC, FEV <sub>1</sub> och FIV <sub>1</sub> minskade ≤10%. Intolerabelt för 8/16.	42

<sup>1</sup> tidsvägt medelvärde (TWA); personburen provtagning, genomsnittlig provtagningstid 8,4 timmar (exponeringsnivåer < 50 ppm; i de flesta fall <25 ppm).

<sup>2</sup> geometrisk medelkoncentration; kontinuerlig stationär provtagning under 8-timmarsskift.

<sup>3</sup> geometrisk medelkoncentration; kontinuerlig stationär provtagning under 8 timmarsskift (exponeringsnivå maximalt 182 ppm).

**Tabell 2.** Dos-effektsamband i några djurexperimentella studier vid inhalationsexponering för ammoniak.

Exponering (ppm)	Exponeringstid	Djurslag	Effekt	Ref.
25	7 d + 30-42 d kontinuerlig exponering	råtta	Förrädd mykoplasmainfektion efter inockulation i nosen med <i>Mycoplasma pulmonis</i> .	10
56	114 d kontinuerlig exponering	råtta, kanin, marsvin, hund, apa	Inga tecken på toxicitet, inga anmärkningsvärda förändringar vid histopatologisk undersökning.	13
57	2 mån	råtta	Inga toxiska effekter.	Alpatov & Mikhailov 1963, citerad i ref. 24
90	3 v kontinuerlig exponering	marsvin	Minskat cellmedierat immunsvär.	40
121	2 tim	råtta	Inga akuta effekter (avser sänkt aktivitetsgrad, hyperaktivitet, kramper).	Alpatov & Mikhailov 1963, citerad i ref. 24
143	2 mån	råtta	Histologiska förändringar i lungor (bl.a. små fält av interstitiell pneumoni), inga förändringar i övriga undersökta organ.	Alpatov & Mikhailov 1963, citerad i ref. 24
150	75 d kontinuerlig exponering	råtta	Histologiska förändringar (bl. a. hyperplasi) i luktepitel och respiratoriskt epitel i näshålan.	10
170	6 tim/d, 5 d/v, upp till 18 v	marsvin	Efter 18 v: relativt milda förändringar i mjälte, njurar, binjuror och lever vid mikroskopisk undersökning.	44
178	90 d kontinuerlig exponering	råtta	Inga tecken på toxicitet, inga anmärkningsvärda förändringar (mikroskopisk patologi, hematologi och leverhistokemi).	13
200	4-12 d kontinuerlig exponering	råtta	Histopatologiska förändringar i luftstrupen bl.a. förlust av cilier och hyperplasi.	19
257	15 min	mus	RD <sub>50</sub>	46
303	30 min	mus	RD <sub>50</sub>	8
367	90 d kontinuerlig exponering	råtta	Svag nosirritation hos 25% av djuren.	13
658	90 d kontinuerlig exponering	råtta, kanin, marsvin, hund, apa	Tydlig ögonirritation hos hund och kanin, grumling av 1/4-1/2 av hornhinnan hos kanin. Histopatologiska förändringar i lungor, njurar, hjärta och lever. 13/15 råttor dog, 4/15 marsvin dog.	13

## Referenser

1. Aguilar MA, Miñarro J, Felipo V. Chronic moderate hyperammonemia impairs active and passive avoidance behavior and conditional discrimination learning in rats. *Exp Neurol* 2000;161:704-713.
2. Ali BA, Ahmed HO, Ballal SG, Albar AA. Pulmonary function of workers exposed to ammonia. *Int J Occup Environ Health* 2001;7:19-22.
3. Amshel CE, Fealk MH, Phillips BJ, Caruso DM. Anhydrous ammonia burns case report and review of the literature. *Burns* 2000;26:493-497.
4. Azorín I, Miñana MD, Felipo V, Grisolia S. A simple model of hyperammonemia. *Hepatology* 1989;10:311-314.
5. Ballal SG, Ali BA, Albar AA, Ahmed HO, Al-Hasan AY. Bronchial asthma in two chemical fertilizer producing factories in Eastern Saudi Arabia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:330-335.
6. Balmes JR, Scannell CH. Occupational lung diseases. In: LaDou J, ed. *Occupational and Environmental Medicine*. 2nd ed. East Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1997:305-327.
7. Bardana EJ. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): guidelines for diagnosis and treatment and insight into likely prognosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:583-586.
8. Barrow CS, Alarie Y, Stock MF. Sensory irritation and incapacitation evoked by thermal decomposition products of polymers and comparisons with known sensory irritants. *Arch Environ Health* 1978;33:79-88.
9. Brautbar N, Wu MP, Richter ED. Chronic ammonia inhalation and interstitial pulmonary fibrosis: A case report and review of the literature. *Arch Environ Health* 2003;58:592-596.
10. Broderson JR, Lindsey JR, Crawford JE. The role of environmental ammonia in respiratory mycoplasmosis of rats. *Am J Pathol* 1976;85:115-130.
11. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). *Chest* 1985;88:376-384.
12. Chatkin JM, Tarlo SM, Liss G, Banks D, Broder I. The outcome of asthma related to workplace irritant exposures. *Chest* 1999;116:1780-1785.
13. Coon RA, Jones RA, Jenkins LJ, Siegel J. Animal inhalation studies on ammonia, ethylene glycol, formaldehyde, dimethylamine, and ethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970;16:646-650.
14. Cooper AJL, Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev* 1987;67:440-519.
15. DelaHoz RE, Schlueter DP, Rom WN. Chronic lung disease secondary to ammonia inhalation injury: A report on three cases. *Am J Ind Med* 1996;29:209-214.
16. Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol* 2002;67:259-279.
17. Ferguson WS, Koch WC, Webster LB, Gould JR. Human physiological response and adaptation to ammonia. *J Occup Med* 1977;19:319-326.
18. Gaafar H, Girgis R, Hussein M, El-Nemr F. The effect of ammonia on the respiratory nasal mucosa of mice. *Acta Otolaryngol* 1992;112:339-342.
19. Gamble MR, Clough G. Ammonia build-up in animal boxes and its effect on rat tracheal epithelium. *Lab Anim* 1976;10:93-104.
20. Grant WM, Schuman JS. *Toxicology of the Eye*. 4th ed. Springfield, USA: CCT Publ, 1993:124-131.
21. Hoffmann J, Ihrig A, Triebig G. Expositionsstudie zur arbeitsmedizinischen Bedeutung Ammoniak-assoziiierter gesundheitlicher Effekte [Exposure study to examine the effects of ammonia on the health]. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2004;39:390-401. (På tyska, engelskt abstrakt)

22. Holness DL, Purdham JT, Nethercott JR. Acute and chronic respiratory effects of occupational exposure to ammonia. *Am Ind Hyg Assoc J* 1989;50:646-650.
23. Hägg G. *Allmän och oorganisk kemi*, 5:e uppl. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1969: 516-519.
24. IPCS Ammonia. *Environmental Health Criteria* 54. WHO. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization 1986:1-210.
25. Landahl HD, Herrmann RG. Retention of vapors and gases in the human nose and lung. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1950;1:36-45.
26. Larsson B-M, Larsson K, Malmberg P, Mårtensson L, Palmberg L. Airway responses in naive subjects to exposure in poultry houses: comparison between cage rearing system and alternative rearing system for laying hens. *Am J Ind Med* 1999;35:142-149.
27. Lee HS, Chan CC, Tan KT, Cheong TH, Chee CBE, Wang YT. Burnisher's asthma - a case due to ammonia from silverware polishing. *Singapore Med J* 1993;34:565-566.
28. Liesivuori J. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals 135. Ammonia*. Arbete och Hälsa 2005;13:1-52. Arbetslivsinstitutet, Stockholm.
29. Lundberg P, red. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden* 8. Ammoniak. Arbete & Hälsa 1987;38:152-160. Arbetsmiljööinstitutet, Solna.
30. MacEwen JD, Theodore J, Vernot EH. Human exposure to EEL concentrations of monomethylhydrazine (AMRL-TR-70-102). In: *Proc 1st Ann Conf Environ Toxicol*. Ohio: Wright-Patterson Air Force Base, 1970:355-363.
31. McLean JA, Mathews KP, Solomon WR, Brayton PR, Bayne NK. Effect of ammonia on nasal resistance in atopic and nonatopic subjects. *Ann Otol* 1979;88:228-234.
32. Minana MD, Marcaida G, Grisolia S, Felipe V. Prenatal exposure of rats to ammonia impairs NMDA receptor function and affords delayed protection against ammonia toxicity and glutamate neurotoxicity. *J Neuropathol Exper Neurol* 1995;54:644-650.
33. NRC (National Research Council). Ammonia. *Subcommittee on ammonia. Committee on medical and biological effects of environmental pollutants. National Research Council*. Baltimore, MD: University Park Press NTIS No. PB-278-027, 1979.
34. Palmberg L, Larsson B-M, Sundblad B-M, Larsson K. Partial protection by respirators on airways responses following exposure in a swine house. *Am J Ind Med* 2004;46:363-370.
35. Sigurdarson ST, O'Shaughnessy PT, Watt JA, Kline JN. Experimental human exposure to inhaled grain dust and ammonia: Towards a model of concentrated animal feeding operations. *Am J Ind Med* 2004;46:345-348.
36. Silverman L, Whittenberger JL, Muller J. Physiological response of man to ammonia in low concentrations. *J Ind Hyg Toxicol* 1949;31:74-78.
37. Statens Jordbruksverk. Statistik från Jordbruksverket. Försäljning av handelsgödselmedel 2003/04 [Sales of fertilizers during 2003/04]. Statistiskrapport 2005;2:1-12. (På svenska, engelsk sammanfattning)
38. Sundblad BM, Larsson BM, Acevedo F, Ernstgård L, Johanson G, Larsson K, Palmberg L. Acute respiratory effects of exposure to ammonia on healthy persons. *Scand J Work Environ Health* 2004;30:313-321.
39. Swotinsky RB, Chase KH. Health effects of exposure to ammonia: Scant information. *Am J Ind Med* 1990;17:515-521.
40. Targowski SP, Klucinski W, Babiker S, Nonnecke BJ. Effect of ammonia on in vivo and in vitro immune responses. *Infect Immun* 1984;43:289-293.
41. Toth B. Hydrazine, methylhydrazine and methylhydrazine sulfate carcinogenesis in swiss mice. Failure of ammonium hydroxide to interfere in the development of tumors. *Int J Cancer* 1972;9:109-118.
42. U.S. Department of Health and Human Services. *Toxicological profile for ammonia*. TP-90-03, 1990.

43. Verberk MM. Effects of ammonia in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 1977;39:73-81.
44. Weatherby JH. Chronic toxicity of ammonia fumes by inhalation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;81:300-301.
45. Wibbenmeyer LA, Morgan LJ, Robinson BK, Smith SK, Lewis RW, Kealey GP. Our chemical burn experience: Exposing the dangers of anhydrous ammonia. *J Burn Care Rehabil* 1999;20:226-231.
46. Zissu D. Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. *J Appl Toxicol* 1995;15:207-213.

# Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

## Penicilliner

**2005-11-23**

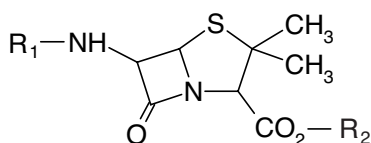
Underlaget baserar sig i huvudsak på ett kriteriedokument framtaget av den Nordiska Expertgruppen (37). Liksom kriteriedokumentet begränsar sig underlaget till att omfatta effekter av penicilliner relevanta i arbetsmiljön, dvs. effekter vid terapeutisk användning berörs ej. Sista litteratursökningen gjordes i april 2005.

### **Kemisk-fysikaliska data. Användning**

Penicilliner tillhör gruppen  $\beta$ -laktamantibiotika. Exempel på andra antibiotika som tillhör gruppen är cefalosporiner, karbapenemer och monobaktamer (59).

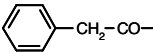
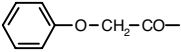
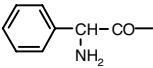
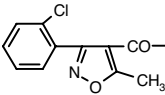
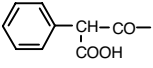
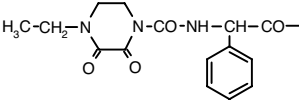
Penicilliner kan indelas i naturligt förekommande penicilliner, penicillinas-resistenta penicilliner, aminopenicilliner, karboxypenicilliner och ureidopenicilliner, se tabell 1. De har alla en gemensam grundstruktur, 6-aminopenicillansyra ( $R_1$  och  $R_2 = H$  i figur 1), som är en sammankoppling av aminosyrorna L-cystein och D-valin vilka bildar en cyklisk amid ( $\beta$ -laktam) kopplad till en imidazolring. Penicilliners antibakteriella egenskaper anses beror på deras höga affinitet till enzymer som syntetiserar bakteriecellväggen och att det plana arrangemanget i ringsystemet med den höga spänningen i laktamringen gör dem reaktiva. Många penicilliner inaktiveras av enzymer, t.ex.  $\beta$ -laktamaser, som produceras av vissa bakterier (27, 37, 65).

Ett stort antal penicilliner har isolerats och syntetiserats med olika strukturer på sidokedjorna  $R_1$  och  $R_2$  (figur 1). Dessa ger de olika penicillinerna olika antibiotiskt spektrum, farmakokinetik, syra- och  $\beta$ -laktamasstabilitet. Exempel på några penicilliners struktur och egenskaper ges i tabell 1 (27, 65). Penicillinsalter med kalium, natrium och kalcium är i regel lösliga i vatten medan andra motjoner, som prokain och benzathin, ger mer svårslösliga salter (27).



**Figur 1.** Generell grundstruktur för penicilliner.

**Tabell 1.** Exempel på strukturen på sidokedjan R<sub>1</sub> (se figur 1) och egenskaper hos några penicilliner (27, 65).

Namn	Synonym	Struktur <sup>1</sup> , R <sub>1</sub>	Egenskaper <sup>2</sup>
Penicillin G <sup>3</sup>	benzylpenicillin		G(+) syra- och β-laktamkänslig
Penicillin V <sup>3</sup>	fenoxymetylpenicillin		G(+) syrastabil β-laktamkänslig
Ampicillin <sup>4</sup>	D-α(-)-aminobenzylpenicillin		G(+) och G(-) syrastabil β-laktamkänslig
Cloxacillin <sup>5</sup>	3-o-klorofenyl-5-metyl-4-isoxazolylpenicillin		G(+) syrastabil β-laktamasresistent
Karbenicillin <sup>6</sup>	α-karboxybenzylpenicillin		G(+) och G(-) syrakänslig β-laktamkänslig
Piperacillin <sup>7</sup>	4-etyl-2,3-dioxopiperazin-karbonylampicillin		G(+) och G(-) syrakänslig β-laktamkänslig

<sup>1</sup>i samtliga dessa penicilliner är R<sub>2</sub> = H (se figur 1), pK<sub>a</sub> = 2,6-2,8

<sup>2</sup>G(+) = effekt fr.a. mot grampositiva bakterier; G(-) = effekt fr.a. mot gramnegativa bakterier

<sup>3</sup>naturligt förekommande penicillin

<sup>4</sup>aminopenicillin

<sup>5</sup>penicillinasresistent penicillin

<sup>6</sup>karboxypenicillin

<sup>7</sup>ureidopenicillin/piperazinpenicillin

Penicilliner är fasta pulver med mycket låga ångtryck. Luftburen exponering sker därför i huvudsak via aerosoler från penicillininnehållande pulver eller lösningar (37).

En metod för att kvalitativt och kvantitativt bestämma penicillin i luften på arbetsplatser finns beskriven (19). Kvalitativ (semi-kvantitativ) bestämning av penicillinförekomst baseras på antalet inhibitionszoner i en petriskål med penicillinkänsliga bakterier i en agargel som placeras ut på arbetsplatsen. För kvantitativ bestämning av penicillin i luft samlas luftprover upp på ett filter med hjälp av en luftpump. Mängden penicillin på filtret bestäms sedan genom extraktion och en bioassay som mäter extraktets hämningen av penicillinkänsliga bakterier (19).

Några studier rapporterar lufthalter av penicilliner vid tillverkning av penicilliner och beredning av penicillinpreparat (16, 23, 61), se nedan.

En NIOSH-rapport (23) rapporterade totaldamm i en fabrik som framställde 17 olika formuleringar från 4 penicilliner. Totaldamhalten mätt i andningszonen med personburen mätutrustning var hos produktionsarbetare (vägning, granulering, inkapsling, tablettpressning, pulverpåfyllning) 6,0 mg/m<sup>3</sup>. Bland arbetare sysselsatta med paketering och kvalitetskontroll var den 0,3 respektive 0,5 mg/m<sup>3</sup>. Det är oklart hur stor del av totaldammet som utgjordes av penicillin.

Shmunes *et al.* (61) rapporterade ampicillinhalter på 3,7-262 mg/m<sup>3</sup> vid blandning, kapselpåfyllning och malning, och 0,005-0,789 mg/m<sup>3</sup> vid paketering och penicillinhalter på 11 till 42 857 enheter/m<sup>3</sup> vid påfyllning av reaktorer (1 mg bensylpenicillin-kaliumsolt, motsvarar ca 1500 enheter) i en fabrik där syntetiska penicilliner tillverkades.

I en svensk studie mättes lufthalten av amoxicillin (Imacillin®) vid beredning av en amoxycillinlösning. Partikelstorleken på den bildade aerosolen var <3 µm och medellufthalten av amoxicillin 1,2 µg/m<sup>3</sup> (range 0,69-2,95). Lufthalten mättes genom uppsamling på filter under 5 minuter vid beredningstillfället och efterföljande extraktion och analys med traditionell mikrobiologisk metodik (16).

Det är svårt att uppskatta antalet personer som yrkesmässigt exponeras för penicilliner i Sverige (37). Exponering förekommer eller kan misstänkas förekomma inom många olika yrken, t.ex.:

- personer som arbetar inom läkemedelsindustrin med tillverkning, processning och formulering av penicilliner och penicillinpreparat.
- apotekspersonal som gör penicillinformuleringar.
- hälsovårdspersonal vid beredning och administration av penicillinpreparat och omvårdnad av patienter.
- veterinärer, jordbrukare och fiskodlare i samband med penicillinbehandling av djur.
- laboratoriearbetare som använder penicilliner i forskningssyfte eller i standardanalyser.
- personer som handhar penicillininnehållande avfall.

För humant bruk ges penicilliner i form av tabletter, kapslar, mixturer, droppar, infusions- och injektionslösningar och inom veterinärmedicin som tabletter, mixturer, injektionslösningar och preparationer som används för lokalbehandling av juverinflammationer. I Sverige såldes 1999, dagligen 8,1 doser av penicilliner för humant bruk per 1000 invånare (2), vilket motsvarar ungefär 27 ton/år med antagandet att en dygnsdos motsvarar 1 g. En stor del av Sveriges befolkning är alltså exponerade för penicilliner terapeutiskt. Inom veterinärmedicin användes 1993, 13.2 ton benzylpenicillin (penicillin G) och 0,86 ton ampicillin/amoxycillin (5).

En översikt av olika penicillinpreparat sålda i Sverige år 2000, ges i tabell 2. För strukturformler, synonymer, m.m. hänvisas till kriteriedokumentet (37).

Åren 1995 till 2001 gjordes 24 arbetsskadeanmälningar där man angav penicillin som tänkbar orsak. Under samma tidsperiod gjordes ytterligare 18 anmälningar där antibiotika eller läkemedel angavs som tänkbar orsak (InformationsSystemet om Arbetsskador [ISA], personligt meddelande Börje Bengtsson, Arbetsmiljöverket).



**Table 2.** Penicillinpreparat registrerade för användning i Sverige 2000 (37).

Trivialnamn	CAS nummer	Summaformel	Molekylvikt
Prokain benzylpenicillin	54-35-3	$C_{16}H_{18}N_2O_4S \cdot C_{13}H_{20}N_2O_2$	571
Ampicillin, natriumsalt	69-52-3	$C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot Na$	372
Benzylpenicillin, natriumsalt	69-57-8	$C_{16}H_{18}N_2O_4S \cdot Na$	357
Penicillin V, kaliumsalt	132-98-9	$C_{16}H_{18}N_2O_5S \cdot K$	389
Cloxacillin, natriumsalt	642-78-4	$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S \cdot Na$	459
Benetamin penicillin	751-84-8	$C_{16}H_{18}N_2O_4S \cdot C_{15}H_{17}N$	546
Penicillin G benzatin	1538-09-6	$(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2 \cdot C_{16}H_{20}N_2$	909
Penicillin G dietylamoetyler	3689-73-4	$C_{22}H_{31}N_3O_4S$	434
Prokain penicillin	6130-64-9	$C_{16}H_{18}N_2O_4S \cdot C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot H_2O$	589
Cloxacillin, natriummonohydrat	7081-44-9	$C_{19}H_{17}ClN_3O_5S \cdot Na \cdot H_2O$	476
Dicloxacillin, natriummonohydrat	13412-64-1	$C_{19}H_{16}Cl_2N_3O_5S \cdot Na \cdot H_2O$	510
Globacillin	17243-38-8	$C_{16}H_{17}N_5O_4S$	375
Pivampicillin hydroklorid	26309-95-5	$C_{22}H_{29}N_3O_6S \cdot HCl$	500
Pivamdinocillin	32886-97-8	$C_{21}H_{33}N_3O_5S$	440
Selexid	32887-01-7	$C_{15}H_{23}N_3O_3S$	325
Pivmecillinam hydroklorid	32887-03-9	$C_{21}H_{33}N_3O_5S \cdot HCl$	476
Ampicillin pivaloyloxymetyler	33817-20-8	$C_{22}H_{29}N_3O_6S$	464
Bakampicillin hydroklorid	37661-08-8	$C_{21}H_{27}N_3O_7S \cdot HCl$	502
Flucloxacillin	58486-36-5	$(C_{19}H_{16}ClFN_3O_5S)_2 \cdot Mg \cdot 8H_2O$	1 074
Amoxicillin trihydrat	61336-70-7	$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$	419

### Upptag, distribution, metabolism, utsöndring

Penicilliner kan tränga igenom huden eftersom de är hudsensibiliserande men några kvantitativa data har inte påträffats.

Endast en studie som beskriver lungupptag av penicillin har påträffats. Råttor inhalationsexponerades i 5 minuter för en aerosol (mass median aerodynamik diameter  $2,92 \pm 0,05 \mu m$ ) bestående av benzylpenicillin (1 mM) löst i fosfatbuffert, varefter lungorna analyserades för kvarvarande benzylpenicillin vid olika tidpunkter. Halveringstiden för benzylpenicillin i lungorna var 20,5 minuter (6).

Absorptionen i mag-tarmkanalen av penicilliner avsedda för oralt bruk varierar mellan 30 och 90% efter oral administrering (37). Maximal nivå i serum uppnås vanligen 1-2 timmar efter administrationen. Födointag kan både försena och minska absorptionen. Serumnivåerna minskar med 30-60% om penicillinet tas just efter en måltid jämfört med fastande förhållanden. Några penicilliner tas upp dåligt i mag-tarmkanalen, som t.ex. ureidopenicilliner, och andra bryts ner av magsyran, som t.ex. benzylpenicillin (27, 37, 65).

Alla penicilliner distribueras väl till de flesta vävnader med några undantag t.ex. prostata, ögon och cerebrospinalvätskan. I blodet är penicilliner i varierande grad reversibelt bundna till serumproteiner, från 15% för aminopenicilliner till 97% för dicloxacilliner. Ca 50% av benzylpenicillin är bundet till plasmaproteiner. Endast den obundna fraktionen är biologiskt aktiv (37, 65).

Penicilliner utsöndras i huvudsak oförändrade i urinen, men en liten del metaboliseras. Upp till tio procent av metaboliterna, eller mindre, binds kovalent till lysin- och cysteinrester i serum- och membranproteiner och mikrobiella proteiner. Huvuddelen (95%) av dessa kovalent bundna metaboliter utgörs av penicilloylproteinkonjugat som benämns ”major determinants” för att de bildas i störst kvantitet. Resten av de bundna metaboliterna benämns ”minor determinants”. Dessa är mindre väl definierade men utgörs av metaboliter från omodifierat penicillin, penicilloat, penilloat och möjligen andra nedbrytningsprodukter. Både ”major determinants” och ”minor determinants” har visats vara involverade i livshotande allergiska reaktioner för penicillin, den senare gruppen möjligen oftare vid anafylaktisk chock. Penicilloylgruppen kopplat till polylysin (penicilloylpolylysin, PPL) används vid test av penicillinallergi (9, 37, 59, 65, 66).

Penicilliner och penicillinmetaboliter utsöndras snabbt via njurarna genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Halveringstiden i serum är kort, ungefär 30 minuter för benzylpenicillin och 60 minuter för aminopenicilliner. Några penicilliner, t.ex. cloxacilliner, nafcillin, oxacillin och ureidopenicilliner, utsöndras också till viss del (20-30%) via gallan (37, 65).

## **Toxiska effekter**

### *Överkänslighetsreaktioner*

Ett antal artiklar (1, 4, 7, 8, 10-14, 17, 18, 20, 21, 23-26, 29, 31, 38-48, 50-58, 60-63) har publicerats som beskriver överkänslighetsreaktioner vid yrkesmässig exponering för penicilliner. Det är framför allt personer anställda inom läkemedelstillverkning, hälso- och sjukvård och veterinärmedicin som beskrivs. Det handlar om överkänslighetsreaktioner både av typ IV, dvs. allergiskt kontakteksem, och typ I (IgE-medierad allergi) enligt Coombs och Gells klassificeringssystem (49). Även ett fall av penicillininducerad alveolit har beskrivits (13).

Typ I-reaktioner kännetecknas av ett eller flera symptom eller diagnoser som nässelfeber (urtikaria), hösnuva (allergisk rinit), nysningar, klåda, konjunktivit, angioödem, mag-tarmbesvär, andnöd, pipande andning, astma och anafylaktisk chock. Det är emellertid inte alltid möjligt att påvisa att IgE-antikroppar är inblandade i penicillininducerade snabba överkänslighetsreaktioner vid exponering via luftvägar eller huden och en, hittills dåligt känd, icke IgE-medierad immunologisk mekanism har föreslagits, se vidare kriteriedokumentet (37). Vidare kan en icke-immunologisk mekanism, t.ex. irritation orsakad av damm, ge en del liknande symptom (37).

Nedan beskrivs två studier som anger exponeringsnivåer. Även några relativt informativa fallrapporter beskrivs i texten och tabell 3. För beskrivning av ytterligare fallrapporter hänvisas till kriteriedokumentet (37).

I en icke referee-granskad NIOSH-rapport (23) undersöktes lungfunktionen och förekomsten av astmaliknande symptom (frågeformulär) hos penicillinexponerade personer som arbetade med penicillinpulver och -granulat i en läkemedelsindustri. Fyra olika penicilliner (ej närmare preciserat) hanterades. Totaldamm mättes med personburen mätutrustning, se ovan. De 36 penicillinexponerade (26 kvinnor och 10 män) indelades i tre subgrupper baserat på arbetsuppgifter: högexponerade (n=10, 5,97 mg/m<sup>3</sup>, range 2,48-12,47), medelxponerade (n=7, 0,50 mg/m<sup>3</sup>, range 0,08-1,48) och lågexponerade (n=19, 0,29 mg/m<sup>3</sup>, range 0,12-0,45). De penicillinexponerade (de tre grupperna sammanslagna) hade en ökad prevalens av attacker av andnöd med pipande andning (15 av 36, 42 %) jämfört med en kontrollgrupp (2 av 27, 7%) bestående av 27 anställda (23 kvinnor och 4 män) i samma industri som inte var penicillinexponerade och med en totaldammsexponering på 0,30 mg/m<sup>3</sup> (0,20-0,74). Om endast kvinnorna i grupperna jämfördes sågs även en signifikant ökad prevalens av kronisk hosta (13 av 26, 50%), pipande andning (14 av 26, 54%) och andfåddhet (9 av 26, 35%). Motsvarande siffror i kontrollgruppen var 2 av 23 (9%), 2 av 23 (9%) respektive 1 av 23 (4%). Ett dos-responssamband kunde inte påvisas mellan astmatiska symptom och exponering för penicillindamm, men författarna påpekar att flera personer i lågexponeringsgruppen tidigare hade arbetat i högexponerade delar av fabriken men flyttats pga. hälsoskäl. Lungfunktionstest (FEV<sub>1</sub>) utförda före och efter skift visade ingen skillnad mellan grupperna eller jämfört med kontrollgruppen. Författarna kunde inte otvetydigt dra slutsatsen att astma på grund av penicillinexponering förekom i fabriken eftersom påverkan i lungfunktionstest inte kunde påvisas. Emellertid använde några symptomatiska arbetare bronkdilaterande medel under skiften och spirometrimätningarna gjordes 6 timmar efter exponeringens början vilket kan ha varit för tidigt för att påvisa en FEV<sub>1</sub>-minskning (23).

Anställda (169 frivilliga av totalt 319) i en fabrik där syntetiska penicilliner framställdes, studerades av Shmunis *et al.* (61) i syfte att undersöka sambandet mellan immunologiska reaktioner, allergiska symptom och penicillinhalter i fabriken. Lufthalten av ampicillin mättes med personburen mätutrustning genom uppsamling på ett milliporfilter och kvantifiering med en bioassay enligt Garth *et al.* (19). De exponerade indelades i fyra exponeringsgrupper: grupp A (n=62) var exponerade för <0,1 mg/m<sup>3</sup>, grupp B (n=49) för 0,1-9,9 mg/m<sup>3</sup>, grupp C (n=42) för 10-263 mg/m<sup>3</sup> och grupp D (n=16) som var periodvis exponerade. Arbetarna intervjuades och endast symptom som uppkommit eller förvärrats under anställningen beaktades. 67 personer uppgav ett eller flera symptom. De vanligaste symptomen var begränsade hudutslag, rinnande näsa med nysningar, generell klåda och kliande ögon. Några uppgav även svullna ögon, ansikte och läppar, nässelfeber, pipande andning (2 personer), kronisk diarré, "black hairy tongue" och generaliserat hudutslag. Förekomsten av symptom var signifikant högre i grupp B eller C jämfört med grupp A. Man fann även ett signifikant samband mellan förekomsten av penicillinspecifika IgG- och/eller IgM-antikroppar och

symptom. Däremot sågs inget samband mellan förekomsten av symptom och anställningstid, ålder eller senast kända terapeutiska intag av penicillin. Pricktestning med PPL (penicilloylpolylysin) var negativ och intradermalt test var svagt positiv hos en person och gav hos några personer oklart resultat. En av 9 testade personer med eksem var lapptestpositiv för de penicilliner han arbetade med (61). Författarna påpekar att de högsta dammnivåerna som uppmättes var flera gånger över gränsvärdet för inert damm (15 mg/m<sup>3</sup>) och att detta skulle kunna utlösa de vanligaste uppgivna symptomen (hudutslag, rinnande näsa med nysningar, generell klåda och kliande ögon) via en icke immunologisk mekanism (61).

I en artikel av Reisman & Arbesman (46) beskrivs 3 fall av penicillin-sensibilisering. Fall 1 beskriver en kvinna som i sitt arbete under 5 år bl.a. delat ut penicillintabletter till patienter på ett mentalsjukhus. I 8 veckor lidit av nästäppa, rinit, generell klåda, konjunktivit, hosta och pipande andning på arbetet. Symptomen förekom endast på arbetet och började efter ca 30 min och ökade i intensitet under arbetspasset. Sista gången hon fått penicillin parenteralt var 3 år tidigare. Intradermala test med benzympenicillin och PPL var positiva, för benzympenicillin kraftigt, och inom 5 minuter fick hon en allvarlig systemisk reaktion med generell urtikaria, rinit, konjunktivit, hosta och andnöd. Fall 2 beskriver en sköterska som inom 10 minuter efter att hon ätit 2 penicillintabletter fått generell urtikaria. Hon svarade snabbt på behandling med adrenalin och antihistamin. Hon hade tidigare fått penicillin terapeutiskt vid många tillfällen utan symptom. Flera veckor efter denna första reaktion, utvecklade hon generell urtikaria varje dag på arbetet. I hennes arbetsuppgifter ingick att dela ut mediciner för oralt bruk, men inte att ge injektioner. Intradermala test med benzympenicillin och PPL var starkt positiva. Fall 3 beskriver en manlig jordbrukare, atopiker med allergisk rinit och astma, som vid tre tillfällen fått generell klåda, ett svullet finger och astma, straxt efter det att han injicerat kor med penicillin. Vid ett tillfälle hade han dessutom fått en kraftig urtikariell reaktion i ansiktet efter det att hans hustru, som just tagit en penicillintablett, vidrört honom med handen. Mannen hade tidigare vid många tillfällen fått penicillin terapeutiskt utan problem. Han hade även behandlat sina kor med penicillin utan problem under en tid (ej preciserat hur lång) efter det att han själv senast behandlats terapeutiskt. Intradermalt test med PPL var starkt positivt. Författarnas slutsats var att kvinnan i det första fallet sensibiliserats av upprepad inhalation av låga halter penicillin och kvinnan i det andra fallet genom parenteral exponering för penicillin eller genom inhalationsexponering. Hos mannen i det tredje fallet, skedde troligen sensibiliseringen genom hudkontakt och inhalation av penicillin när han administrerat penicillin till sina kor. Reaginer (IgE-antikroppar) mot penicillin påvisades hos alla tre personerna (46).

Tre män som exponerades för ampicillin och andra penicilliner genom hudkontakt och inhalation vid tillverkning av ampicillin, utvecklade rinit och symptom på astma efter ca 2 års anställning. Ingen av männen hade anamnes på astma, hösnuva eller läkemedelsallergi före exponeringen. Provokationstest genom inhalation gav med någon/några av de testade penicillinerna, en astmatisk

reaktion av sen typ (3-16 timmar efter exponeringen) med mer än en 15%-ig minskning av FEV<sub>1</sub>, och eosinofili i blodet inom 24 timmar efter exponeringen. Även oral provokation utlöste sen astma hos två av männen och hos den ena även urtikaria. Pricktest med penicilliner var negativa (12). Författarnas slutsats var att männen hade utvecklat astma som en följd av inhalation av penicillindamm, men ingen uppgift ges om eventuellt terapeutiskt penicillinintag under latensperioden på 2 år.

På en italiensk dermatologisk klinik lapptestades 3758 eksempatienter mellan åren 1968 och 1977, och 4472 mellan åren 1978 och 1983, med en serie läkemedel, inkluderande penicillin. Man fann att andelen positiva lapptest för penicillin hade minskat från 4,6 till 0,6% mellan de två tidsperioderna (1).

Bland patienter med yrkesrelaterat kontakteksem som lapptestades på en polsk dermatologiklinik sågs ett maximum positiva lapptest för penicillin under åren 1981 till 1985 (9,8%). Därefter minskade andelen positiva test och var 1996 till 1998 0,7%. Minskningen följde väl minskningen av användningen av benzylpenicillin, från 21 miljoner ampuller årligen 1989 till 4 miljoner 1998 (58).

Bland arbetare som regelbundet exponerades för bakampicillin i en svensk läkemedelsindustri, bedömdes, baserat på sjukdomshistoria, 39 personer ha utvecklat bakampicillinöverkänslighet under åren 1990 till 1998. 16 av fallen uppgav symptom tydande på typ I-överkänslighet (rinit), 19 tydande på kontaktallergi (eksem) och 4 tydande på både typ I- och kontaktallergi. I lapptest med bakampicillin var 11 positiva i första gruppen, 16 i andra gruppen och 3 i tredje gruppen och i pricktest var 5 av 8 testade, positiva i första gruppen och 1 av 2 testade i tredje gruppen. Av samtliga var 87% positiva i lymfocyttransformations-test (LTT) med bakampicillin (8). Inga lufthalter anges i artikeln men några opublicerade uppgifter finns. År 1997 uppmättes lufthalter vid satsning av benzylpenicillin på 2 till 90 mg/m<sup>3</sup> mätt som totaldamm, och 0,4 till 1,2 mg/m<sup>3</sup> vid uttag av bakampicillin vid torkning. Efter ombyggnad och inneslutning av processen i flera etapper under åren 1995 till 2002, uppmättes 2001, 16 och 0,1 mg/m<sup>3</sup>, och 2003, 0,3 och 0,1 mg/m<sup>3</sup> vid satsning respektive uttag (personligt meddelande 2005, Marie Haag Grönlund, AstraZeneca).

#### Experimentella studier

Inga publicerade studier har hittats som studerat effekter av penicilliner vid inhalationsexponering på djur (37).

Den kontaktallergena potentialen för benzylpenicillin har undersökts på människa med "human maximisation test" (32). Benzylpenicillin klassificerades vid olika tillfällen som ett moderat eller starkt kontaktallergen (Grad III-allergen, 32-52% sensibiliserade, respektive Grad IV-allergen, 56-80% sensibiliserade) på människa (32). När benzylpenicillin vidare undersöktes i ett modifierat test "reduced maximisation test" befanns exponering för en så låg koncentration som 0,1% i vaselin orsaka sensibilisering vid upprepad exponering (33).

**Tabell 3.** Sammanställning av några fallbeskrivningar av överkänslighetsreaktioner orsakade av penicilliner.

Exponerings-situation eller yrke	Antal fall	Effekt//Testresultat	Ref.
Syntes av pivmecillinam och pivampicillin	14	Ofta förekommande symptom som rinit, eksem och urtikaria hos 6 arbetare som arbetade med penicillinsyntes och rinit och konjunktivit hos 8 arbetare som fyllde på penicillinpulver innehålland smakämnen. Tre angav symptom på astma. Latenstiden mellan exponeringens början och uppträdande av symptom varierade kraftigt och var mellan 1 vecka och upp till 5 år. Symptomen förvärrades när exponeringen ökade. Basofil-histaminfrisättningsstest var positivt hos 5 av 14 och lapptest med olika penicilliner var positivt hos 4 av 9 testade.	38
Tillverkning av pivmecillinam och pivampicillin	45	I en fabrik där penicilliner framställdes läkarundersöktes 45 lapptestpositiva arbetare med eksem på fr.a. händer, armar, vader och ansikte. Alla var lapptestpositiva för minst ett av de testade penicillinerna, och 29 för två eller fler. 19 uppgav symptom på astma (n=5), fr.a. av sen typ, och/eller hösnuva (n=17). Latenstiden mellan exponeringens början och uppträdande av symptom var mellan 1 vecka och upp till 1 år. Fabriksmiljön var kraftigt kontaminerad av penicillindamm. Totalantalet som arbetade i fabriken anges ej.	39
Penicillin-tillverkning	1	Ett fall med penicillininducerad allergisk alveolit med hyperreaktiva luftvägar beskrivs. En 63-årig kvinna som i 12 år exponerats för penicillin i en läkemedelsindustri fick efter 5 års anställning, dagligen (efter 1-2 timmar på arbetet) problem med hosta, andnöd, pipande andning, tryck över bröstet och kliande hudutslag. Ibland även konjunktivit och rinit. Symptomen förvärrades med tiden. Hon undersöktes 18 månader efter att anställningen upphört. Intradermalt test med PPL gav en reaktion efter 6 timmar. Serumprecipitintest var negativt. Inhalationsprovokationstest med benzympenicillin (10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) i 60 min gav ingen omedelbar reaktion, men efter 2 timmar fick hon hosta, tryck över bröstet och pipande andning och minskning av FEV <sub>1</sub> och FVC med 12 respektive 20%. D <sub>CO</sub> sjönk med 20% efter 6 timmar. Provokation med enbart laktos gav inga reaktioner. Transbronkiell biopsi visade lätt fibros. Ett metakolintest utfört 24 timmar efter provokationstestet visade hyperreaktiva luftvägar. Drygt ett år senare var metakolintestet normalt.	13
Sköterska	1	En sjuksköterska fick erytem och kraftig svullnad i ansiktet med klåda, några timmar efter det att hon oavsiktligt sprutade sig i ansiktet med en lösning av benzympenicillin när hon skulle ge en injektion. Lapptest med benzympenicillin var positiv, pricktest negativ.	45
Sköterskor	21	I en lapptestundersökning av 333 sköterskor var 21 positiva för en eller flera av de testade penicillinerna. Även om det inte klart anges i artikeln hade troligen de 333 sköterskorna eksem.	56

**Tabell 3.** Fortsättning.

Exponerings-situation eller yrke	Antal fall	Effekt//Testresultat	Ref.
Sköterskor	7	Studien beskriver 6 sköterskor som reagerat vid vistelse i ett rum där penicillininjektioner gavs. Fyra fick en anafylaktisk chock, varav en även urtikaria. Av de två övriga fick en urtikaria och rinit, den andra enbart urtikaria. En sjunde sköterska beskrivs, som efter att oavsiktligt sprayat en penicillinlösning i ansiktet när hon skulle ge en injektion, reagerat med svullnad i ansiktet. Två dagar senare fick hon klåda i händerna, utbredd urtikaria och ett kraftigt blodtrycksfall 10 minuter efter det att hon berett en penicillinlösning.	53
Veterinärer	6	6 veterinärer med eksem fr.a. på händer, armar och i ansiktet, var lapptestpositiva för penetamat (penicillin som används för lokalbehandling av juverinflammation hos kor); 3 var även positiva för benzylpenicillin.	24
Veterinärer	23	Av 37 veterinärer med handikappande eksem var 23 lapptestpositiva för penetamat och 5 för benzylpenicillin.	26
Veterinärer	5	Av 34 veterinärer som hade eller hade haft eksem bedömdes 9 ha yrkesrelaterade positiva lapptestreaktioner. Av dessa 9 var 5 lapptestpositiva för penetamat varav 4 även var positiva för andra penicilliner.	14
Sköterska	1	En sköterska utvecklade eksem på händer och i böjveck efter ca 5 års arbete på ett sjukhus. Hon fick dessutom urtikaria och andnöd efter hudkontakt med en infusionslösning innehållande mezlocillin. Ökande besvär gjorde att hon fyra år senare bytte jobb. En öppen lapptest med mezlocillin gav en lokalt urtikariell reaktion efter 10 min. Efter 2 och 3 dagar sågs en eksematös reaktion. Benzyl- och fenoxymetylpenicillin-specifika IgE-antikroppar påvisades. Enligt författarna sensibiliserades hon troligen genom yrkesmässig exponering.	29
Sköterska	1	En sköterska som arbetat 15 år i yrket, fick, när han öppnade en förpackning innehållande amoxicillin, snabbt ansiktsödem, rino-konjungtivit, andnöd, samt tal- och sväljsvårigheter. Pricktest var positiva för amoxicillin och ampicillin. IgE-antikroppar påvisades mot benzyl- och fenoxymetylpenicillin, men inte mot amoxicillin och ampicillin. En histaminfrisättningstest var positiv för amoxicillin men inte för ampicillin.	10
Sköterskor, veterinärer	11	Av 14 689 patienter som utreddes för misstänkt kontaktallergi vid en belgisk hudklinik mellan åren 1978 och 2001, diagnosticerades yrkesrelaterat allergiskt kontakteksem hos 33 personer som jobbade inom hälso- och sjukvård. Av dessa var 11 (7 sköterskor, 4 veterinärer) lapptestpositiva för en eller flera penicilliner.	20
Boskaps-uppfödare	1	En boskapsuppfödare utvecklade eksem på händer, ansikte och båda sidor av halsen. Hans eksem blev värre varje gång han gjorde i ordning foder vilket bl.a. innebar att han blandade maten med olika antibiotika. Lapptestpositiv för penicillin och några andra antibiotika.	21

Den kontaktallergena potentialen för penicilliner har också bestämts i GPMT (Guinea Pig Maximation Test). I fyra studier (3, 22, 34, 35) klassificerades benzylpenicillin som ett extremt kontaktallergen (Grad V, 81-100 % sensibiliserade djur) enligt Magnussons och Kligmans klassificering (35) och i en femte studie (36) som ett starkt kontaktallergen (Grad IV, 65-80 % sensibiliserade djur). Även bakampicillin och cloxacillin har i marsvin klassificerats som Grad V-allergen (34). Mellan benzylpenicillin och bakampicillin visades en uttalad korsreaktivitet medan korsreaktiviteten med cloxacillin och de två andra var mer måttlig (34). För vidare detaljer se (37).

Benzylpenicillin har även testats i LLNA (Local Lymph Node Assay) i möss och befanns då vara en potentiell hudsensibiliserare (3, 30). Resultaten i mus antyder en svagare allergen potential för benzylpenicillin än i human- och marsvinsförsöken ovan (37).

### *Övriga effekter*

En rysk studie (64, citerad i 37 och 61) rapporterade om förändringar av normalfloran i mag-tarmkanalen hos antibiotikaexponerade arbetare. Feces-kulturer undersöktes hos 441 arbetare. Hos arbetare som exponerades för penicilliner sågs en högre frekvens med förändrad bakterieflora (92%) än hos arbetare exponerade för streptomycin (81%) och tetracyklin (76%). Dessutom sågs påtaglig växt av *Candida* och minskade vitamin C, B1 och B2-mängder i kroppen.

### **Carcinogenicitet**

IARC klassificerade 1990 (28) ampicillin (trihydrat och natriumsalt) vid oral och parenteral administrering, i Grupp 3 (ampicillin går inte att klassificera vad avser carcinogenicitet för människa).

### **Dos-respons- och dos-effektsamband**

Data saknas för att fastställa ett dos-respons- eller dos-effektsamband för effekter förenliga med en Typ I-sensibilisering, inklusive astma. Shmunes *et al.* (61) har rapporterat om en signifikant högre frekvens av allergiska symptom hos arbetare i en fabrik där syntetiska penicilliner framställdes, exponerade för en ampicillinhalt på 0,1-9,9 mg/m<sup>3</sup> i jämförelse med en grupp som exponerades för mindre än 0,1 mg/m<sup>3</sup>. I en icke referee-granskad rapport (23) anges en högre frekvens astmatiska symptom hos arbetare som exponerades för 0,29 mg penicillindamm/m<sup>3</sup> (0,12-0,45 mg/m<sup>3</sup>), mätt som totaldamm, jämfört med en kontrollgrupp. Inte i någon av studierna kan ett klart dos-responssamband påvisas mellan astmatiska symptom och penicillindamm. Ingen av studierna kan användas för att fastställa en nivå som ger sensibilisering.

Penicillininducerad allergisk alveolit har beskrivits i en studie (13), men inga exponeringsnivåer redovisas.



Den kontaktsensibiliserande potentialen hos penicilliner har i human- och djurexperimentella studier (marsvin) visats vara hög. Penicilliner övergavs också på ett tidigt stadium som lokalbehandlingsmedel på grund av att oacceptabelt många patienter sensibiliserades (15).

## Slutsatser

Yrkesmässig exponering för penicilliner via luftvägar eller hud kan orsaka sensibilisering och ge symptom, bl.a. astma, urtikaria och anafylaxi. Tillförlitliga data om exponeringsnivåer som ger sensibilisering saknas.

Yrkesmässig hudexponering kan orsaka allergiska kontakteksem. Experimentella data anger att risken för sensibilisering är hög vid hudkontakt.

## Referenser

1. Angelini G, Vena GA, Meneghini CL. Allergic contact dermatitis to some medicaments. *Contact Dermatitis* 1985;12:263-269.
2. Apoteket. *Svensk läkemedelsstatistik*. Stockholm: Apoteket AB, 1999.
3. Basketter DA, Scholes EW. Comparison of the local lymph node assay with the guinea-pig maximization test for the detection of a range of contact allergens. *Food Chem Toxicol* 1992;30:65-69.
4. Baur X, Fruhmann G. Berufsbedingtes Asthma bronchiale allergischer und irritativer Genese [Bronchial asthma of allergic or irritative origin as an occupational disease]. *Prax Klin Pneumol* 1979;33 Suppl 1:317-322. (på tyska, engelskt abstrakt)
5. Björnerot L, Franklin A, Tysen E. Usage of antibacterial and antiparasitic drugs in animals in Sweden between 1988 and 1993. *Vet Rec* 1996;139:282-286.
6. Brown RA, Jr., Schanker LS. Absorption of aerosolized drugs from the rat lung. *Drug Metab Dispos* 1983;11:355-360.
7. Brusilovskii ES, Tereshchenko Yu A, Sarova MA. Specific diagnosis of allergic affections involving the upper respiratory tract in persons engaged in the production of antibiotics. *Sov Med* 1970;33:33-36. (på ryska, engelskt abstrakt)
8. Cederbrant K, Marcusson-Ståhl M, Hultman P. Characterization of primary recall in vitro lymphocyte responses to bacampicillin in allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1450-1459.
9. Coleman JW, Blanca M. Mechanisms of drug allergy. *Immunol Today* 1997;19:196-198.
10. Condé-Salazar L, Guimaraens D, González A, Mancebo E. Occupational allergic contact urticaria from amoxicillin. *Contact Dermatitis* 2001;45:109.
11. Dalton JE, Pierce JD. Dermatological problems among pharmaceutical workers. *AMA Arch Derm and Syph* 1951;64:667.
12. Davies RJ, Hendrick DJ, Pepys J. Asthma due to inhaled chemical agents: ampicillin, benzyl penicillin, 6 amino penicillanic acid and related substances. *Clin Allergy* 1974;4:227-247.
13. de Hoyos A, Holness DL, Tarlo SM. Hypersensitivity pneumonitis and airways hyperreactivity induced by occupational exposure to penicillin. *Chest* 1993;103:303-304.
14. Falk ES, Hektoen H, Thune PO. Skin and respiratory tract symptoms in veterinary surgeons. *Contact Dermatitis* 1985;12:274-278.
15. Fisher AA. Allergic contact dermatitis to penicillin and streptomycin. *Cutis* 1983;32:314, 318, 324.
16. Flink O, Hamilton L, Frändén G. Penicillinkontamination på apotek. *Sven Farm Tidskr* 1980;84:144-148.

17. Foà B, Cavagna G, Lacati G, Terzaghi E. Applicazione della penicilloil-polilisina nello studio della sensibilizzazione alla penicillina in operai di una fabbrica di antibiotici. [The use of penicilloyl-polylysine in the study of penicillin sensitization among workers of an antibiotic factory]. *Med Lav* 1966;57:175-183. (på italienska, engelskt abstrakt)
18. Friedlander AS, Watrous RM, Feinberg SM. Contact dermatitis from penicillin. *Arch Derm Syph (Chicago)* 1946;54:517-523.
19. Garth MA, Bryant H, Kramer J, Kirshbaum A. Survey of a laboratory building for airborne antibiotics. *J Pharmaceutical Sciences* 1971;60:63-67.
20. Gielen K, Goossens A. Occupational allergic contact dermatitis from drugs in healthcare workers. *Contact Dermatitis* 2001;45:273-279.
21. Guerra L, Ventura N, Tardio M, Tosti A. Airborne contact dermatitis from animal feed antibiotics. *Contact Dermatitis* 1991;25:333-334.
22. Guillot JP, Gonnet JF, Clement C, Faccini JM. Comparative study of methods chosen by the Association Française de Normalisation (AFNOR) for evaluating sensitizing potential in the albino guinea-pig. *Food Chem Toxicol* 1983;21:795-805.
23. Hanke W, Patnode R. *Health hazard evaluation report no. GHE 80-169-1300*. Mylan Pharmaceutical, Morgantown, West Virginia. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health, 1983.
24. Hjorth N. Occupational dermatitis among veterinary surgeons caused by penethamate (benzyl penicillin-beta-diethylaminoethyl ester). *Berufsdermatosen* 1967;15:163-175.
25. Hjorth N, Weismann K. Occupational dermatitis among veterinary surgeons caused by spiramycin, tylosin, and penethamate. *Acta Derm Venereol* 1973;53:229-232.
26. Hjorth N, Roed-Petersen J. Allergic contact dermatitis in veterinary surgeons. *Contact Dermatitis* 1980;6:27-29.
27. Hou JP, Poole JW. Beta-lactam antibiotics: their physicochemical properties and biological activities in relation to structure. *J Pharm Sci* 1971;60:503-532.
28. IARC. Pharmaceutical drugs. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 50. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1990;50:153-167.
29. Keller K, Schwanitz HJ. Combined immediate and delayed hypersensitivity to mezlocillin. *Contact Dermatitis* 1992;27:348-349.
30. Kimber I, Hilton J, Dearman RJ, Gerberick GF, Ryan CA, Basketter DA, Lea L, House RV, Ladics GS, Loveless SE, Hastings KL. Assessment of the skin sensitization potential of topical medicaments using the local lymph node assay: an interlaboratory evaluation. *J Toxicol Environ Health A* 1998;53:563-579.
31. Kleine-Natrop HE. Antibiotika als berufliche Allergene in der Arzneimittelindustrie. [Antibiotics as occupational allergens in drug industry.] *Berufsdermatosen* 1956;4:269. (på tyska, engelskt abstrakt)
32. Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 1966;47:393-409.
33. Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay. II. Factors influencing the induction and measurement of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 1966;47:375-392.
34. Kristofferson A, Ahlstedt S, Enander I. Contact sensitivity in guinea pigs to different penicillins. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982;69:316-321.
35. Magnusson B, Kligman AM. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *J Invest Dermatol* 1969;52:268-276.
36. Maurer T, Thomann P, Weirich EG, Hess R. Predictive evaluation in animals of the contact allergenic potential of medically important substances. II. Comparison of different methods of cutaneous sensitization with "weak" allergens. *Contact Dermatitis* 1979;5:1-10.

37. Moore G, Nygren O. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals*. 134. Penicillins. *Arbete och Hälsa* 2004;6:1-57. Arbetslivsinstitutet, Stockholm.
38. Møller NE, Skov PS, Norn S. Allergic and pseudo-allergic reactions caused by penicillins, cocoa and peppermint additives in penicillin factory workers examined by basophil histamine release. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1984;55:139-144.
39. Møller NE, Nielsen B, von Wurden K. Contact dermatitis to semisynthetic penicillins in factory workers. *Contact Dermatitis* 1986;14:307-311.
40. Møller NE, Jeppesen K. Patch testing with semisynthetic penicillins. *Contact Dermatitis* 1987;16:227-228.
41. Møller NE, Nielsen B, von Wurden K. Changes in penicillin contamination and allergy in factory workers. *Contact Dermatitis* 1990;22:106-107.
42. Møller NE, von Wurden K. Hypersensitivity to semisynthetic penicillins and cross-reactivity with penicillin. *Contact Dermatitis* 1992;26:351-352.
43. Naclerio R, Mizrahi EA, Adkinson NF, Jr. Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:294-301.
44. O'Driscoll BJ. Desensitization of nurses allergic to penicillin. *Br Med J* 1955;2:473-475.
45. Pecegueiro M. Occupational contact dermatitis from penicillin. *Contact Dermatitis* 1990;23:190-191.
46. Reisman RE, Arbesman CE. Systemic allergic reactions due to inhalation of penicillin. *JAMA* 1968;203:184-185.
47. Rembadel P, Rudzki E. Occupational allergy in the production of drugs. *Pol Tyg Lek* 1990;45:82-84. (på polska, engelsk abstrakt)
48. Roberts AE. Occupational allergic reactions among workers in a penicillin manufacturing plant; simple and inexpensive method of diagnosis and treatment. *A M A Arch Ind Hyg Occup Med* 1953;8:340-346.
49. Roit I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. London , New York: Gower Medical Publishing, 1985
50. Rudzki E, Lukasiak B, Leszczynski W. Penicillin hypersensitivity and haemagglutinating antibodies in workers at a penicillin factory. *Acta Allergol* 1965;20:206-214.
51. Rudzki E. Occupational dermatitis among health service workers. *Dermatosen* 1979;27:112-115.
52. Rudzki E, Rebandel P, Grzywa Z, Pomorski Z, Jakiminska B, Zawisza E. Occupational dermatitis in veterinarians. *Contact Dermatitis* 1982;8:72-73.
53. Rudzki E, Rebandel P. Occupational contact urticaria from penicillin. *Contact Dermatitis* 1985;13:192.
54. Rudzki E, Rebandel P, Glowacka M. Inhalatory, food and contact hypersensitivity to penicillin. *Pol Tyg Lek* 1986;40:1143-1145. (på polska, engelskt abstrakt)
55. Rudzki E, Rebandel P, Rebandel B. Occupational allergy to antibiotics. *Med Pr* 1986;37:383-387. (på polska, engelskt abstrakt)
56. Rudzki E, Rebandel P, Grzywa Z. Patch tests with occupational contactants in nurses, doctors and dentists. *Contact Dermatitis* 1989;20:247-250.
57. Rudzki E, Rebandel P. Hypersensitivity to semisynthetic penicillins but not to natural penicillin. *Contact Dermatitis* 1991;25:192.
58. Rudzki E, Rebandel P, Hudymowicz W. Decrease in frequency of occupational contact sensitivity to penicillin among nurses in Warsaw. *Contact Dermatitis* 1999;41:114.
59. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987;107:204-215.
60. Schulz KH. Allergische Berufsekzeme durch Ampicillin [Occupational eczema caused by ampicillin]. *Berufsdermatosen* 1970;18:132-143. (på tyska, engelskt abstrakt)

61. Shmunes E, Taylor JS, Petz LD, Garratty G, Fudenberg HH. Immunologic reactions in penicillin factory workers. *Ann Allergy* 1976;36:313-323.
62. Stejskal VD, Olin RG, Forsbeck M. The lymphocyte transformation test for diagnosis of drug-induced occupational allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:411-426.
63. Stejskal VD, Forsbeck M, Olin R. Side-chain-specific lymphocyte responses in workers with occupational allergy induced by penicillins. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;82:461-464.
64. Vilshanskaya FL, Shteinberg GB. Modification of the bacteria of the intestine and other organs following occupational exposure to antibiotics (streptomycin, tetracycline, penicillin). *Gigiena truda i professional' nye Zabolevani* 1970;14:25-28. (på ryska, engelskt abstrakt)
65. Wright AJ. The penicillins. *Mayo Clin Proc* 1999;74:290-307.
66. Zent C. Drug allergy. *S Afr Med J* 1994;84:281-286

## Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

### n-Hexanal

#### 2006-03-29

Underlaget har sitt ursprung i ett projekt som redovisas i en rapport från Västernorrlands Landsting (45) och i en senare publikation (46). Rapporten beskriver hexanalbildning vid tillverkning och förvaring av träpellets. Övriga delar baseras på litteratur publicerad under 2002-2005 som söktes på ToxNet (2005-11-07) och på Entrez-PubMed (2006-01-20).

#### Kemisk-fysikaliska data

CAS nr	66-25-1
Synonymer/handelsnamn	aldehyd C-6, caproaldehyd, capronaldehyd, 1-hexanal, hexanaldehyd, hexylaldehyd
Strukturformel	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{COH}$
Molekylvikt:	100,18
Densitet	0,814
Kokpunkt	131 °C
Smältpunkt	-56 °C
Flampunkt	32 °C
Ångtryck	1,5 kPa (25 °C)
Mättnadskoncentration	14 882 ppm (25 °C)
Löslighet i vatten	5,64 g/l (30 °C)
Log P <sub>oktanol/vatten</sub>	1,78
Omvandlingsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,245 ppm, 1 ppm = 4,1 mg/m <sup>3</sup>

Hexanal är en aldehyd som förekommer eller bildas naturligt i växt- och djurriket. Hexanal kan snabbt brytas ned i t.ex. humana celler. Molekylen är reaktiv och binder till t.ex. proteiner i cellen (14, 15, 33) och tillskrivs irriterande egenskaper (2). Litteratur som specifikt beskriver hexanals toxikologiska effekter på djur eller människa är relativt sparsam. I samband med ökad användning av träpellets som energikälla i Sverige och i andra länder ökar exponeringen och antalet exponerade människor.

Vid kammarexponering anger försökspersoner lukt vid 2 ppm (13). Lukttröskeln för hexanal är hos ekorrpa och grissvansmakak under 1 ppm och hos vissa individer under 1 ppb, vilket visar ett välutvecklat luktsinne för hexanal och andra alifatisk aldehyder (27).

## Förekomst

Hexanal förekommer naturligt i föda och uppges förekomma i åtminstone 100 olika födoämnen (äpplen, jordgubbar, te, tobak, kaffe m.m.) (16). I artikeln ges en maximal koncentration på 300 mg/kg (3 mmol/kg). Hexanal har ”gräsliknande” eller ”lövliknande” doft (40) och har påvisats i bl.a. matlagningsolja (50). Hexanal kan bildas i föda vid härskning (35) och kan förekomma i dricksvatten (0,2-0,8 µg/l) (26). Hexanal används som smaktillsats i mat, vid organisk syntes, i gummi, i färger, i insekticider m.m.

I en studie av hexanalnivåer i bostadsrum i Paris uppmättes stora variationer. Medelvärdet var 33,5 µg/m<sup>3</sup> (8,2 ppb), men 95e övre percentilen låg på 150 µg/m<sup>3</sup> eller 37 ppb (7).

I en nyligen publicerad studie visades att hexanal bildas vid lagring av träpellets, sannolikt som en produkt av pågående autooxidation (46). Koncentrationer över 24 ppm (100 mg/m<sup>3</sup>) har uppmätts i lagringsutrymmen för pellets på fabrik. På en servicebrygga var koncentrationen 83 mg/m<sup>3</sup> och i traktorhytten vid utlastning uppmättes 4,3 mg/m<sup>3</sup>. Träpellets används för bl.a. husuppvärmning i ökande utsträckning i Sverige och år 2001 producerades 714 000 ton träpellets i landet. I källarutrymmen invid pannrum i bostadshus har nivåer på 0,8 mg/m<sup>3</sup> uppmätts (46). Hexanal bildas också vid autoklavering av träspån som används i försöksdjursburar (23).

Hexanal kan också bildas i kroppens vävnader vid så kallad lipidperoxidation (17, 33, 49). Omega-6-fettsyror ger upphov till hexanal. Lipidperoxidation är en patologisk/toxikologisk process som kan initieras i biologisk vävnad av t.ex. oxidativ stress som i sin tur kan initieras av flera olika typer av xenobiotika. Hexanal, och andra aldehyder som bildas vid den oxidativa nedbrytningen av fleromättade fettsyror, kan användas som indikator på att lipidperoxidering har förekommit i en vävnad. Ett flertal sådana studier finns.

Hexanal har påvisats i fettväv hos människa, men kvantitativa data anges ej (36). Hexanal förekommer i normal utandningsluft från människa (ca 18 nmol/l kondensat). Rökare har högre nivåer liksom personer med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (8). Även saliv innehåller hexanal. (1, 8, 9). I en kinesisk studie bestämdes nivån i blod. Hos sju friska personer låg den mellan 34 och 180 nM (3,4-18 µg/l) och hos 10 behandlade lungcancerpatienter mellan 1900 och 5500 nM (11, 28).

Av kanske speciellt intresse är att höga mängder hexanal påvisats i åderförkalkningsplack (18), där hexanal kan ha betydelse för sjukdomsutveckling (se nedan).

## Exponeringsvägar, upptag, utsöndring

Yrkesexponering för aldehyder kan ske via inandning, hudupptag och intag via munnen (38). För den allmänna befolkningen kan exponering i huvudsak ske via inandning och via födan och vatten. Det genomsnittliga intaget av hexanal för en

holländsk befolkning har skattats till 16,5 µg/dag (6,0 mg/år) (21). Inga kvantitativa uppgifter om upptag har påträffats.

Vid intravenös injektion av hexanal på mus (68 mg/kg) avklingade plasmanivåerna inom några minuter men låg sedan på relativt stabil nivå (ca 170 nmol/ml) under två timmar. I lunga nås en topp vid 30 min, varefter nivån sjunker (49).

Omkring 2 µmol (200 µg) hexanal utsöndras i urin hos friska kontrollpersoner under 24 timmar (37), och denna mängd ökade inte med en timmes fysisk träning.

## Metabolism

Inga *in vivo*-studier av metabolism har påträffats. Allmänt gäller att metabolism av aldehyder kan ske via oxidering till motsvarande syra. Den kan katalyseras av aldehyddehydrogenas (ALD). Det är visat att ALD skyddar celler mot hexanal-inducerad hämning av celltillväxt i en *in vitro*-modell (47), och en variant som finns hos människa har visats vara högaktiv. I en tidigare studie visades att en annan isoform av ALD, som induceras av TCDD (tetrakloridbenzo-p-dioxin) och uttrycks i råttlevertumörer, oxiderade bl.a. hexanal (31).

Någon påverkan på glutathionnivåer i muslunga efter injektion av 68 mg hexanal/kg sågs ej (49).

Reduktion av hexanal till hexanol har visats i råttjärna, och man har också visat att hexanal kan kondenseras med pyruvat till acyloiner och 3-hydroxyoktan-2-on genom aktivitet av pyruvatdehydrogenas (24).

## Toxicitet

Långtidsstudier av hexanals toxicitet saknas.

### *Humandata*

Lågmolekylära aldehyder i allmänhet anges vara starkt irriterande för slemhinnor i näsan, munnen och övre luftvägarna. Inga specifika uppgifter om den mer långkedjiga hexanals effekter på människa har påträffats i Patty (2).

I en studie har försökspersoner (21-28 år) exponerats för hexanal (0 ppm, 2 ppm och 10 ppm) i två timmar vid tre tillfällen med åtminstone 2 veckors mellanrum (13). Försökspersonerna fick inte veta i vilken ordning exponeringarna skedde. Symtom graderades före, under och efter exponeringen av försökspersonerna själva genom markeringar på en 100 mm lång s.k. VAS (Visuell Analog Skala). Tio skalor, en för varje symtomgrupp, markerades med ledning av förtryckta angivelser av svårighetsgrad. Symtomgrupperna var "obehag i ögonen: brinnande, irriterande eller rinnande ögon", "obehag i näsan: brinnande, irriterande eller rinnande näsa", "obehag i svalg och luftvägar", "andningssvårigheter", "lösningsmedelslukt", "huvudvärk", "trötthet", "illamående", "yrsel", "förgiftningskänsla". Dessutom mättes lungfunktion, nasal slemhinnesvullnad, blinkningsfrekvens och inflammationsmarkörer (CRP och IL-6) i blodprov (tagna 3 timmar efter exponeringens slut). Vid 10 ppm hexanal angav försökspersonerna förutom "lösningsmedelslukt" även "ögonobehag" (16,5 mm/100 mm) och andra symtom. 16,5 mm

överskred inte den verbala graderingen ”ganska”. Vid 10 ppm var även blinkningsfrekvensen signifikant ökad. Författarna drar slutsatsen att 10 ppm hexanal ger en svag irriterativ effekt (LOAEL, lowest observed adverse effect level), medan 2 ppm var NOAEL (no adverse effect level) i studien.

### *Djurdata*

Oralt LD<sub>50</sub> för råttor anges till 4890 mg/kg (41).

I en inhalationsstudie (41) från 50-talet exponerades råttor för 2000 ppm under 4 timmar. Mortaliteten var 1/6. I samma studie exponerades råttor också för ”koncentrerad ånga” under 1 timme och mortaliteten var då 0/6. Hexanal uppges vara lätt irriterande för kaninhud och kaninöga.

Enligt Grant har ögonirritation på kanin angetts till 5 på en 10-gradig skala (20).

Hos möss har RD<sub>50</sub>-värdet (den koncentration som minskar andningsfrekvensen med 50%) för hexanal bestämts till 1116 (B6C3F<sub>1</sub> möss) och 1029 ppm (Swiss-Webster möss) (42).

I en stor studie fick han- och honråttor hexanal via dricksvattnet (beräknat intag: 0,1, 1,2, 12,6, och 124,7 mg/kg/dag) i 4 veckor. Varje dosgrupp bestod av 10 råttor per kön. I studien fanns också två kontrollgrupper och andra grupper som exponerades för andra ämnen. Organvikter, 18 hematologiska parametrar och levermikrosomala aktiviteter mättes. Totalt 26 organ/vävnader inklusive bukspottkörtel undersöktes histologiskt. Alla råttor överlevde och deras tillväxt påverkades inte av någon dos. Författarna konkludera att behandlingsrelaterade morfologiska förändringar (lätt påverkan av sköldkörtel, lever och njure) endast förekom i högdosgruppen. Man noterade också en svag sänkning av laktatdehydrogenasaktiviteten i serum, men den var inte dosberoende (26).

Hexanal emitterat från autoklaverat träspån i försöksdjursburar har visats bidra till dödsfall bland genetiskt modifierade musungar. En förklaring kan vara att hexanal (4 µg/35 g träspån) inducerade Fos-expression (ökar aktiviteten av protein som ökar celltillväxt) hos mushonor i vissa hjärnområden. Detta kan påverka kontrollen av maternellt och emotionellt beteende och försämra digivningen (22). Exponeringsnivån är okänd, liksom relevansen för människa.

### *In-vitro data*

Relativt många studier där hexanal testats i olika cellmodeller är publicerade. Ett illustrativt urval refereras här.

I en studie på humana endotelceller från navelven framstod hexanal som otoxisk (koncentrationer upp till 0,1 mM) i förhållande till omättade aldehyder och framför allt i förhållande till linolensyraperoxiden (25). Vid koncentrationer mellan 10 och 30 mM hexanal dog (trypanblåttupptag) en stor andel av primära hepatocyter från såväl råttor som människor. 100 mM dödade alla rått hepatocyterna (32). Kineshamsterfibroblaster (V79) hämmas i sin tillväxt av 0,1 mM och högre koncentrationer (47). Bildningen av den inflammatoriska signalsubstansen TNF-α hämmas i human makrofager av lipidperoxideringsprodukter. Hexanal hörde till de mindre potenta hämmarna men koncentrationer på 0,2 till 1,0 mM hade viss



effekt (19). Hexanal (50  $\mu$ M) ökade expressionen av CD36 i makrofager (48). När hexanal jämförs med andra lipidperoxideringsprodukter uppvisar den en lägre men dock toxisk effekt genom att sänka t.ex. ATP-nivåer (4, 12).

I en studie där  $\beta$ -cellöar, isolerade från bukspottkörtel på råttor, exponerades för olika kombinationer av inflammatoriska cytokiner, visades att bl.a. hexanal bildades i dessa celler som en följd av oxidativ stress. Man visade också att låga koncentrationer av hexanal (0,001-0,2 mM) minskade insulinproduktionen och skadade cellerna (44). I en senare studie (34) med en liknade modell visades att hexanal (0,1 mM) gav en relativt liten effekt (i jämförelse med en annan lipidperoxideringsprodukt) på insulinproduktionen. Effekten av de lägsta koncentrationerna använda av Suarez-Pinzon *et al.* (44) bekräftades ej. En sökning (2005-11-04) i citerande artiklar ger ingen indikation på att hexanal studerats vidare vad avser toxicitet i  $\beta$ -cellöar.

I en modell inriktad på cellulär kommunikation (gap-junction-kommunikation, GJIC) och åderförkalkning användes glatta muskelceller från human navelsträng. Man visade en dosberoende hämning inducerad av en potent lipidperoxideringsprodukt, men också en viss effekt av hexanal. Effekten var dock inte dosberoende och GJIC var endast svagt sänkt i dosintervallet 0,005-0,05 mM (10).

Hexanal har påvisats i åderförkalkningsplack (18). Man visade också att det kolesterolsänkande läkemedlet simvastatin sänker hexanalmängden i sådan plack och frågan uppkom om hexanal och andra lipidperoxideringsprodukter kan spela roll vid åderförkalkningssjukdom. I fortsatta studier har gruppen studerat induktion av glycoproteinet TF (tissue factor), via Fos-aktivering, i glatta muskelceller från kärlvägg (5). Man fann att 5  $\mu$ M hexanal ger en kraftig induktion av TF. Tidigare studier anger att TF kan stimulera blodproppsbildning vid t.ex. plackruptur (43), och författarna (5) drar slutsatsen att endogent bildat hexanal kan fungera som en signalsubstans som kan bidra till t.ex. uppkomst av hjärtinfarkt eller stroke.

### **Genotoxicitet och carcinogenicitet**

Olika aldehyders påverkan på DNA-tvårbindingar och enkelsträngbrott (single strand break, SSB) studerades i V79-celler (29). Hexanal (0,5-4,5 mM) hörde till de ämnen som inducerade enkelsträngbrott. Delvis samma författare publicerar senare (3) ytterligare gentoxstudier, denna gång på resistensutveckling i V79-celler mot 6-thioguanine eller ouabain (som mått på genotoxicitet). Man drog slutsatsen att bl.a. hexanal är mutagent i koncentrationer omkring 3-30 mM. I ytterligare senare studier på rått- och humanhepatocyter (32) visas att 30 mM har viss effekt på DNA (UDS, unscheduled DNA synthesis) i råtthepatocyter, men vid denna koncentration dog hälften av cellerna. När det gäller humana celler dog inte så många och ökad UDS påvisades inte. Andra svagheter med studien är att bara två cellbatcher användes och att gränsen för klart positivt svar aldrig uppnåddes. Gruppen drar nu slutsatsen att sannolikheten för genotoxiska effekter hos människor är negligerbar. Man menar att hexanal på sin höjd är svagt genotoxisk och

att aktuella koncentrationer knappast kan uppkomma i humana vävnader. Författarna torde i första hand ha avsett endogent bildat hexanal, men inte heller inandad hexanal torde generera millimolära koncentrationer i t.ex. nässlemhinnans celler.

I en gentox-studie användes en Salmonellavariant (TA104) som är speciellt känslig för t.ex. lipidperoxideringsprodukter, men hexanal var inte mutagent (30). I en riskbedömningsöversikt gällande aldehyders carcinogena potential (16) citeras ej ovanstående publikationer om genotoxicitet och hexanal behandlas som en substans utan informativa data.

Inga studier av carcinogenicitet har påträffats.

### **Reproduktionseffekter**

I en *in vitro*-studie på humana spermatozoer har hexanal visats hämma fruktosförbränning. Koncentration som hämmar var ca 0,3 mM (39). I en senare studie (6) av spermicider visades att hexanal hämmade spermiers mobilitet vid en koncentration av 0,1% (1 g/lit eller 10 mM).

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

Tidigare icke-kvantitativa data anger att hexanal kan vara irriterande för slemhinnor och hud. En senare kammarstudie anger osäker påverkan vid 2 ppm och irritation inklusive ökad blinkfrekvens vid 10 ppm hos friska försökspersoner (13).

RD<sub>50</sub>, dvs. den koncentration som minskar andningsfrekvensen med 50%, har rapporterats vara ca 1000 ppm för hexanal på möss (42). 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 ca 30 ppm för hexanal.

Längre inhalationsstudier på djur saknas, men en dricksvattenstudie (med 4 dosgrupper) anger ett LOEL (med endast lätta morfologiska sköldkörtel-, lever- och njurförändringar) vid 125 mg hexanal/kg/dag (26).

Cellstudier anger att hexanal är relativt otoxiskt i många celltyper. I flertalet tycks den lägsta koncentration som ger celledöd ligga strax under 1 mM (ca 100 mg/l), ett koncentrationsintervall som möjligen kan ha uppnåtts med högsta dosen (1000 mg/l dricksvatten) i dricksvattenstudien (26). En cellstudie anger dock att hexanal kan vara toxiskt för bukspottkörtelns insulinproducerande celler i så låg koncentration som 0,001 mM (44). Möjligt är att dessa celler är speciellt känsliga för hexanal, men någon effekt på t.ex. blodglukos efter 4 veckor rapporterades inte i dricksvattenstudien. Man kan också notera att någon bekräftelse av eller kommentar rörande detta fynd inte återfunnits vid sökning (2005-11-04) i senare litteratur.

En nyligen beskriven effekt av hexanal gäller en potentiell roll vid åderförkalkning och dess följsjukdomar (5). I en cellmodell visades 5  $\mu$ M fungera som signalmediator och kan tänkas bidra till blodproppsbildning. Relevansen *in vivo* är

okänd, liksom den luftkoncentration som kan ge tillräckligt hög blodkoncentration.

Tidiga cellstudier anger att hexanal skulle kunna vara genotoxiskt. Det bör dock påpekas att koncentrationerna varit höga och effekterna små, samt att resultaten ej kunnat bekräftas (enligt den här sammanfattade litteraturen) av andra laboratorier (30). I den publicerande gruppens senaste arbete om hexanal drar man själva slutsatsen att hexanals eventuella gentoxicitet är negligerbar för människa (32), (tabell 1).

## Slutsatser

Långtidsstudier saknas och det vetenskapliga underlaget är ej tillräckligt för att fastställa kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för hexanal. Kammarförsök visar att hexanal ger irritationsbesvär vid en luftkoncentration på 10 ppm.

**Tabell 1.** Dos/koncentrations-effekt-samband för hexanal

Typ av studie	Exponering	Effekt	Ref.
<i>Humanstudie</i>			
Kammarstudie	2 ppm, 8 mg/m <sup>3</sup> i 2 timmar	Osäker påverkan	13
	10 ppm, 40 mg/m <sup>3</sup> i 2 timmar	Irritation med ökad blinkfrekvens	
<i>Råttstudie</i>			
Hexanal i dricksvatten	12,6 mg/kg/dag i 4 veckor	NOAEL för en mängd endpoints	26
	125 mg/kg/dag i 4 veckor	Lätt påverkan av sköldkörtel, lever, njure	
<i>Musstudie</i>			
Inhalationsstudie	1116 ppm, 4,6 g/m <sup>3</sup> (Swiss-Webster) 1029 ppm, 4,2 g/m <sup>3</sup> (B6C3F <sub>1</sub> ) i 10 minuter	RD <sub>50</sub> (den koncentration som minskar andningsfrekvensen med 50%)	42
<i>Cellkulturstudier</i>			
β-Celler (råtta) i kultur	0,001 mM	LOAEL för minskad insulinprod. (studien ej bekräftad, och motsägs av andra data)	44
Humana kärl- muskelceller	0,005 mM	Induktion av TF	5
Hamsterfibro- blaster	0,1 mM	Hämmad tillväxt	47
Humana sperma- tozoer	0,3 mM	Hämmad fruktosförbränning	39
Mutagenstudier	3-30 mM	Svag mutagenicitet vid kraftig cytotoxicitet, tveksamt värde	32

## Referenser

1. Andreoli R, Manini P, Corradi M, Mutti A, Niessen WM. Determination of patterns of biologically relevant aldehydes in exhaled breath condensate of healthy subjects by liquid chromatography/atmospheric chemical ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2003;17:637-645.
2. Brabec MJ. Aldehydes and acetals. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology Vol.2A: Toxicology*. 3rd revised ed. New York: John Wiley & Sons, 1981: 2629-2669.
3. Brambilla G, Cajelli E, Canonero R, Martelli A, Marinari UM. Mutagenicity in V79 Chinese hamster cells of n-alkanals produced by lipid peroxidation. *Mutagenesis* 1989;4:277-279.
4. Cabré A, Girona J, Vallve JC, Heras M, Masana L. Cytotoxic effects of the lipid peroxidation product 2,4-decadienal in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2003;169:245-250.
5. Cabré A, Girona J, Vallve JC, Masana L. Aldehydes mediate tissue factor induction: a possible mechanism linking lipid peroxidation to thrombotic events. *J Cell Physiol* 2004;198:230-236.
6. Chow PY, Holland MK, Suter DA, White IG. Evaluation of ten potential organic spermicides. *Int J Fertil* 1980;25:281-286.
7. Clarisse B, Laurent AM, Seta N, Le Moullec Y, El Hasnaoui A, Momas I. Indoor aldehydes: measurement of contamination levels and identification of their determinants in Paris dwellings. *Environ Res* 2003;92:245-253.
8. Corradi M, Rubinstein I, Andreoli R, Manini P, Caglieri A, Poli D, Alinovi R, Mutti A. Aldehydes in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1380-1386.
9. Corradi M, Pignatti P, Manini P, Andreoli R, Goldoni M, Poppa M, Moscato G, Balbi B, Mutti A. Comparison between exhaled and sputum oxidative stress biomarkers in chronic airway inflammation. *Eur Respir J* 2004;24:1011-1017.
10. de Haan LH, Bosselaers I, Jongen WM, Zwijsen RM, Koeman JH. Effect of lipids and aldehydes on gap-junctional intercellular communication between human smooth muscle cells. *Carcinogenesis* 1994;15:253-256.
11. Deng C, Zhang X, Li N. Investigation of volatile biomarkers in lung cancer blood using solid-phase microextraction and capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004;808:269-277.
12. Dever G, Stewart LJ, Pitt AR, Spickett CM. Phospholipid chlorohydrins cause ATP depletion and toxicity in human myeloid cells. *FEBS Lett* 2003;540:245-250.
13. Ernstgård L, Iregren A, Sjögren B, Svedberg U, Johanson G. Acute effects of exposure to hexanal vapours in humans. *J Occup Environ Med* 2006;48:573-580.
14. Fenaille F, Guy PA, Tabet JC. Study of protein modification by 4-hydroxy-2-nonenal and other short chain aldehydes analyzed by electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom* 2003;14:215-226.
15. Fenaille F, Tabet JC, Guy PA. Study of peptides containing modified lysine residues by tandem mass spectrometry: precursor ion scanning of hexanal-modified peptides. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2004;18:67-76.
16. Feron VJ, Til HP, de Vrijer F, Woutersen RA, Cassee FR, van Bladeren PJ. Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutat Res* 1991;259:363-385.
17. Frankel EN, Hu ML, Tappel AL. Rapid headspace gas chromatography of hexanal as a measure of lipid peroxidation in biological samples. *Lipids* 1989;24:976-981.
18. Girona J, La Ville AE, Sola R, Plana N, Masana L. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol* 1999;83:846-851.

19. Girona J, Vallve JC, Ribalta J, Heras M, Olive S, Masana L. 2,4-Decadienal downregulates TNF-alpha gene expression in THP-1 human macrophages. *Atherosclerosis* 2001;158:95-101.
20. Grant WM. *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*. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas, Publisher Ltd, 1986.
21. Guicherit R, Schulting FL. The occurrence of organic chemicals in the atmosphere of the Netherlands. *Sci Total Environ* 1985;43:193-219.
22. Hamaguchi-Hamada K, Hamada S, Yagi T. Exposure to hexanal odor induces extraordinary Fos expression in the medial preoptic area and amygdala of Fyn tyrosine kinase-deficient mice. *Mol Brain Res* 2004;130:187-190.
23. Hamaguchi-Hamada K, Sanbo C, Hamada S, Yagi T. Exposure to hexanal odor influences maternal behavior and induces neonatal death in Fyn tyrosine kinase-deficient mice. *Neurosci Res* 2004;48:259-267.
24. Jaar V, Ste-Marie L, Montgomery JA. Striatal metabolism of hexanal, a lipid peroxidation product, in the rat. *Metab Brain Dis* 1999;14:71-82.
25. Kaneko T, Kaji K, Matsuo M. Cytotoxicities of a linoleic acid hydroperoxide and its related aliphatic aldehydes toward cultured human umbilical vein endothelial cells. *Chem Biol Interact* 1988;67:295-304.
26. Komsta E, Chu I, Secours VE, Valli VE, Villeneuve DC. Results of a short-term toxicity study for three organic chemicals found in Niagara River drinking water. *Bull Environ Contam Toxicol* 1988;41:515-522.
27. Laska M, Hofmann M, Simon Y. Olfactory sensitivity for aliphatic aldehydes in squirrel monkeys and pigtail macaques. *J Comp Physiol A* 2003;189:263-271.
28. Li N, Deng C, Yin X, Yao N, Shen X, Zhang X. Gas chromatography-mass spectrometric analysis of hexanal and heptanal in human blood by headspace single-drop microextraction with droplet derivatization. *Anal Biochem* 2005;342:318-326.
29. Marinari UM, Ferro M, Sciaba L, Finollo R, Bassi AM, Brambilla G. DNA-damaging activity of biotic and xenobiotic aldehydes in Chinese hamster ovary cells. *Cell Biochem Funct* 1984;2:243-248.
30. Marnett LJ, Hurd HK, Hollstein MC, Levin DE, Esterbauer H, Ames BN. Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in Salmonella tester strain TA104. *Mutat Res* 1985;148:25-34.
31. Marselos M, Lindahl R. Substrate preference of a cytosolic aldehyde dehydrogenase inducible in rat liver by treatment with 3-methylcholanthrene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988;95:339-345.
32. Martelli A, Canonero R, Cavanna M, Ceradelli M, Marinari UM. Cytotoxic and genotoxic effects of five n-alkanals in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutat Res* 1994;323:121-126.
33. Miglietta A, Gabriel L, Gadoni E. Microtubular protein impairment by pentanal and hexanal. *Cell Biochem Funct* 1987;5:189-194.
34. Miwa I, Ichimura N, Sugiura M, Hamada Y, Taniguchi S. Inhibition of glucose-induced insulin secretion by 4-hydroxy-2-nonenal and other lipid peroxidation products. *Endocrinology* 2000;141:2767-2772.
35. Olsen E, Vogt G, Veberg A, Ekeberg D, Nilsson A. Analysis of early lipid oxidation in smoked, comminuted pork or poultry sausages with spices. *J Agric Food Chem* 2005;53:7448-7457.
36. Onstot J, Ayling R, Stanley J. *Characterization of HRGC/MS Unidentified Peaks from the Analysis of Human Adipose Tissue*. Volume 1: Technical Approach. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency Office of Toxic Substances (560/6-87-002a), 1987.

37. Orhan H, van Holland B, Krab B, Moeken J, Vermeulen NP, Hollander P, Meerman JH. Evaluation of a multi-parameter biomarker set for oxidative damage in man: increased urinary excretion of lipid, protein and DNA oxidation products after one hour of exercise. *Free Radic Res* 2004;38:1269-1279.
38. Parmeggiani L. *Encyclopaedia of occupational health and safety*. 3rd ed. Geneva, Switzerland: International Labour Office, 1983.
39. Pulkkinen P, Sinervirta R, Janne J. Mechanism of action of oxidized polyamines on the metabolism of human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1977;51:399-404.
40. Sanches-Silva A, de Quiros AR, Lopez-Hernandez J, Paseiro-Losada P. Determination of hexanal as indicator of the lipidic oxidation state in potato crisps using gas chromatography and high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2004;1046:75-81.
41. Smyth CP, Carpenter CS, Weil CS, Pozzani AMA. Range-finding toxicity data: list V. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 1954;10:61-68.
42. Steinhagen WH, Barrow CS. Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;72:495-503.
43. Stoller GL, Mousa SA. Angiogenesis, choroidal neovascularization, and the coagulation system. *Retina* 2005;25:19-25.
44. Suarez-Pinzon WL, Strynadka K, Rabinovitch A. Destruction of rat pancreatic islet beta-cells by cytokines involves the production of cytotoxic aldehydes. *Endocrinology* 1996;137:5290-5296.
45. Svedberg U, Högberg HE, Högberg J. *Förekomst och bildning av flyktiga ämnen vid tillverkning och förvaring av träpellets. Toxikologisk bedömning av hexanal*. Landstinget Västernorrland, Yrkes- och miljömedicinska kliniken, Sundsvalls sjukhus, 2003 (Rapport 2003-01-13).
46. Svedberg UR, Högberg HE, Högberg J, Galle B. Emission of hexanal and carbon monoxide from storage of wood pellets, a potential occupational and domestic health hazard. *Ann Occup Hyg* 2004;48:339-349.
47. Townsend AJ, Leone-Kabler S, Haynes RL, Wu Y, Szweda L, Bunting KD. Selective protection by stably transfected human ALDH3A1 (but not human ALDH1A1) against toxicity of aliphatic aldehydes in V79 cells. *Chem Biol Interact* 2001;130-132:261-273.
48. Vallve JC, Uliaque K, Girona J, Cabre A, Ribalta J, Heras M, Masana L. Unsaturated fatty acids and their oxidation products stimulate CD36 gene expression in human macrophages. *Atherosclerosis* 2002;164:45-56.
49. Yoshino K, Sano M, Hagiwara M, Fujita M, Tomita I. Accumulation of (E)-4-hydroxy-2-nonenal and n-hexanal, degradation products of lipid peroxides, in mouse lung and liver. *Biol Pharm Bull* 1993;16:84-86.
50. Zhu X, Wang K, Zhu J, Koga M. Analysis of cooking oil fumes by ultraviolet spectrometry and gas chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2001;49:4790-4794.

## Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

### Dikväveoxid (Lustgas)

**2006-06-07**

Innehållet i detta dokument baserar sig i huvudsak på ett för Kriteriegruppen framtaget kriteriedokument (28) kompletterat med genomgång av senare litteratur och uppdaterar det vetenskapliga underlaget från 1981 (39).

#### **Kemisk-fysikaliska data. Användning**

CAS nr	10024-97-2
EG nr	233-032-0
Synonymer	kväve(I)oxid, dinitrogenoxid
Tidigare namn	kväveoxidul
Formel	N <sub>2</sub> O
Molekylvikt	44
Densitet (kg/m <sup>3</sup> )	1,98 (0 °C 1bar)
Rel. densitet	1,5 (luft 1,0)
Kokpunkt	-88,5 °C
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 1,83 mg/m <sup>3</sup> (20 °C; 101,3 kPa) 1% = 10 000 ppm
Övriga data	1 liter vätska ger 662 liter gas vid 15 °C och 1 bar (atmosfärstryck). Gasen är tyngre än luft. Risk för ansamling i slutna utrymmen finns. Oxiderande. Gasen är ej brännbar men underhåller förbränning.

Dikväveoxid, lustgas, N<sub>2</sub>O är en färglös, svagt söttaktigt luktande gas som används som narkosmedel. Namnet lustgas syftar på gasens effekt att framkalla eufori.

#### **Förekomst i arbetsmiljö**

Dikväveoxid användes som anestesigas första gången 1844 (48). Dikväveoxiden introducerades på 1860-talet i Sverige och ingår fortfarande som bas i de flesta kombinationsnarkosmetoder.

Exponerade yrkesgrupper är personal i operationsrum, barnmorskor och tandkirurgipersonal. Med det moderna arbetssätt vid narkosgivning som förekommer i dag ligger lufthalterna i allmänhet klart under 400 ppm (732 mg/m<sup>3</sup>) (35, 37). Vid äldre arbetssätt och i dåligt ventilerade salar anges nivåer mellan 400 och 3000 ppm (732-5490 mg/m<sup>3</sup>), även om enstaka toppar upp till 6000 ppm (10 980 mg/m<sup>3</sup>) registrerats. Från gränsvärdessynpunkt är således främst studier som genomförts vid lägre nivåer av intresse.

Dikväveoxid används även som motorbränsle, en exponering som inte är av betydelse för bedömning av hygieniskt gränsvärde.

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

Dikväveoxid har haft och har omfattande användning som narkosmedel, och därför har inhalationsfarmakokinetiken studerats ingående. Kinetiken beskrivs väl av fysiologiskt baserade farmakokinetiska (PBPK) modeller (se t.ex. Levitt 2002 (44)). Dikväveoxid är en liten molekyl som snabbt diffunderar över cellmembraner och därför snabbt tas upp i lungorna och kroppens olika vävnader. Den låga lösligheten i blod och fett med blod/luft- och fett/luftkvoter på 0,42 (47) respektive 1,4 (57) gör att upplagringen i kroppen, inklusive fettväv, är obetydlig och att ökad arbetsbelastning, till skillnad från många lösningsmedelsångor, endast medför ringa ökning av den absorberade dosen. Efter avslutad exponering sjunker koncentration av dikväveoxid i blod mycket snabbt med en halveringstid i storleksordningen 1 min, för att därefter avklinga i långsammare takt med halveringstid omkring 20 min (skattat från Levitt 2002 (44)).

Dikväveoxid utsöndras i urin och en god korrelation föreligger mellan uppmätta lufthalter och utsöndrad dikväveoxid (35, 38, 56). Biologisk monitorering av dikväveoxid har därför föreslagits som alternativ till luftmätningar i samband med riskbedömning. Urinprover bör då tagas såväl före som efter exponering.

Inga studier angående metabolism av dikväveoxid har påträffats.

### **Toxiska effekter**

#### *Effekter på blodbildande organ*

##### **Djurförsök**

Försök där råttor exponerats för höga doser av dikväveoxid, 20% och mera (200 000 ppm; 366 000 mg/m<sup>3</sup>), har visat påverkan på blodbilden. Råttor som exponerats för 1% (10 000 ppm; 18 300 mg/m<sup>3</sup>) dikväveoxid 6 timmar dagligen, 5 dagar i veckan, i upp till 6 månaders tid (för att efterlikna exponeringsförhållanden för tandläkare under arbete), uppvisade inga benmärgsförändringar men signifikant minskad hemoglobinhalt (21).



## Humandata

Patienter, som behandlats med en blandning av 50% syrgas och 50% dikväveoxid kontinuerligt mellan 14 och 17 dygn, uppvisade flera sjukliga förändringar av blodbildningen (42). Författarna påpekar att kontinuerlig behandling kan ge akut benmärgsaplasi, dvs. frånvaro av blodbildningsfunktionen. Förändringarna är dock reversibla med återgång till normal blodbild då behandlingen upphör.

Liknande resultat erhöles i en annan undersökning där patienter behandlats 24 timmar respektive 5-12 timmar med 50% syrgas och 50% dikväveoxid (2). Dikväveoxid interagerar med vitamin B<sub>12</sub>-beroende enzym. Detta kan resultera i megaloblastisk anemi, dvs. blodbrist som karakteriseras av abnormt stora erythroblaster (moderceller till röda blodkroppar). Reaktionen kan även tänkas ligga bakom uppkomsten av myeloneuropati (nervsmärtor, bortfall av reflexer i ben och armar).

I en studie (60) undersöktes 21 frivilliga tandläkare. De följdes 3 till 11 veckor med personburen exponeringsmätning under exponerat arbete. Benmärgsprov togs och andra undersökningar genomfördes under motsvarande tidsperiod. Den tidsvägda medelvärdesexponeringen för dikväveoxid varierade mellan 159 och 4600 ppm (291-8418 mg/m<sup>3</sup>) och den uppgivna exponeringstiden per vecka mellan 0,5 och 27 timmar. Blodprover, inklusive B<sub>12</sub> och folat var normala liksom de neurologiska undersökningarna. Däremot var deoxyuridinhämningstest (känsligt test för att påvisa hämning av DNA-syntes) patologiskt hos två och gränsfall hos en av 20 undersökta personer. Hos de två med patologiskt test noterades i perifer blodbild hypersegmenterade neutrofiler med mer än fem kärnor och i benmärgen jättemetamyelocyter och lätta megaloblastiska förändringar. Det fanns inget tydligt samband mellan exponering (ppm x timmar) och effekt. Den lägsta exponeringsnivå där effekt noterades hos de tre med onormala hämningstest var 1800 ppm (3294 mg/m<sup>3</sup>) där tandläkaren hade exponerats i 27 timmar/vecka. De övriga var exponerade för 1900 respektive 2500 ppm (3477 och 4574 mg/m<sup>3</sup>) under 6 respektive 10 timmar/vecka. Bland de sex personer som hade exponering över 10 000 ppm x timmar/vecka, var de tre med onormala hämningstest. Författarna konkluderar att studien styrker misstanken om att dikväveoxid interfererar med metabolismen av vitamin B<sub>12</sub>.

### *Effekter på perifera nervsystemet*

Personer, som haft yrkesmässig kontakt med dikväveoxid i dåligt ventilerade tandläkarmottagningar, eller missbrukat dikväveoxid under 3 månader eller längre, uppvisade besvär med domningar och stickningar i extremiteterna, minskad förmåga att uppfatta känsel- och sinnesintryck, balanssvårigheter m.m. Undersökningar av nervledningshastigheten visade sänkta värden, möjligen beroende på att dikväveoxid interfererar med vitamin B<sub>12</sub>-beroende metabolism (43). Exponeringsdata föreligger inte, varför bedömning av dos-responsförhållanden inte går att göra.

Missbruk av dikväveoxid förekommer fortfarande och enstaka fallrapporter har publicerats. Pema *et al.* (50) redovisar ett fall med myelopati förenlig med vitamin B<sub>12</sub>-brist hos en 31-årig man som i många år missbrukat dikväveoxid.

### *Effekter på centrala nervsystemet*

Flera experimentella studier har bekräftat att dikväveoxid i höga doser påverkar psykologiska funktioner.

Funktionstest har utförts med 30 frivilliga, manliga studenter vilka exponerats för 500 ppm (915 mg/m<sup>3</sup>) dikväveoxid eller luft under fyra timmar (14). Varje individ exponerades vid ett tillfälle för dikväveoxid och vid ett annat för bara luft. Exponeringen skedde i ett exponeringstält och testen genomfördes omedelbart efter avslutad exponering. Det enda som på gruppnivå skilde efter exponering för dikväveoxid jämfört med exponering för luft var en försämring av korttidsminnet (digit-span test).

Samma forskargrupp (15) har också studerat effekt av exponering för 50 ppm (91,5 mg/m<sup>3</sup>) dikväveoxid under fyra timmar. Tjugo frivilliga, manliga studenter exponerades via andningsmask. Tio exponerades först för dikväveoxid och en vecka senare för luft, eller tvärtom. De psykometriska testen påbörjades efter två timmars exponering och det sista genomfördes omedelbart efter avslutad exponering. På gruppnivå framkom efter exponering för dikväveoxid signifikant försämring av 3 minuters och 7 minuters audio-visuellt test (perceptions- och reaktionstidstest), vilka genomfördes ca 2,75 respektive 4 timmar efter exponeringens start. En annan grupp om tjugo personer, som dessutom samtidigt exponerades för 1 ppm halotan, visade signifikant sämre resultat i ytterliggare två test och förbättring i ett jämfört med den grupp som enbart exponerades för dikväveoxid.

Dessa resultat har inte kunnat bekräftas i andra studier (24, 32, 55) där dock exponeringsperiodens längd varit kortare vilket gör att studierna ej är helt jämförbara.

I experimentell situation exponerades frivilliga försökspersoner (63) med liknade studiedesign som Bruce *et al.* (15), dvs. man exponerade i en exponeringskammare 24 försökspersoner för 50 ppm (91,5 mg/m<sup>3</sup>) dikväveoxid under 4 timmar. Varje försöksperson genomgick två försök, dels med dels utan exponering. Under de sista 40 minuterna i exponeringskammaren genomfördes de psykometriska testen, med bl.a. ett likadant test, audiovisual task, som givit utslag i Bruce studie. Inga skillnader framkom, vare sig i detta test eller enkel reaktionstid, flervals reaktionstid (four-choice reaction time) eller stressalyzer, mellan oexponerade och exponerade sessioner (63).

Bruce (17) har själv i en artikel skrivit att han inte bedömer sina egna resultat som valida. ”There is no longer any need to refer to our conclusions as controversial. They were wrong, derived from data subject to inadvertent sampling bias and not applicable to the general population. The NIOSH standard should be revised”. Det Bruce diskuterar (16) är frågan om jämförbarhet, intern och extern validitet. Han menar att försökspersonerna i hans studier, manliga

mormoner, pga. sin livsstil är extremt känsliga för bl.a. anestesigaser. Därför kan resultaten ifrågasättas utifrån extern validitet och att de inte är generaliserbara. Vare sig han eller någon annan har ifrågasatt de metoder som användes i studierna. Däremot kan förhållandet med "känsliga försökspersoner" möjligen förklara att inga andra forskare kunnat bekräfta de resultat Bruce och Bach redovisat.

Ayer *et al.* (6) undersökte, i deras ordinarie arbete, 10 tandläkarassistenter som testades dels före arbetets början, dels efter 20 minuter av pågående narkosgivning samt omedelbart efter avslutad narkos. Assistenterna exponerades i sitt arbete för lustgas med medelvärdet 210 ppm ( $383 \text{ mg/m}^3$ ) under den 35 minuter långa exponeringen. De test som användes var colour-naming test, peg-board test samt fusion-frequency of flicker. I inget av testen framkom några signifikanta avvikelser jämfört med värdena före arbetets början, efter 20 minuters arbete eller efter arbetets slut. Man undersökte också 10 tandläkare som i arbetet exponerats för lustgas, i medeltal 536 ppm med intervallet 150-1500 ppm ( $981, 274,5-2745 \text{ mg/m}^3$ ) och jämförde dessa med 10 oexponerade tandläkare (5). Samtliga testades före påbörjad behandling, 20 minuter efter det att behandlingen startats samt omedelbart efter avslutad behandling. Någon uppgift om behandlingstidens längd föreligger ej. Jämfört med de oexponerade tandläkarna visade de exponerade inga avvikelser i de använda psykologiska testen, Lafayette Peg Board test och Ruesh colour naming test. Författarna konkluderar att resultaten överensstämmer med tidigare rapporter om effekt av låga halter lustgas på psykomotoriska aktiviteter, dvs. att någon effekt inte kan påvisas men utesluter dock ej att flera års exponering kan ha negativa konsekvenser.

Lucchini *et al.* (46) har publicerat en studie där man antyder att exponering för låga koncentrationer dikväveoxid (geometrisk medelvärde mellan 50,9 ppm ( $93,1 \text{ mg/m}^3$ ) respektive 54,2 ppm ( $99,2 \text{ mg/m}^3$ ) under en arbetsvecka) ger mätbara, reversibla effekter på reaktionssnabbhet. I studiegruppen ingick 30 personer, läkare och sköterskor, som hade sitt dagliga arbete med hjärtkirurgi i operations-salar. De följdes under en arbetsvecka dels med exponering för dikväveoxid dels under en vecka utan dikväveoxidexponering. Två exponeringsfria veckor förflöt mellan de två studieveckorna. En grupp med 20 slumpmässigt utvalda sköterskor och doktorer som arbetade på andra avdelningar inom samma sjukhus utgjorde kontroller. Den exponerade gruppen och kontrollgruppen var jämförbar vad gällde könsfördelning, ålder, alkoholkonsumtion och rökvanor. Exponeringen av dikväveoxid mättes i andningssonen med passiva dosimetrar under den tre timmar långa exponeringen. Effektmåttan var dels enkel reaktionstid dels serumprolaktin och kortisol. Signifikant skillnad i enkel reaktionstid och serumprolaktin framkom vid mätningarna efter arbetet på sista dagen i arbetsveckan vid jämförelse mellan de exponerade och kontrollerna. Även inom den exponerade gruppen framkom en signifikant skillnad när den arbetat en vecka med exponering i jämförelse med en vecka utan exponering. Studien redovisar endast exponering för dikväveoxid men samtidigt har sannolikt förelegat exponering för halogenerade anestesigaser. Författarna konkluderar inte heller att exponering för

dikväveoxid var orsaken till iakttagna effekter utan ”exposure to anesthetic gases”.

Utöver dessa studier finns några som visat effekt på psykometriska test eller liknande som utfallsmått. Dessa har dock angivit så höga exponeringsnivåer, 30 000 ppm (54 900 mg/m<sup>3</sup>) eller högre, att de inte tillför ny information (3, 20, 26, 30, 62).

I en svensk studie har rapporterats en överrisk för multipel scleros hos anestesisköterskor (31). Studien innefattar 90 sköterskor med MS, identifierade via annonsering i tidningarna Vårdfacket och Reflex. Exponeringen fastställdes via frågeformulär och är inte närmare beskriven i artikeln (”they were exposed to a wide spectrum of anaesthetics”). Inga slutsatser om dikväveoxidens effekter kan dras.

### *Övriga effekter*

I några epidemiologiska studier (48) har man observerat ökad frekvens lever- och njursjukdom hos anestesipersonal. Det gäller personer som arbetat mer än ett år. Av studierna framgår inte vilka exponeringsnivåer som förekommit och troligen är det fråga om exponering även för andra anestesigaser än dikväveoxid.

Exponeringen för dikväveoxid har vid djurförsök varit på sådan nivå, över 70 000 ppm (128 100 mg/m<sup>3</sup>) att den inte har någon relevans för fastställande av ett hygieniskt gränsvärde.

## **Mutagenicitet Genotoxicitet Carcinogenicitet**

### *Djurförsök*

Dikväveoxid var inte mutagent vid prövning i Ames test, med eller utan metabolisk aktivering och upp till 5 atm övertryck, med olika stammar av *Salmonella typhimurium* (7, 9, 67). Dikväveoxid per se, eller i kombination med halotan, var inte heller mutagent i lungfibroblaster från hamster (”Chinese hamster lung fibroblast cells”, V79-celler) (59). Däremot ökade dikväveoxid antalet halotan-inducerade cellkärnor med avvikande utseende (tripolära och tetrapolära kärnspolar, två och trekärniga celler och förekomst av mikrokärnor) i samma typ av celler (58). Dikväveoxid inducerade inte systerkromatidutbyten i CHO-celler (”Chinese hamster ovary cells”), med eller utan metaboliserande system (68). I en studie från 1974, rapporterades svagt positiva resultat i ett test som mäter könsbundna recessiva letalmutationer (”sex-linked recessive lethal test”) i *Drosophila melanogaster* (bananflugor) (33). Senare studier med samma testsystem har varit negativa (40) även när dikväveoxid testats i kombination med halotan, enfluran eller isoflurane (11). Dikväveoxid är svagt mutagen i *Tradescantia* och har i andra växter, exponerade under övertryck, visats orsaka aneuploidi och polyploidi (felaktigt kromosomtall respektive multipelt kromosomtall), samt potentiella mutagena effekter av joniserande strålning i cellkulturer (8).

Några experimentella studier har återfunnits där dikväveoxid studerats utifrån frågan om carcinogenicitet (10, 22, 29). Samtliga har varit negativa men pga. det

ringa antalet studier kan inga säkra slutsatser dras beträffande ämnets eventuella cancerframkallande effekter.

### *Epidemiologi Humandata*

Flera epidemiologiska studier har påvisat ökad cancerfrekvens hos anestesipersonal, framför allt i lymfvävnad (27). Samtliga dessa studier saknar uppgift om exponeringstider och exponeringsnivåer. Det framgår inte heller om personalen exponerats för enbart dikväveoxid eller om även andra anestesigaser förekommit. Det finns även studier som inte visat på någon ökad cancerfrekvens i samband med exponering för anestesigaser. I den nedan nämnda studien (23) bland tandläkare och deras assistenter kunde inte någon signifikant ökning av totala cancerfrekvensen påvisas. Dock förelåg en signifikant ökning av livmoderhalscancer bland de kraftigt exponerade kvinnliga assistenterna, men exponeringsnivån angavs ej.

Under senare år synes narkosgasexponering och genotoxicitet varit det som attraherat forskare mest. Relativt sett är flest artiklar publicerade inom detta område. Det finns studier som redovisar effekter hos exponerad personal på SCE (systerkromatidutbyte), mikrokärnor och kromosomer (19, 36, 41, 45, 49, 53, 54). Problemet med studierna är att det sällan är enbart dikväveoxid som förekommit och att det i dessa studier aldrig finns några exponeringsnivåer angivna. De är således inte informativa vad gäller att fastställa vare sig kritisk effekt eller risknivå vid gränsvärdesdiskussion för yrkesmässig exponering för dikväveoxid. I studien av Hoerauf *et al.* (36) förelåg samtidig exponering för dikväveoxid och isofluran. Det redovisade 8-timmars tidsvägda medelvärdet var 11,8 ppm (21,6 mg/m<sup>3</sup>) respektive 0,5 ppm (0,9 mg/m<sup>3</sup>). Man jämförde 27 exponerade anestesiologer med 27 oexponerade läkare med avseende på förekomst av SCE. Notabelt är att alla var icke-rökare. På total gruppbasis framkom en statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna. Jämfördes gruppen exponerade män (n=13) med oexponerade män (n=18) var skillnaden fortfarande signifikant (p=0,03) men ingen skillnad förelåg bland kvinnor.

Lewinska och medarbetare (45) studerade 46 kvinnliga kirurgsköterskor. De exponerades för såväl lustgas som sevoflurane och isoflurane. De två sistnämnda gaserna var ej uppmätta men anges som "under TLV på 18 mg/m<sup>3</sup>". Dikväveoxid uppmättes i andningssonen till 36-2308 mg/m<sup>3</sup> (19,7-1261 ppm). Kontrollgruppen utgjordes av 28 kvinnliga sköterskor utan exponering för anestesigaser eller andra genotoxiska ämnen. De arbetade på samma sjukhus. De exponerade hade signifikant ökning av mikrokärnor, och linjär regressionsanalys visade samband mellan förekomst av mikrokärnor och såväl exponering för dikväveoxid (r=0,6; p=0,00007) som år i exponerat arbete (r=0,6; p=0,0001). Korrelationen betingas av exponeringsnivåer över 500 mg/m<sup>3</sup> respektive mer än 20 års exponering. Regressionsanalys visade samband mellan exponeringsnivå och ökad frekvens av mikrokärnor. Analys av kromosomavvikelser med "Fluorescence *in situ* hybridisation" (FISH) analys indikerade pro-aneugenic (aneuploidi, felaktigt kromosomtal) effekt.

## Reproduktionseffekter

### *Djurförsök*

Dräktiga råttor exponerades för 100, 1000 eller 15 000 ppm (183, 1830, 27 450 mg/m<sup>3</sup>) dikväveoxid och jämfördes med kontrollgrupper (25). Exponeringstiden var 8 eller 24 timmar per dygn under 4-10 dagar under 2:a eller 3:e dräktighetsveckan. I de båda högre dosgrupperna förelåg signifikant färre dräktigheter och högre fosterdödlighet jämfört med kontrollerna. I en av tre grupper som exponerats för 100 ppm (183 mg/m<sup>3</sup>) förelåg antydd ökad fosterdödlighet, men adekvat kontrollgrupp saknas.

Råttor som exponerats kontinuerligt för 0,5% (5000 ppm (9150 mg/m<sup>3</sup>)) dikväveoxid från dag 1 till 9 av dräktigheten och därefter avlivats, uppvisade, jämfört med kontroller, högre andel missfall, färre dräktigheter, högre andel skelettanomalier och sämre fostertillväxt (64).

Exponering av råttor för 0,1%, 0,05% och 0,025% (1000, 500 respektive 250 ppm [1830, 915, 457,5 mg/m<sup>3</sup>]) dikväveoxid kontinuerligt under dräktigheten till den 19:e dagen då djuren avlivades, gav följande resultat. Hos gruppen som erhållit 0,1% dikväveoxid förelåg statistiskt säkerställd minskning av antalet levande foster, ökning av andelen missfall samt ökning av andelen skelett-abnormiteter, allt jämfört med övriga grupper. Ingen skillnad i fosterkroppsvikt eller kvoten han/hon foster framkom. Enligt författarna är den kritiska koncentrationen av dikväveoxid som kan ge fosterdödlighet hos råttor vid kontinuerlig exponering mellan 500 och 1000 ppm (915-1830 mg/m<sup>3</sup>) (65).

Vieira *et al.* (66) genomförde ett liknande försök som i ref. (65). Denna gång exponerade man dock intermittent för dikväveoxid i nivåerna 250 ppm, 500 ppm, 1000 ppm och 5000 ppm (457,5, 915, 1830, respektive 9150 mg/m<sup>3</sup>) under 6 timmar per dag i 19 dagar. Därefter avlivades råttorna. I varje exponeringsgrupp ingick 12 dräktiga råttor, ingen oexponerad grupp redovisas. Hos gruppen som erhållit 5000 ppm (9150 mg/m<sup>3</sup>) dikväveoxid förelåg en statistiskt säkerställd minskning av antalet levande foster, men i övrigt inga skillnader mellan grupperna. Författarna tolkar detta fynd i relation till sin tidigare studie och drar slutsatsen att intermittent exponering minskar risken för fosterpåverkan i jämförelse med kontinuerlig exponering vid samma exponeringsnivå.

### *Epidemiologi Humandata*

Många studier i olika länder har visat ökad risk för spontanaborter hos personal som yrkesmässigt exponeras för anestesigaser. I dessa studier föreligger dock inte tillräckliga uppgifter om typ av exponering eller exponeringsnivåer för att ett underlag skall kunna erhållas för bedömning av dikväveoxids hälsoeffekter.

I en metaanalys gällande studier som redovisat spontanaborter hos kvinnor exponerade för anestesigaser blev slutsatsen att epidemiologiska studier indikerar ökad risk (13). Analysen baseras på en genomgång av 19 publicerade studier, varav 2 var fall-kontrollstudier. Det förelåg ingen information om vare sig typ av anestesigas eller exponeringsnivå.

I två andra översiktsartiklar rörande risker vid yrkesmässig exponering för anestesigaser blev slutsatsen i båda artiklarna att det inte finns tillräckligt stöd i litteraturen för att hävda att exponering för anestesigaser ger upphov till missfall eller missbildningar (18, 61). Den ena artikeln redovisar 14 studier publicerade under perioden 1971-1982, den andra 28 artiklar publicerade mellan 1973 och 1996. Inte heller i dessa översiktsartiklar förelåg information om vare sig typ av anestesigas eller exponeringsnivå.

I en kanadensisk studie (34) insamlades genom frågeformulär data från 8032 anestesigasexponerade personer och 2525 oexponerade. Exponerade kvinnor hade ökad risk för spontanabort. Ingen uppgift om typ av narkosgas eller exponeringsnivåer redovisas.

Från resultaten av en stor epidemiologisk studie, där bortfallet i studien var ca 20%, rörande hälsoeffekter hos tandläkare och deras assistenter i USA, sammanfattar författarna (23) att långtidsexponering för anestesigas hos manliga tandläkare leder till ökad frekvens missfall hos deras hustrur, samt att exponerade kvinnliga assistenter uppvisar ökad frekvens av missfall och barn med medfödda missbildningar. Assistenter som exponerats för enbart dikväveoxid hade dubbelt så hög frekvens missfall och 1,5 gångers ökning av frekvensen missbildningar jämfört med oexponerade.

Nyare studier har fokuserat på frågan om nedsatt fertilitet hos kvinnliga tandläkarassistenter exponerade för dikväveoxid eller mer generellt anestesigaser. I en stor amerikansk studie (51) med 7000 kvinnliga tandläkarassistenter (dental assistants) kartlades med hjälp av telefonintervjuer förekomst av exponering och "time to pregnancy". Man försökte skilja på hög respektive låg exponering genom frågor om det fanns utsug. Inga exponeringsnivåer redovisas. I en grupp med 19 kvinnor, som beskrivs som högexponerad (utan utsug och med mer än 5 timmars exponering per vecka) framkom ökad tid till graviditet. Liknande data har presenterats av Ahlborg och medarbetare (1) från en studie av barnmorskor, där 84% av 3985 barnmorskor svarade på ett frågeformulär med frågor om arbetsförhållanden, exponering och graviditet. Det finns inga uppgifter om exponeringsnivåer. Författarna konkluderar att skiftarbetet påverkade fertiliteten jämfört med dem som enbart arbetat dagtid. Beträffande effekt av dikväveoxid framkom inget anmärkningsvärt utom för en liten grupp barnmorskor som assisterade vid fler än 30 förlossningar per månad. Dessa barnmorskor hade nedsatt fertilitet. Ingen av dessa studier anger exponeringsnivåer utan anger endast egen uppskattad exponering i form av tid.

I en stor amerikansk studie av kvinnliga tandläkarassistenter, samma studiebas och design som i Rowland *et al.* 1992 (51), framkom fördubblad risk (RR=2,6; 95% KI 1,3-5,0) för spontanaborter hos kvinnor som yrkesmässigt exponerats för dikväveoxid i mer än tre timmar per vecka. Inga data om exponeringsnivåer redovisas utan exponeringen beskrivs endast som mer än 3 timmars arbete per vecka i lokaler utan utsug (52).

I en studie av Axelsson och medarbetare (4), baserad på samma material som i Ahlborg *et al.* 1996 (1), framkom att de med skiftarbete och nattarbete hade högre risk för spontanabort jämför med de som endast arbetade dagtid. Inget samband

mellan spontanabort och dikväveoxid framkom. I en tredje publikation baserad på samma material som Ahlberg *et al.* 1996 (1), redovisas lägre födelsevikt, i snitt 77 gram, och en intrauterin tillväxthämning hos barn där mödrarna exponerats för lustgas under graviditeten (12). Ingen av dessa studier anger exponeringsnivåer utan anger endast egen uppskattad exponering i form av tid.

Sammanfattningsvis framstår bilden av ökad risk för spontanaborter vid yrkesmässig exponering för dikväveoxid som svårvärderad. Tidiga studier visar ökad risk medan senare studier visar låg eller ingen risk. En förklaring till detta, bortsett från rena metodologiska felkällor, kan vara att de även speglar olika exponeringssituationer. Förändrade arbetsätt under 80- och 90-talet har medfört att exponeringsnivåerna sänkts och därmed risken reducerats.

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

Det finns få studier av yrkesexponerade personer där enbart exponering för dikväveoxid förelegat och ännu färre studier där kvantitativa exponeringsdata föreligger. Epidemiologiska studier har visat att dikväveoxidexponering kan vara förknippad med reproduktionstoxiska effekter (nedsatt fertilitet) (1, 51), men dos-responssambanden är dåligt kända.

Reproduktionstoxiska effekter på djur sammanfattas i tabell 1. Den lägsta exponeringsnivå vid vilken statistiskt säkerställd fosterskadande effekt på råttor har iakttagits är 1000 ppm. Förhöjd fosterdödlighet har visats i en studie vid exponering för 100 ppm. Denna exponeringsnivå saknar dock adekvat kontrollgrupp, varför inga slutsatser kan dras.

Akuta effekter på psykiska funktioner vid exponering för låga halter dikväveoxid sammanfattas i tabell 2. Psykisk funktionsstörning har visats i en experimentell studie vid exponering för 50 och 500 ppm (91,5 mg/m<sup>3</sup> respektive 915 mg/m<sup>3</sup>) under 4 timmar. Detta har inte konfirmerats i andra studier vid exponering upp till 4000 ppm under 30 minuter, och författaren har senare själv ifrågasatt sina slutsatser.

### **Slutsatser**

Data saknas för att fastställa kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för dikväveoxid.

Baserat på djurförsök är den kritiska effekten vid exponering för dikväveoxid reproduktionstoxiska effekter. Den lägsta exponeringsnivå vid vilken statistiskt säkerställd fosterskadande effekt på råttor iakttagits är 1000 ppm (1830 mg/m<sup>3</sup>). Vid yrkesmässig exponering har påverkan på fertiliteten visats. I dessa studier är dos-responssambanden dåligt kända.

Vid diskussion om gränsvärde bör beaktas att samexponering för andra anestesigaser är vanlig och att dessa ämnen kan samverka med dikväveoxid.



**Tabell 1.** Fosterskadande effekter i djurförsök (råtta) erhållna vid exponering för låga halter dikväveoxid ( $\leq 5000$  ppm =  $9150$  mg/m<sup>3</sup>).

Exp.nivå (ppm)	Exp.period	Erhållen effekt	Ref.
5000	24 t/d, dag 1-19 av dräktigheten	Statistiskt signifikant fler missfall, färre dräktigheter, högre andel skelettanomalier och sämre fostertillväxt	64
5000	6 t/d, 5 d/v, dag 1-19 av dräktigheten	Signifikant minskning av antalet levande foster	66
1000	24 t/d, dag 12-19 av dräktigheten	Statistiskt signifikant färre dräktigheter och högre fosterdödlighet	25
1000	8 t/d, dag 10-13 av dräktigheten	Statistiskt signifikant ökad fosterdödlighet	25
1000	24 t/d, dag 1-19 av dräktigheten	Statistiskt signifikant minskning av antalet levande foster, ökning av andelen missfall samt ökning av antalet skelettanomalier	65
500	24 t/d, dag 1-19 av dräktigheten	Ingen fosterskadande effekt	65
250	24 t/d, dag 1-19 av dräktigheten	Ingen fosterskadande effekt	65
100	8 t/d, dag 10-13 av dräktigheten	Förhöjd fosterdödlighet (adekvat kontroll saknas)	25

**Tabell 2.** Akuta effekter på psykiska funktioner vid exponering för låga halter dikväveoxid.

Exp.nivå (ppm)	Exp.period (min)	Exp.dos (ppm x min)	Antal personer	Effekt	Ref.
4000	30	120 000	10	Ingen effekt på psykiska funktioner hos försökspersoner*	24
2000	30	60 000	10	Ingen effekt på psykiska funktioner hos försökspersoner*	24
1000	30	30 000	10	Ingen effekt på psykiska funktioner hos försökspersoner*	24
536 (medelvärde)	Uppgift saknas		10, 10 kont.	Ingen effekt på psykiska funktioner hos tandläkare under arbete*	5
500	240	120 000	30	Statistiskt signifikant förändring av psykisk funktion hos försökspersoner	14
210 (medelvärde)	35	7350	10	Ingen effekt på psykiska funktioner hos tandläkarassistenter under arbete*	6
50	240	12 000	20	Statistiskt signifikant försämring av psykiska funktioner hos försökspersoner	15
50	240	12 000	24	Ingen effekt på psykiska funktioner hos försökspersoner*	63

\*Ingen effekt på psykiska funktioner avser endast använda testsystem.

## Referenser

1. Ahlborg G Jr, Axelsson G, Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives. *Int J Epidemiol* 1996;25:783-790.
2. Amess RH, Burman JF, Rees GM, Nancekievill DG, Mollin DL. Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. *Lancet* 1978;2:339-342.
3. Armstrong PJ, Morton C, Sinclair W, Tiplady B. Effects of nitrous oxide on psychological performance. A dose-response study using inhalation of concentrations up to 15%. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;117:486-490.
4. Axelsson G, Ahlborg G Jr, Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure, and spontaneous abortion among Swedish midwives. *Occup Environ Med* 1996;53:374-378.
5. Ayer WA, Russell EA, Burge JR. Psychomotor responses of dentists using nitrous oxide-oxygen psychosedation. *Anesth Progress* 1978;25:85-86.
6. Ayer WA, Russell EA, Ballinger ME, Muller T. Failure to demonstrate psychomotor effects of nitrous oxide-oxygen in dental assistants. *Anesth Progress* 1978;25:186-187.
7. Baden JM, Kelley M, Mazze RI, Simmon VF. Mutagenicity of inhalation anaesthetics: trichloroethylene, divinyl ether, nitrous oxide and cyclopropane. *Br J Anaesth* 1979;51:417-421.
8. Baden JM, Simmon VF. Mutagenic effects of inhalation anesthetics. *Mutat Res* 1980;75:169-189.
9. Baden JM, Monk SJ. Mutagenicity and toxicity studies with high pressure nitrous oxide. *Toxicol Lett* 1981;7:259-262.
10. Baden JM, Kundomal YR, Luttrupp ME Jr, Mazze RI, Kosek JC. Carcinogen bioassay of nitrous oxide in mice. *Anesthesiology* 1986;64:747-750.
11. Baden JM, Kundomal YR. Mutagenicity of the combination of a volatile anaesthetic and nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1987;59:772-775.
12. Bodin L, Axelsson G, Ahlborg G Jr. The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology* 1999;10:429-436.
13. Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 1997;54:541-548.
14. Bruce DL, Bach JM. Psychological studies of human performance as affected by traces of enflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1975;42:194-196.
15. Bruce DL, Bach JM. Effects of trace anaesthetic gases on behavioural performance of volunteers. *Br J Anaesth* 1976;48:871-876.
16. Bruce DL, Stanley TH. Research replication may be subject specific. *Anesth Analg* 1983;62:617-621.
17. Bruce DL. Recantation revisited. *Anesthesiology* 1991;74:1160-1161.
18. Burm AG. Occupational hazards of inhalational anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:147-161.
19. Chang WP, Lee S, Tu J, Hseu S. Increased micronucleus formation in nurses with occupational nitrous oxide exposure in operating theaters. *Environ Mol Mutagen* 1996;27:93-97.
20. Cheam EW, Dob DP, Skelly AM, Lockwood GG. The effect of nitrous oxide on the performance of psychomotor tests. A dose-response study. *Anaesthesia* 1995;50:764-768.
21. Cleaton-Jones P, Austin JC, Banks D, Vieira E, Kagan E. Effect of intermittent exposure to a low concentration of nitrous oxide on haemopoiesis in rats. *Br J Anaesth* 1977;49:223-226.
22. Coate WB, Ulland BM, Lewis TR. Chronic exposure to low concentrations of halothane-nitrous oxide: lack of carcinogenic effect in the rat. *Anesthesiology* 1979;50:306-309.

23. Cohen EN, Brown BW, Wu ML, Whitcher CE, Broosky JB, Gift HC, Greenfield W, Jones TW, Driscoll EJ. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J Am Dent Assoc* 1980;101:21-31.
24. Cook TL, Smith M, Starkweather JA, Winter PM, Eger EI. Behavioral effects of trace and subanesthetic halothane and nitrous oxide in man. *Anesthesiology* 1978;49:419-424.
25. Corbett TH, Cornell RG, Endres JL, Millard RI. Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat pregnancy. *Anesthesiology* 1973;39:299-301.
26. Dohrn CS, Lichtor JL, Finn RS, Uitvlugt A, Coalson DW, Rupani G, de Wit H, Zacny JP. Subjective and psychomotor effects of nitrous oxide in healthy volunteers. *Behav Pharmacol* 1992;3:19-30.
27. Edling C. Anesthetic gases as an occupational hazard – a review. *Scand J Work Environ Health* 1980;6:85-93.
28. Edling C. *Kriteriedokument för gränsvärden*. Lustgas. Arbete och Hälsa 1981;18:1-37. Arbetarskyddsverket, Solna.
29. Eger EI 2<sup>nd</sup>, White AE, Brown CL, Biava CG, Corbett TH, Stevens WC. A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane, and nitrous oxide in mice. *Anesth Analg* 1978;57:678-694.
30. Fagan D, Paul DL, Tiplady B, Scott DB. A dose-response study of the effects of inhaled nitrous oxide on psychological performance and mood. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;116:333-338.
31. Flodin U, Landtblom AM, Axelson O. Multiple sclerosis in nurse anaesthetists. *Occup Environ Med* 2003;60:66-68.
32. Frankhuizen JL, Vlek CA, Burm AG, Rejger V. Failure to replicate negative effects of trace anaesthetics on mental performance. *Br J Anaesth* 1978;50:229-234.
33. Garrett S, Fuerst R. Sex-linked mutations in *Drosophila* after exposure to various mixtures of gas atmospheres. *Environ Res* 1974;7:286-293.
34. Guirguis SS, Pelmeur PL, Roy ML, Wong L. Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personnel. *Br J Ind Med* 1990;47:490-497.
35. Henderson KA, Matthews IP, Adisesh A, Hutchings AD. Occupational exposure of midwives to nitrous oxide on delivery suites. *Occup Environ Med* 2003;60:958-961.
36. Hoerauf KH, Wiesner G, Schroegendorfer KF, Jobst BP, Spacek A, Harth M, Sator-Katzenschlager S, Rudiger HW. Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel. *Br J Anaesth* 1999;82:764-766.
37. Hygerth M, Berg K, Andersson L, Westberg H, Ohlson C-G. *Exponeringsmätningar av lustgas, sevofluran, isofluran samt desfluran vid operations- och uppvakningsavdelningar på nio sjukhus i Mellansverige*. Rapport, Universitetssjukhuset i Örebro, Yrkes- och miljömedicinska kliniken, 2004.
38. Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, Capodaglio E. Anesthetic in urine as biological index of exposure in operating-room personnel. *J Toxicol Environ Health* 1995;46:249-260.
39. Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. *Underlag för hygieniska gränsvärden*. 3. Dikväveoxid (Lustgas). Arbete och Hälsa 1982;23:33-40. Arbetarskyddsverket, Solna.
40. Kundomal YR, Baden JM. Mutagenicity of inhaled anesthetics in *Drosophila melanogaster*. *Anesthesiology* 1985;62:305-309.
41. Lamberti L, Bigatti P, Ardito G, Armellino F. Chromosome analysis in operating room personnel. *Mutagenesis* 1989;4:95-97.
42. Lassen HCA, Neukirch F, Henriksen E, Kristensen HS. Treatment of tetanus: severe bone-marrow depression after prolonged nitrous oxide anaesthesia. *Lancet* 1956;1:527-530.
43. Layzer RB. Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet* 1978;2:1227-1230.

44. Levitt DG. PKQuest: volatile solutes – application to enflurane, nitrous oxide, halothane, methoxyflurane and toluene pharmacokinetics. *BMC Anesthesiology* 2002;2:1-16.
45. Lewinska D, Stepnik M, Krajewski W, Arkusz J, Stanczyk M, Wronska-Nofer T. Increased incidence of micronuclei assessed with the micronucleus assay and the fluorescence in situ hybridization (FISH) technique in peripheral blood lymphocytes of nurses exposed to nitrous oxide. *Mutat Res* 2005;581:1-9.
46. Lucchini R, Placidi D, Toffoletto F, Alessio L. Neurotoxicity in operating room personnel working with gaseous and nongaseous anesthesia. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68:188-192.
47. Munson ES, Eger EI 2<sup>nd</sup>, Tham MK, Embro WJ. Increase in anesthetic uptake, excretion, and blood solubility in man after eating. *Anesth Analg* 1978;57:224-231.
48. NIOSH. *Criteria for a recommended standard*. Occupational exposure to waste anesthetic gases and vapors. NIOSH Publ. No 77-140, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1977.
49. Pasquini R, Scassellati-Sforzolini G, Fatigoni C, Marcarelli M, Monarca S, Donato F, Cencetti S, Cerami FM. Sister chromatid exchanges and micronuclei in lymphocytes of operating room personnel occupationally exposed to enflurane and nitrous oxide. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001;20:119-126.
50. Pema PJ, Horak HA, Wyatt RH. Myelopathy caused by nitrous oxide toxicity. *Am J Neuroradiol* 1998;19:994-995.
51. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N Engl J Med* 1992;327:993-997.
52. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Weinberg CR, Savitz DA, Wilcox AJ. Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 1995;141:531-538.
53. Rozgaj R, Kasuba V, Peric M. Chromosome aberrations in operating room personnel. *Am J Ind Med* 1999;35:642-646.
54. Rozgaj R, Kasuba V, Jazbec A. Preliminary study of cytogenetic damage in personnel exposed to anesthetic gases. *Mutagenesis* 2001;16:139-143.
55. Smith G, Shirley AW. Failure to demonstrate effect of trace concentrations of nitrous oxide and halothane on psychomotor performance. *Br J Anaesth* 1977;49:65-70.
56. Sonander H, Stenqvist O, Nilsson K. Exposure to trace amounts of nitrous oxide. Evaluation of urinary gas content monitoring in anaesthetic practice. *Br J Anaesth* 1983;55:1225-1229.
57. Steward A, Allott PR, Cowles AL, Mapleson WW. Solubility coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil and biological media. *Br J Anaesth* 1973;45:282-293.
58. Sturrock JE, Nunn JF. Synergism between halothane and nitrous oxide in the production of nuclear abnormalities in the dividing fibroblast. *Anesthesiology* 1976;44:461-471.
59. Sturrock J. Lack of mutagenic effect of halothane or chloroform on cultured cells using the azaguanine test system. *Br J Anaesth* 1977;49:207-210.
60. Sweeney B, Bingham RM, Amos RJ, Petty AC, Cole PV. Toxicity of bone marrow in dentists exposed to nitrous oxide. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:567-569.
61. Tannenbaum TN, Goldberg RJ. Exposure to anesthetic gases and reproductive outcome. A review of the epidemiologic literature. *J Occup Med* 1985;27:659-668.
62. Tiplady B, Sinclair WA, Morrison LM. Effects of nitrous oxide on psychological performance. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:207-211.
63. Venables H, Cherry N, Waldron HA, Buck L, Edling C, Wilson HK. Effects of trace levels of nitrous oxide on psychomotor performance. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:391-396.
64. Vieira E. Effect of the chronic administration of nitrous oxide 0.5 % to gravid rats. *Br J Anaesth* 1979;51:283-287.

65. Vieira E, Cleaton-Jones P, Austin JC, Moyes DG, Shaw R. Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat fetuses. *Anesth Analg* 1980;59:175-177.
66. Vieira E, Cleaton-Jones P, Moyes D. Effects of low intermittent concentrations of nitrous oxide on the developing rat fetus. *Br J Anaesth* 1983;55:67-69.
67. Waskell L. A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutat Res* 1978;57:141-153.
68. White AE, Takehisa S, Eger EI 2<sup>nd</sup>, Wolff S, Stevens WC. Sister chromatid exchanges induced by inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1979;50:426-430.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Lacknafta

### 2006-11-13

Underlaget baserar sig delvis på ett IPCS dokument från 1996. Generell datasökning gjordes oktober 2005, men enstaka senare data har också använts. Underlaget uppdaterar tidigare vetenskapligt underlag från 1987 (56).

Med lacknafta avses i detta underlag blandningar av kolväten (7-14-kolatomer) med högst 22 viktprocent aromatiska kolväten och < 0,1 viktprocent bensen.

### **Kemisk-fysikaliska data, användning**

Lacknaftor utgörs av destillat av råolja och är komplexa blandningar av raka och grenade alkaner (paraffiner), cykloalkaner (naftener) och aromatiska kolväten, men sammansättningen varierar, såväl beroende på råolja som framställningssätt. ”Vanlig” lacknafta (alifatisk medeltung lacknafta) har kokpunktsintervall i området 150-215 °C och brukar ha en aromathalt omkring 15-20%. Sådan lacknafta innehåller kolväten med 7-14-kolatomer, huvudsakligen C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>-alkaner/cykloalkaner och C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>-aromater (31, 56, 96). Avaromatiserad (vätebehandlad) lacknafta innehåller <1% aromater och domineras av C<sub>9</sub>-C<sub>12</sub> alkaner/cykloalkaner. Denna lacknafta har större andel cykloalkaner än vanlig lacknafta. Andelen cykloalkaner i avaromatiserad medeltung lacknafta kan uppgå till 40-54 viktprocent. Beteckningen alifatnafta förekommer för lacknafta med mycket låg aromathalt (1, 31, 44, 57, 73, 96, 97). Eftersom de enskilda komponenterna i lacknafta har olika förångningshastighet är sammansättningen i gasfasen ovanför vätskefasen inte densamma som i vätskefasen. En ökad andel lägre kolväten t.ex. C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub>-kolväten kan förväntas föreligga i gasfas jämfört med vätskefas (56, 59).

Omräkningsfaktorer för vanlig lacknafta (kokpunktsintervall 150-200 °C) med 22 viktprocent aromater kan anges som 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,17 ppm och 1 ppm = 6 mg/m<sup>3</sup> (1), men andra omräkningsfaktorer kan föreligga beroende på lacknaftans sammansättning.

Vid rumstemperatur är lacknafta en klar färglös vätska med mycket låg vattenlöslighet och karakteristisk lukt. I försök med lacknafta innehållande ca 15% aromater (Stoddard solvent) uppgavs att 5 av 6 personer kunde känna lukten vid 0,9 ppm (5 mg/m<sup>3</sup>) och ingen vid 0,09 ppm (0,5 mg/m<sup>3</sup>) (10). Lägsta koncentration vid vilken hälften av försökspersonerna (n=47) kunde identifiera lacknafta (Stoddard solvent) uppgavs i en annan studie till 0,3 ppm (2 mg/m<sup>3</sup>) (28).

**Tabell 1.** Några typer av lacknafta (26, 30, 31, 36, 56, 73).

Typ av lacknafta	Synonym	CAS nr <sup>1</sup>	Aromatinnehåll (viktprocent)	Ångtryck kPa (20 °C)	1 ppm= (mg/m <sup>3</sup> )
Alifatisk medeltung lacknafta	white spirit typ 0, medeltung alifatisk solventnafta	64742-88-7	< <sup>2</sup>		
Alifatisk medeltung lacknafta	white spirit typ 1, väteavsvavlad tung petroleumnafta	64742-82-1	<25 (vanligen 17-22)		
Alifatisk-lacknafta	Stoddard solvent klass A, white spirit, mineral-terpentin	8052-41-3	8-22	0,5 (25 °C)	5,8 <sup>3</sup>
Avaromatiserad medeltung lacknafta	white spirit typ 2, lösningsmedels-raffinerad tung petroleumnafta, medeltung alifatnafta	64741-92-0	3-5		
Avaromatiserad medeltung lacknafta	white spirit typ 3, vätebehandlad tung petroleumnafta, medeltung alifatnafta	64742-48-9	<1	0,3	6,0 <sup>4</sup>
Avaromatiserad lacknafta	Stoddard solvent klass IIC, white spirit	64742-88-7	<2	0,05	

<sup>1</sup> Dessa CAS nummer är kopplade till tillverkningsprocess

<sup>2</sup> Uppgift saknas

<sup>3</sup> Anges i referens 26 (beräknat vid 25 °C; medelmolvikt 142 g/mol)

<sup>4</sup> Anges i referens 73 (medelmolvikt 143 g/mol)

Lacknafta saluförs under en rad olika handelsnamn t.ex. Varnolen, Dilutin, White spirit och Kristallolja. Många av dessa handelsnamn har tilläggsbeteckningar av vilka man kan utläsa den ingående andelen aromatiska föreningar samt kokpunkten (20, 31, 56). Lacknafta används som lösnings- och spädningsmedel för färg-, lack- och asfaltprodukter, men även t.ex. som extraktionsmedel i kemisk industri och som avfettnings- och rengöringsmedel i bl.a. bilverkstäder och tryckerier (35, 56, 63, 73).

### Upptag, biotransformation, utsöndring

Lacknafta tas upp väl vid inhalation. Vid kontinuerliga mätningar av in- och utandningsluft på en försöksperson som i vila exponerades för 170-345 ppm (1000-2000 mg/m<sup>3</sup>) lacknafta (kp 150-200 °C; 17% aromater) under 2 timmar, beräknades det genomsnittliga upptaget till ca 50% för alifatdelen och 62% för

aromatdelen (n-dekan och 1,2,4-trimetylbensen användes som markörer) (94). Vid exponering av försökspersoner för 100 ppm (605-610 mg/m<sup>3</sup>) av tre olika typer av lacknafta under 6 timmar visades att upptaget varierar. För lacknafta som innehöll 57% alkaner, 25% cykloalkaner och 18% aromater (medelmolekylvikt 145) respektive 52% alkaner och 48% cykloalkaner (medelmolekylvikt 138) var koncentrationerna i venöst blod efter 6 timmars exponering i medeltal 3,1 respektive 3,2 mg/l. Lacknafta som innehöll 99% alkaner och 1% cykloalkaner (medelmolekylvikt 170) gav signifikant lägre värden (2,3 mg/l) (65). Vid 6 timmars exponering (i vila) för 50, 100 eller 200 ppm (ca 305, 610, 1230 mg/m<sup>3</sup>) av den lacknafta som innehöll 52% alkaner och 48% cykloalkaner visades i samma studie att blodhalten (1,5, 3,0 respektive 7,2 mg/l) ökade med dosen (65). Avvikelsen från ett linjärt samband mellan exponering och halt i blod kan tyda på mättnad av metabolismen vid den högsta exponeringsnivån.

Kvantitativa data över upptag av lacknafta via hud och mag-tarmkanal saknas (31). En *in vitro* studie med hud från råtta med en liknande produkt, fotogen (20% aromater, främst trimetylbensener, och 80% C<sub>9</sub>-C<sub>16</sub> alkaner/cykloalkaner), visade att upptaget genom huden var avsevärt högre för trimetylbensener än för alifater, medan absorptionen in i huden var högre för alifater (89). Även vid *in vitro* studier på humanhud och hud från grisöra med en annan komplex produkt, jetbränslet JP-8 (18% aromater och 82% C<sub>8</sub>-C<sub>17</sub>-alifater), konstaterades att upptaget genom huden var högre för aromater (toluen, naftalen) än för alifater (nonan, tridekan) (34). Upptaget av jetbränslet JP-8 har rapporterats till 0,02 mg/cm<sup>2</sup>/timme vid *in vitro*-försök med hud från råtta (58). Om man antar att lacknafta tas upp via humanhud med samma hastighet som JP-8 via råttthud, så blir den dagliga dosen 40 mg om ECETOCs kriterier för hudmärkning tillämpas, dvs. exponering under 1 timme av 2000 cm<sup>2</sup> hud (motsvarar händerna och underarmarna). Detta motsvarar 3% av den dagliga dosen vid 8 timmars exponering för det nuvarande svenska nivågränsvärdet (300 mg/m<sup>3</sup>), om man antar 50% upptag och 10 m<sup>3</sup> inhaled luft. De olika komponenterna i lacknafta distribueras efter upptag snabbt via blod till kroppens olika vävnader. Komponenternas lipofila karaktär gör att de särskilt ansamlas i fettväv och hjärna. Distributionsmönstret skiljer sig åt mellan olika komponenter. Sålunda har jämförande studier på råtta med C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-kolväten visat att alicykliska kolväten ger de högsta nivåerna i hjärna, medan aromatiska kolväten ger betydligt lägre nivåer (31). Skillnaderna torde kunna förklaras av ämnens olikheter i fettlöslighet och nedbrytningshastighet.

Fördelningskoefficienten fettväv/blod för en lacknafta innehållande 99% alkaner och 1% cykloalkaner (medelmolekylvikt 170) beräknades i en humanstudie till 47 (65, 67). Halveringstid i fettväv efter redistribution, hos försökspersoner som exponerades för 100 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>) av denna lacknafta (6 timmar/dag), uppgavs till 46-48 timmar. Terminal halveringstid beräknad från blodkoncentrationen, var 46 timmar vid en dags exponering (3 timmar) och 32 timmar vid 5 dagars exponering (6 timmar/dag) (67). Siffrorna bör tolkas med stor försiktighet, eftersom varje enskilt ämne i lacknafta har sin egen kinetik (och därmed halveringstid och fördelningskvot), som beror på ämnets nedbrytbarhet och löslighet i olika vävnader. De angivna halveringstiderna utgör ett slags



genomsnitt för lacknafta och värdena beror både på produktens sammansättning och vilka av ämnena som analyserats. Kinetiken för enskilda ämnen i lacknafta kan också påverkas av övriga ingående komponenter. Ökade blodnivåer av 1,2,4-trimetylbenzen (1,2,4-TMB), som ingår i vanlig lacknafta, och ökad urinutskördning av metaboliten 3,4-dimetylhippursyra har rapporterats vid exponering för lacknafta, jämfört med motsvarande exponering för ren 1,2,4-TMB (33).

Få data angående metabolism och utsöndring av lacknafta föreligger. Studier över enskilda ämnen som ingår i lacknafta har visat att alifatiska kolväten oxideras, under inverkan av cytokrom P450 monooxygenaser i levern, till alkohol. Monocykliska och polycykliska alkaner oxideras huvudsakligen vid CH<sub>2</sub>-grupperna i ringstrukturen och alkylbenzen genom oxidation av alkylgruppen till alkohol eller i mindre utsträckning genom direkt hydroxylering av aromatstrukturen. Konjugering med t.ex. glukuronsyra eller sulfat direkt eller efter vidare oxidation, sker därefter (31).

Lacknafta utsöndras huvudsakligen som metaboliter i urin, men en mindre del kan utsöndras via lungor. I en studie med exponering av försökspersoner för 50 eller 100 ppm lacknafta, innehållande 17% aromater, under 7 timmar rapporterades att ca 12% av exponeringsnivån av alifatfraktion och aromatfraktion fanns i alveolarluft 10 minuter efter avslutad exponering. 16 timmar senare hade nivåerna i utandningsluft sjunkit till 2% respektive 4% av exponeringsnivån (31).

## **Toxiska effekter**

### *Humandata*

Akuta symptom vid exponering för lacknafta är t.ex. irritation av ögon, näsa och hals, huvudvärk, trötthet, yrsel, illamående och känsla av berusning. Långvarig och/eller höggradig exponering kan leda till allvarlig hjärnskada, s.k. psykoorganiskt syndrom (POS), kronisk toxisk encefalopati eller lösningsmedelsrelaterad kronisk encefalopati, vilken kännetecknas av trötthet, koncentrationsproblem och försämrat minne samt emotionella symptom som nedstämdhet, irritabilitet och labilitet. Denna typ av skada har rapporterats i åtskilliga epidemiologiska studier vid exponering för olika lösningsmedel, i vissa fall huvudsakligen lacknafta, men vanligen kan inte ett enskilt lösningsmedel identifieras som huvudorsak. Relevant exponeringsbedömning saknas också ofta i studierna (5, 31, 61, 64, 88, 90).

### **Kammarstudier**

Ögonirritation (6/6), tårflöde (3/6), halsirritation (1/6) och lätt yrsel (2/6) rapporterades hos försökspersoner som exponerades under 15 minuter för 470 ppm (2700 mg/m<sup>3</sup>) lacknafta innehållande 14% aromater. Vid 150 ppm (850 mg/m<sup>3</sup>) noterade en person lätt ögonirritation och vid 24 ppm (140 mg/m<sup>3</sup>) uppgav ingen symptom. Alla rapporterade symptom försvann inom 15 minuter efter avslutad exponering (10).

Vid exponering av försökspersoner för 700 ppm (4000 mg/m<sup>3</sup>) lacknafta innehållande 17% aromater, under 50 minuter i vila, påvisades ökning av enkel reaktionstid efter 35-40 minuter (21, 94). Vid exponering för 110, 215, 325 och 430 ppm (625, 1250, 1875, 2500 mg/m<sup>3</sup>) under fyra kontinuerliga 30-minutersperioder sågs dock inga signifikanta effekter på undersökta intellektuella och psykomotoriska funktioner (21).

I en svårtolkad studie med exponering 6 x 5 minuter (i följd) för 103 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>) (Stoddard solvent) uppgav i genomsnitt 7,8/25 ögonirritation, jämfört med 5,7/25 kontroller (p<0,05) och 6,8/25 näsirritation, jämfört med 3,5/25 kontroller (p<0,01), men inga signifikanta skillnader förelåg vid registrering av blinkfrekvens, sväljrörelser eller andningshastighet (28). Ingen påverkan på psykomotorisk funktion sågs vid test (Purdue Pegboard test) direkt efter exponeringen (28).

I en dansk studie exponerades 9 studenter (grupp 1) för 0, 34, 100, 200 och 400 ppm och 9 målare (grupp 2) för 0, 50 och 100 ppm lacknafta innehållande 17% aromater (Varnolen) under 7 timmar i vila. Dosrelaterad ökning av symptom från övre luftvägarna och CNS noterades under exponering i grupp 1 och 2. I grupp 1 rapporterades signifikant ökning av sveda i ögon och trötthet vid koncentrationer  $\geq$  200 ppm och vid 400 ppm även sveda i näsa/hals, huvudvärk och yrsel. I grupp 2 rapporterades ökning av sveda i ögon och näsa/hals, rinnande näsa, huvudvärk, trötthet och yrsel vid 100 ppm. Andningsfrekvens och lungfunktion påverkades ej av exponeringarna. Exponeringsrelaterade symptom från mag-tarmkanalen eller perifera nervsystemet noterades inte heller i någon grupp. Klinisk neurologisk undersökning visade signifikanta dos-relaterade förändringar vid gång med slutna ögon och i Rombergs test i grupp 1 (200 ppm, 400 ppm) och i Rombergs test i grupp 2 (100 ppm). Sämre resultat i olika neuropsykologiska test som mäter reaktionstid (CRT), uppmärksamhet (PASAT) och visuo-motorisk koordination (PPT) samt minne (korttids- och långtidsminne vid verbal inläring) sågs också i studien. CRT och PASAT påverkades signifikant i grupp 1 vid exponering för 100 ppm, CRT och PPT vid 200 ppm och CRT, PASAT och PPT vid 400 ppm. Dessutom uppgavs det s.k. långtidsminnet vara påverkat i grupp 1 efter 7 timmars exponering för 400 ppm. I grupp 2 sågs signifikant påverkan endast vid test av korttidsminnet. Sämre korttidsminne sågs både vid 50 och 100 ppm. Test av långtidsminnet kunde inte utvärderas i denna grupp på grund av för dåligt resultat. Det är oklart vad som orsakar skillnaden i känslighet mellan grupperna, men åldersskillnad och tidigare exponering för lösningsmedel kan ha påverkat resultatet (14, 81).

I en svensk studie rapporterades inga CNS-relaterade symptom (huvudvärk, trötthet, yrsel, illamående) eller irritationssymptom från ögon, näsa och hals/luftvägar (skattning med VAS skala) hos försökspersoner (n=9) som exponerades under 2 timmar i kammare för 50 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>) lacknafta innehållande 16% aromater vid lätt arbete (50 W) (33).

I en ofullständigt redovisad studie uppgavs ingen ökning av symptom från mag-tarmkanalen, CNS eller perifera nervsystemet (bl.a. illamående, kräkning, diarré, trötthet, huvudvärk, yrsel, synstörningar, darrningar, muskelsvaghet,

koordinationsförsämring, stickningar i huden) eller torra slemhinnor hos försökspersoner (n=12) vid 6 timmars exponering för 50, 100 eller 200 ppm lacknafta innehållande 52% alkaner och 48% cykloalkaner eller 100 ppm lacknafta innehållande 57% alkaner, 25% cykloalkaner och 18% aromater respektive 99% alkaner och 1% cykloalkaner (65). Samma författare rapporterade ingen ökning av plasmakoncentrationen av immunoglobuliner (IgG, IgA, IgM) eller av orosomukoid, en inflammationsmarkör, hos försökspersoner (n=7) vid exponering för 100 ppm lacknafta innehållande 99% alkaner och 1% cykloalkaner 6 timmar/dag under 5 dagar (66).

#### Yrkesmässig exponering

I en svensk enkätundersökning uppgavs att hosta och symptom från övre luftvägarna (näsa, svalg) var vanligare hos lacknaftaexponerade personer vid ett verkstadsföretag (n=148) än hos personer i en referensgrupp (n=71). Sådana symptom var upp till 2-3 gånger vanligare (uppdelat på rökare, tidigare rökare och icke rökare). Relativ risk (RR) var 2,4 (95% KI, 2,0-2,9) för besvär från näsa och svalg och 1,7 (95% KI, 1,3-2,2) för hosta. En del uppgav att byte skett från "vanlig kristallolja" (lacknafta, aromathalt 18%) till lacknafta med aromathalt <1% och några upplevde detta som en förbättring, medan andra upplevde det som en försämring (avser lukt och möjligen hud- och luftvägsbesvär). Mätning av luftkoncentrationer skedde i andningszonen på operatören. Totalt mättes på 34 platser. Medelvärdet för samtliga mätningar var 37 ppm (215 mg/m<sup>3</sup>). I inget fall översteg medelvärdet för 8 timmars exponering 85 ppm, men enstaka kortvariga exponeringar på upp till 120 ppm förekom. Även hudexponering rapporterades. Drygt hälften av de lacknaftaexponerade var exponerade minst 4 timmar/dag och ungefär hälften hade varit exponerade under minst 5 år (7).

I en finsk studie jämfördes 219 målare, som huvudsakligen exponerats för lacknafta (17% aromater), och 229 cementarbetare från samma område (samma åldersfördelning). Signifikant ökade prevalenser (frågeformulär) av akuta symptom under arbetsdagen bl.a. illamående (p<0,02), känsla av berusning (p<0,001) och slemhinneirritation (p<0,05) och kroniska symptom som minnesbesvär (p<0,01), yrsel (p<0,02) och försämrat luktsinne (p<0,001) rapporterades hos målarna (31, 52, 71, 77). Vid prövning i 8 neuropsykologiska test avseende intelligens och psykomotorisk prestation noterades även signifikant sämre resultat för målarna i fyra test, bl.a. test av visuellt korttidsminne och enkel reaktionstid, vid jämförelse mellan grupperna. Vid jämförelse mellan en subgrupp målare ≤40 år (n=43) och en subgrupp cementarbetare ≤40 år (n=43), där hänsyn tagits till tidigare erhållna testresultat från armén (bedöms som intellektuell preexponeringsnivå för flertalet), kvarstod dock endast försämrat resultat i det visuella minnestestet. Enkel reaktionstid utvärderades ej i undergrupperna, eftersom den ej korrelerar med intellektuell nivå. Tid mellan avslutad exponering och testning varierade avsevärt för olika personer (20 timmar som kortast), något som ej tycktes påverka testresultaten (52). Vid neurofysiologisk undersökning (EEG, motorisk och sensorisk nervledningshastighet), som gjordes på en del (72 målare, 77 cementarbetare) av den ursprungliga kohorten, var resultaten (genomsnitt) för

målare och cementarbetare likartade (77). Genomsnittlig exponeringstid för alla målare var 22 år och målarens genomsnittliga exponering för hela perioden motsvarade enligt skattning 40 ppm (230 mg/m<sup>3</sup>) lacknafta per 8 timmars arbetsdag. Användningen av vattenbaserade färger ökade dock successivt under 1970-talet med åtföljande minskning av lösningsmedelsbaserade färger och genomsnittsexponeringen 1977 uppgavs motsvara 25 ppm lacknafta. Lösningsmedelsframkallade rusepisoder minskade också i antal (genomsnitt) under 1974-1978, jämfört med tidigare. Som huvudorsak till dessa rusepisoder uppgavs i många fall (1960-1973) exponering för lösningsmedelsbaserade epoxifärger (innehöll ej lacknafta). Vid kartläggning av senare aktuell exponeringssituation (vid studiens genomförande) visades att stora variationer förekom under målningensarbete (personburen mätning, provtagningsperiod 15 minuter till 3 timmar). De högsta koncentrationerna av organiska lösningsmedel (huvudsakligen lacknafta) uppmättes under arbete i små dåligt ventilerade rum, t.ex. toaletter/duschrum, när stora ytor bemålades. Under sådana omständigheter beräknades genomsnittlig lufthalt under provtagning motsvara ca 300 ppm lacknafta (medelvärde; 11 provtagningstillfällen) (52, 71).

Signifikant sämre resultat i 4 av 7 test som mäter intellektuella funktioner och i 3 av 5 test som mäter psykomotorisk funktion rapporterades i en tvärsnittsstudie över arbetare vid en gummiskodningsindustri (n=226), vid jämförelse med en kontrollgrupp (n=102). Vid uppdelning på åldersgrupper sågs påverkan på intellektuella och psykomotoriska funktioner framför allt i åldersgruppen 46-60 år: 5 av 7 test respektive 4 av 5 test. I åldersgruppen ≤30 år var motsvarande siffror 2 av 7 test respektive 2 av 5 test. I synnerhet påverkades perception och reproduktion av visuellt material (Bender test) samt enkel reaktionstid i denna åldersgrupp. Det framgår ej av studien hur lång tid efter senaste exponering som testerna utfördes. Arbetarna hade arbetat i minst 5 år och var varje skift (hela skiftet) kontinuerligt sysselsatta med att limma skodon. De använde lim innehållande lacknafta, som uppgavs vara ”den enda toxiska komponenten” enligt genomförda analyser av limmet. Baserat på mätningar i andningszonen under ett skift och på företagsdata uppskattades genomsnittliga lufthalter under de senaste 13 åren till ca 85 ppm (500 mg/m<sup>3</sup>) eller något högre. Det uppskattades vidare att lufthalterna längre tillbaka varit avsevärt mycket högre. Vid uppdelning i grupper baserat på exponeringsduration kunde konstateras att det för gruppen med 5-10 års exponering förelåg signifikanta skillnader, jämfört med kontrollgruppen, för Bender test, Kreapelin test (uppmärksamhet och mental prestationsförmåga), Dots location test (spatiala samband) och reaktionstidstester. Mest signifikanta skillnader förelåg för Bender test och reaktionstidstester. En försämring med ökad exponeringsduration sågs för en del variabler (6).

I en annan tvärsnittsstudie jämfördes 85 målare med 85 murare. Kumulativ lösningsmedelsanvändning för lågexponerade målare var ≤15 (l/dag) x år (t.ex. hantering av ≤15 l/dag under 1 år eller ≤1,5 l/dag under 10 år), för medel-exponerade 15-30 (l/dag) x år och för högexponerade >30 (l/dag) x år (61). Lite mer än hälften av målarna hade bara arbetat med byggnadsmåleri och det lösningsmedel som därvid huvudsakligen använts var lacknafta innehållande 15-

20% aromater. Lösningssmedelsanvändning vid andra typer av måleri inkluderade generellt mer aromatiska kolväten (61). I studien testades personerna i de olika exponeringsgrupperna med ett neuropsykologiskt testbatteri inkluderande test för intellektuella funktioner och psykomotorisk förmåga, samt neurologiska test för bedömning av bl.a. koordination. I en del fall utfördes också datortomografi. Oddskvoten för utveckling av demens, korrigerad för ålder och primär intellektuell nivå, var 1,1 (95% KI, 0,4-3,3) vid låg exponering, 3,6 (95% KI, 1,5-8,5) vid medelhög och 5,0 (95% KI, 2,2-11,4) vid hög exponering, men sambanden mellan enskilda psykometriska respektive neurologiska test och lösningssmedels-exponering var generellt svaga (61). Författarna konkluderar att ackumulerad lösningssmedelsexponering  $\leq 15$  (l/dag) år hos målare kan bedömas som NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) för organisk hjärnskada (31, 61). Detta exponeringsmått kan dock inte på basis av given information översättas till en nivå i ppm.

Neuropsykiatriska effekter undersöktes också i en svensk studie över 135 byggnadsmålare och 71 snickare som varit yrkesverksamma under minst 10 år före 1971. Alla testades med ett psykometriskt testbatteri (12 tester) och fick lämna information om symptom, medan neurofysiologisk undersökning (EEG, reaktionspotentialer, vibrationströsklar, MRT) gjordes på de mest exponerade målarna och ett urval av kontrollerna. Lacknafta (ca 17% aromater) hade varit det dominerande organiska lösningssmedlet bland målarna. Mätdata från 1970-talet visade att exponeringsnivåerna under målningsarbete legat nära då aktuella gränsvärden dvs. ca 100-200 ppm ( $600-1200 \text{ mg/m}^3$ ) (55), vilket ger genomsnittsvärden under arbetsdagen på ca 50-100 ppm (målning halva arbetstiden). De enstaka mätdata som fanns tillgängliga för perioden före 1970 indikerade alla att det då aktuella gränsvärdet för lacknafta ( $1200 \text{ mg/m}^3$ ) överskridits, ibland avsevärt. Baserat på bedömning av kumulativ lösningssmedelsexponering indelades målarna i exponeringskategorier (n=34, låg exponering; n= 67, medelhög exponering; n=34, hög exponering). Episoder med exponering som lett till yrsel och virrighet ("lightheadedness") uppgavs av 85% av målarna och förekom i alla tre exponeringskategorierna. Episoder vid  $\geq 30$  tillfällen (vid åtminstone ett tillfälle medvetlöshet eller blackout) hade ägt rum för 26% (n=9), 24% (n=16) respektive 32% (n=11) (55). Neuropsykiatriska symptom (intervju) var vanligare hos målare och ökade med exponeringen. Prevalenskvoten för symptom (totalindex) bedömda av läkare som möjliga tecken på hjärnskada var 1,2 (95% KI, 0,3-5,5), 2,5 (95% KI, 1,0-6,4) respektive 4,5 (95% KI, 1,8-12). Ökad kumulativ exponering gav t.ex. ökat antal målare som rapporterade minnessvårigheter, irritabilitet och sömnproblem. Riskerna för lågexponerade målare föreföll för de flesta symptom ej vara högre än för kontrollgruppen. Magproblem, försämrat smaksinne samt svårigheter att tåla lösningssmedelslukt var också vanligare bland målare och ökade med exponeringen. I koordinations-tester noterades inga signifikanta skillnader mellan målare och kontrollgrupp (dock tendens till försämring med ökande exponering vid klinisk undersökning) och i psykometriska test sågs mycket små effekter (55). I ett test (block design) som mäter visuospatial förmåga visades något sämre resultat ( $p=0,05$ ) för målare.

En klar skillnad ( $p=0,02$ ) observerades i de båda högsta exponeringsgrupperna (sammanslagna), jämfört med kontrollgruppen. Inga signifikanta skillnader mellan exponerade och kontrollgrupp noterades vid neurofysiologisk undersökning. Författarna konkluderar (55) bl.a. att kumulativ exponering för lösningsmedelshalter < 130 månader (10 år), vid genomsnittsnivåer (8 timmar) omkring 85 ppm ( $500 \text{ mg/m}^3$ ), ej leder till funktionella och bestående effekter på nervsystemet, medan exponering under 130-250 månader (10-20 år) medför ökad risk och exponering under >250 månader (>20 år) mycket ökad risk för kronisk toxisk encefalopati (55).

Effekter på kognitiv funktion och mental hälsa studerades i en tvärsnittsstudie över 110 färgtillverkare vid två fabriker och 110 matchade kontroller. Arbetarna var huvudsakligen exponerade för en blandning innehållande lacknafta, toluen, xylen, metyletylketon och metylisobutylketon. Genomsnittliga exponeringsnivåer uppgavs vanligen ha legat under rådande gränsvärden. Inga signifikanta skillnader mellan grupperna avseende prevalens av lösningsmedelsrelaterade neurotoxiska symptom eller mental hälsa (frågeformulär) konstaterades. Inte heller uppvisade lösningsmedelsexponerade försämrat resultat i neuropsykologiskt testbatteri jämfört med åldersmatchade kontroller, vid indelning i subgrupper baserat på exponeringsduration (range: 3-42 år), kumulativ exponering (range: 12-1800 ppm x år) eller exponeringsintensitet uttryckt som genomsnittliga årliga 8-timmarsmedelvärden (range: 2,6-60 ppm). Svarefrekvensen i den exponerade gruppen var endast 42-43% (31, 79). Bortfallet är stort och bortfallsanalysen ofullständig, varför inga slutsatser kan dras på basis av denna studie.

Samband mellan exponering för organiska lösningsmedel, bl.a. i färg och lack, och njurskada har indikerats hos människa i en del studier (9, 31). Det finns dock få studier över personer som exponerats endast eller huvudsakligen för lacknafta och ett orsakssamband med lacknafta kan inte fastställas på basis av dessa data. I ett fall utvecklade en person njursvikt efter att ha arbetat med golvrengöring under 1 år, ofta upp till 6 timmar om dagen, utan skyddsutrustning. Personen använde därvid lacknafta (Stoddard solvent) och uppgav att han ibland kunde känna sig "hög" under arbetet. Radioimmunologisk test för påvisande av antikroppar mot glomerulärt basalmembran var starkt positiv och biopsi visade diffus glomerulonefrit och fokal nekros (16). I en annan studie rapporterades att en person utvecklade ett syndrom med akut antikroppsmedierad glomerulonefrit (Goodpasture's syndrom) efter 5 dagar på en arbetsplats där hon exponerades för en "dimma av mineralterpentin" (17).

Även leverskada och effekter på benmärg har rapporterats i enstaka studier hos personer som exponerats huvudsakligen för lacknafta. Inga lufthalter anges i studierna, men i vissa studier antyds att det rör sig om mycket höga exponeringsnivåer (31). Mot bakgrund av den begränsade informationen är det dock svårt att bedöma om det finns ett samband med exponeringen. Också bindvävssjukdomar och lösningsmedelsexponering har diskuterats. I en översiktsartikel konstaterades, vid genomgång av relevanta epidemiologiska studier, att det inte går att fastställa om samband mellan lösningsmedel och någon typ av bindvävssjukdom föreligger (22). I en senare studie uppger författarna att bevisen för att lösningsmedel

kan vara orsak till systemisk skleros blir allt starkare, även om inget specifikt lösningsmedel kan identifieras (23).

Upprepad hudkontakt med lacknafta kan leda till hudirritation och kontakt-eksem (56).

#### *Djurdata*

Lacknafta har låg akut toxicitet på försöksdjur (31).  $LC_{50}$  (8 timmar) på råttor för vanlig lacknafta innehållande 14% aromater (Stoddard solvent, medelmolekylvikt 144) är  $>8200 \text{ mg/m}^3$  ( $>1400 \text{ ppm}$ ) (10). Hudapplikation på kanin av 2 eller 3 g lacknafta/kg kroppsvikt (Stoddard solvent: 14,5% aromater) på ca 10% av kroppsytan under 24 timmar, har rapporterats ge aptitförlust och hypoaktivitet första dagen efter exponeringen (31).

Luftvägsirritation, uttryckt som sänkning av andningsfrekvensen med 50% eller mer, rapporterades hos 3 av 6 möss vid 1 minuts exponering för  $10\,000 \text{ mg/m}^3$  (1700 ppm) lacknafta (ånga och aerosol) innehållande 15% aromater (ca 11%  $C_9$ - $C_{10}$  alkylbensener). Motsvarande sänkning av andningsfrekvensen sågs inte vid exponering för  $4400 \text{ mg/m}^3$  (770 ppm) (10, 31). Tecken på slemhinneirritation har dock noterats på råttor vid 400 och 800 ppm vid upprepade exponering för av-aromatiserad och ”vanlig” lacknafta. Irritationen uppgavs vara mest påtaglig i början och minskade gradvis (tabell 3 och 4). Vidare har bronkitliknande förändringar (infiltration av inflammatoriska celler) i lungvävnaden påvisats hos flera djurslag efter 90 dagars kontinuerlig exponering för  $1271 \text{ mg/m}^3$  (219 ppm) lacknafta innehållande 13-19% aromater (70). I en studie på råttor uppgavs att histopatologiska förändringar i övre luftvägarna (inflammatorisk cellinfiltration, förlust av cilier, hyperplasi, metaplasi) observerats vid betydligt lägre exponeringsnivåer och efter bara 4 dagars exponering (4 timmar/dag) för lacknafta innehållande 19% aromater. Ånga genererades med hjälp av sprayapparat. Djuren exponerades för  $291 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm) första dagen och därefter för ca  $190 \text{ mg/m}^3$  (ca 33 ppm). Inflammatoriska förändringar noterades även i lungorna, men detta sågs också hos några kontrolldjur (72). Aerosolbildning kan inte uteslutas och de histopatologiska förändringarna påminner om de vid aerosol exponering. Studien kan därför inte användas för att bedöma dos-effektsamband.

Studier över enskilda ämnen som ingår i lacknafta har visat att  $C_7$ - $C_{11}$  aromater (alkylbensener) i musförsök har  $RD_{50}$ -värden (den koncentration som minskar andningsfrekvensen med 50%) från några hundra till några tusen ppm och att irritationseffekten ökar med kolkedjans längd.  $RD_{50}$  för olika trimetylbensenisomerer har t.ex. rapporterats till 520-580 ppm (3, 39). Vid exponering för en lösningsmedelsblandning huvudsakligen innehållande aromatiska  $C_9$ -kolväten (trimetylbensenisomerer, 2-, 3- och 4-etyltoleu; totalt cirka 85%) uppgavs ett  $RD_{50}$ -värde på mus ( $3140 \text{ mg/m}^3$ ) som var något högre än för ren trimetylbensen (40). Vid försök med aerosol av ett lösningsmedel baserat på petroleumkolväten och nästan enbart bestående av aromater, framför allt  $C_9$ - $C_{11}$  kolväten (ca 90% alkylbensener varav ca 85%  $C_9$ - $C_{11}$ ), noterades också kraftig minskning i andningsfrekvensen ( $\geq 50\%$ ; 6/6 möss) vid ungefär samma lufthalter

(3100 mg/m<sup>3</sup>; 1 minut) (2, 11). n-Alkaner har betydligt högre RD<sub>50</sub>-värden (mus) än motsvarande mättade alkylbensener. RD<sub>50</sub> för n-heptan, n-oktan respektive n-nonan rapporterades i en studie till 15 596, 18 155 och 62 230 ppm (3). I en annan studie angavs RD<sub>50</sub> (mus) för n-heptan till 17 400 ppm. RD<sub>50</sub> för n-oktan, n-nonan och n-dekan kunde ej bestämmas, men dessa testades vid lägre koncentrationer än n-heptan (41). RD<sub>50</sub>-data för motsvarande cykloalkaner har inte påträffats i litteraturen.

Även neurologiska effekter har rapporterats vid exponering för lacknafta. I en reviewartikel (15) görs en sammanfattande bedömning av olika parametrar för neurotoxicitet, baserat på resultaten i många olika djurexperimentella studier. Det konstateras därvid att inga uppenbara skillnader i neurotoxicitet verkar föreligga mellan lacknafta med högt respektive lågt aromatinnehåll, även om små skillnader rapporterats avseende enskilda parametrar och olika metoder/test kan vara olika känsliga (se nedan).

Övergående CNS-dämpande effekt (sedation) observerades på råttor vid upprepad exponering för 400 ppm och 800 ppm "vanlig" eller avaromatiserad lacknafta (tabell 3 och 4). I en opublicerad studie (råttor) uppgavs övergående exponeringsrelaterad ökning av latenstid (från stimulus till reaktion) vid exponering för 200, 400 eller 800 ppm lacknafta innehållande 18% aromater 8 timmar/dag under 3 dagar. Ingen påverkan på spontanaktivitet eller muskelkoordination noterades dock. Signifikant lägre nervledningshastighet i svansen vid 800 ppm uppgavs vidare i studien (Kulig, 1989; refererad i 31). Inga signifikanta exponeringsrelaterade effekter i beteendetest som mäter muskelaktivitet, inlärning och minnesfunktioner sågs i en annan studie på råttor vid exponering för 400 eller 800 ppm lacknafta innehållande 20% aromater 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 6 månader. Muskelaktivitet mättes före, under och efter försöksperioden, medan övriga test endast genomfördes efter en exponeringsfri period på 2 månader (95). I ett liknande försök på råttor med exponering för 400 eller 800 ppm avaromatiserad lacknafta under 6 månader och testning efter en exponeringsfri period på 2-3 månader observerades minskad motorisk aktivitet i mörker vid den högre dosnivån, men inga effekter i övrigt i beteendetest som mätte muskelaktivitet, inlärning och minnesfunktioner (54). Vid registrering av hjärnvågor sågs emellertid effekter vid båda dosnivåerna i samband med elektrisk sensorisk stimulering av svansen (SEP), ljusstimulering (FEP) och ljudstimulering (ABR) (54).

Neurotoxicitet, mätt i svansen, undersöktes i en studie på råttor vid hudapplikation (12 cm<sup>2</sup>; svansen) 3 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 6 veckor av lacknafta innehållande 0,3% aromater (lacknafta 1; kokp. 150-200 °C), 11,7% aromater (lacknafta 2; kokp. 152-182 °C) och 17% aromater (lacknafta 3; kokp. 180-230 °C). Ingen påverkan på nervledningshastighet i motoriska nerver rapporterades, men muskelsvaret vid lokal elektrostimulering påverkades, framför allt med den avaromatiserade lacknaftan. Morfologiska förändringar i hud och nerver sågs med alla tre lacknaftorna (91).

Transmittorrelaterade neurokemiska effekter och andra effekter som indikerar neuronal skada har också visats i djurförsök vid upprepad inhalationsexponering



för lacknafta (Tabell 3 och 4). För en del av dessa effekter har större påverkan noterats vid exponering för lacknafta innehållande 20% aromater än vid exponering för avaromatiserad lacknafta. Dosrelaterad påverkan på koncentrationen av noradrenalin (NA), dopamin (DA) och 5-hydroxytryptamin (5-HT) i hjärnan rapporterades i några studier på råttor vid exponering för 400 ppm och 800 ppm lacknafta innehållande 20% aromater under upp till 6 månader och effekterna sågs även efter en exponeringsfri period på 2-4 månader (43, 45, 95). Studierna (43, 45, 95) indikerar att i synnerhet serotonerga system påverkas (47). Vid exponering för 400 ppm och 800 ppm avaromatiserad lacknafta noterades att koncentrationerna av 5-HT och DA var signifikant förändrade efter 1 veckas exponering, men inte efter 2-3 veckors exponering (57). Påverkan på receptorer i det serotonerga systemet i hjärnan har också påvisats vid försök med lacknafta innehållande 20% aromater vid exponering för 800 ppm och i mindre utsträckning vid försök med avaromatiserad lacknafta (47). Vidare har uppreglering av ett protein (GFAP; glialt fibrillärt surt protein), som är markör för neural skada, påvisats vid exponering för 400 eller 800 ppm lacknafta innehållande 20% aromater, medan inga bestående och konsistenta effekter observerats vid exponering för avaromatiserad lacknafta (46).

Även olika grad av påverkan på GSH och glutaminsyntetas har visats i några studier (8, 44, 76). I en inhalationsstudie på råttor med lacknafta innehållande 11,7% aromater sågs en övergående ökning av GSH-koncentrationen i lillhjärna (vid 4 veckor, men inte vid 8 och 17 veckor) vid 2875 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm). 100 ppm bedömdes, trots viss enzympåverkan (bl.a. minskad succinatdehydrogenasaktivitet och övergående minskning av kreatinkinasaktivitet i lillhjärna, minskad kreatinkinasaktivitet i serum), som NOAEL i studien (76). Inga effekter på GSH i hjärnbark eller hippocampus rapporterades i en annan studie på råttor vid exponering för 400 ppm och 800 ppm lacknafta innehållande 14-21% aromater under 3 veckor (8). 3 veckors exponering för 400 ppm avaromatiserad lacknafta gav dock en ökning av GSH i hjärna i allmänhet, men ej i hippocampus, och gav vid 800 ppm dessutom en ökning i bl.a. hjärna av reaktiva syreföreningar (ROS), ett uttryck för oxidativ stress (44). Glutaminsyntetas i hjärna uppreglerades av lacknafta innehållande 14-21% aromater (400, 800 ppm), men ej av avaromatiserad lacknafta (400, 800 ppm) (8, 44).

Få effekter utom irritation och CNS-påverkan och observationer relaterade till detta har rapporterats i djurförsök vid exponering för lacknafta i icke letala doser. Effekter på njurar, lever och binjuremärg (se under cancer) har påvisats i några studier. Specifika histopatologiska förändringar i njurarna, därav följande påverkan på njurfunktionen samt ibland ökad njurvikt, har observerats hos hanrättor vid upprepad inhalationsexponering för lacknafta (tabell 3, 4). Sådana njurförändringar uppkommer på grund av ett speciellt protein ( $\alpha_{2u}$ -globulin) som är specifikt för hanrättor och anses ej relevant för människa (18, 31, 82). I en studie rapporterades signifikant ökning av urea och kreatinin i plasma hos hanrättor vid 6 månaders exponering för 2290 eller 4580 mg/m<sup>3</sup> (400, 800 ppm) lacknafta innehållande 20% aromater (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka), men inga exponerings-

relaterade förändringar sågs i njurarna vid histopatologisk undersökning efter en exponeringsfri period på 4 månader (95).

Dosberoende minskad ALAT-aktivitet i plasma sågs hos hanråtta vid exponering för 2290 eller 4580 mg/m<sup>3</sup> (400, 800 ppm) lacknafta med 20% aromater 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 6 månader. Inga exponeringsrelaterade förändringar i levern observerades vid histopatologisk undersökning 4 månader efter avslutad exponering (95). Ökad relativ och/eller absolut levervikt påvisades i en annan studie på råtta vid exponering för 1970 eller 5610 mg/m<sup>3</sup> avaromatiserad lacknafta (<0,5% aromater) 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under upp till 3 månader. Ingen ökning av ALAT eller alkaliska fosfataser i serum noterades i studien (69). Vid motsvarande exponering (138, 275, 550, 1100 eller 2200 mg/m<sup>3</sup>; 3 månader) för Stoddard solvent II C (<1% aromater) sågs exponeringsrelaterad minskning av ALAT-aktivitet i serum, vid mer än ett tillfälle, vid nivåer  $\geq 550$  mg/m<sup>3</sup> hos råtta. Hos hanråtta sågs signifikant ökade relativa levervikter i alla exponeringsgrupper och hos honråtta ökad absolut levervikt vid 1100 mg/m<sup>3</sup>. Inga åtföljande histopatologiska förändringar i levern observerades i några exponeringsgrupper. Ökad relativ och/eller absolut levervikt rapporterades hos hanmus vid nivåer  $\geq 1100$  mg/m<sup>3</sup> (18). Vid exponering för Stoddard solvent II C under 2 år sågs olika typer av icke neoplastiska och neoplastiska förändringar i levern hos både han- och honmus (se under carcinogenicitet). Ökning av reaktiva syreföreningar (ROS) i levern har rapporterats hos hanråtta vid exponering för 4679 mg/m<sup>3</sup> (800 ppm) avaromatiserad (<0,4% aromater) lacknafta 6 timmar/dag, 7 dagar/vecka under 3 veckor (44).

Lacknafta har prövats i olika test på kanin med avseende på hudirritation och bedömts som lätt till måttligt irriterande (25, 62). Vid hudapplikation av opspecificerad lacknafta på marsvin 3 gånger/dag under 3 dagar bedömdes lacknafta vara ungefär lika irriterande som 2%-ig natriumlaurylsulfatlösning (4). Ingen eller mycket lätt ögonirritation uppgavs i en opublicerad studie (citerad i 31) vid applikation i kaninöga av 0,1 ml lacknafta (Stoddard solvent) innehållande 14,5% aromater.

### **Mutagenicitet Genotoxicitet**

Mutagen effekt inducerades ej vid *in vitro* test med lacknafta (white spirit) innehållande 15% aromater på Salmonella typhimurium TA 98, 100, 1530, 1535, 1537 eller 1538 med eller utan metabolisk aktivering. Signifikant ökning av systerkromatidutbyten rapporterades ej heller vid prövning med denna lacknafta på humanlymfocyter *in vitro* (24). Negativt resultat erhöles även vid *in vitro* försök (+/-S9) med Stoddard solvent IIC (<1% aromater) på Salmonella typhimurium TA 97, 98, 100 eller 1535 (63). Likaså rapporterades negativt resultat vid test med lacknafta (Stoddard solvent) innehållande 19% aromater (+/-S9) på Salmonella TA 98, 100, 1535, 1537, 1538, jästsvamp och däggdjursceller *in vitro* i en opublicerad studie (citerad i 31). Lacknafta (Stoddard solvent) som innehöll 14,5% aromater uppgavs dock ge positivt resultat i *in vitro* test på

däggdjursceller, vid doser som var mer eller mindre cytotoxiska (opublicerad studie, citerad i 31).

Några *in vivo* studier föreligger också. I en studie visades att incidensen mikrokärnor i benmärgsceller inte var förhöjd vid exponering för lacknafta (white spirit) innehållande 15% aromater vid injektion i bukhåla eller inhalationsexponering (50 000 mg/m<sup>3</sup>, 5 x 5 minuter) (24). Inte heller noterades ökad kromosomskada, uttryckt som ökad frekvens mikrokärnor i röda blodkroppar, hos mus vid inhalationsexponering för 138, 275, 550, 1100 eller 2200 mg/m<sup>3</sup> Stoddard solvent IIC (<1% aromater) 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 3 månader och benmärgstoxicitet indikerades ej vid någon exponeringsnivå (63). I ett abstrakt rapporterades att 100 eller 300 ppm odefinierad lacknafta ej var mutagent i dominant-letaltest på råttor vid exponering 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 8 veckor före parning (68). Mutagen effekt på könsceller rapporterades inte heller i en opublicerad studie (citerad i 31) vid dominant-letaltest på råttor eller mus vid administration av Stoddard Solvent. Vidare uppgavs i en annan opublicerad studie (citerad i 31) att ingen signifikant ökning av kromosomavvikelse i benmärg setts vid injektion i bukhålan på råttor (Stoddard solvent; 19% aromater).

### **Carcinogenicitet**

I en cancerstudie med inhalationsexponering 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 2 år för 138 mg/m<sup>3</sup> (hanråttor), 550 mg/m<sup>3</sup> (råttor, mus), 1100 mg/m<sup>3</sup> (råttor, mus) och 2200 mg/m<sup>3</sup> (honråttor, mus) Stoddard solvent II C rapporterades effekter på njurar, binjuremarg och lever (18). Hos hanråttor sågs, vid jämförelse med kontrolldjur, ökad incidens hyperplasi i binjuremargen vid 550 mg/m<sup>3</sup> (23/50 vs 12/50), ökade incidenser av tumörer i binjuremargen (feokromocytom: benigna alternativt benigna eller maligna) vid 550 mg/m<sup>3</sup> (13/50 vs 5/50; 13/50 vs 6/50) och 1100 mg/m<sup>3</sup> (17/50, vs 5/50; 19/50 vs 6/50) samt ökad incidens hyperplasi i njurtubuli respektive njurbäcken vid 550 mg/m<sup>3</sup> (25/50 vs 4/50; 8/50 vs 0/50) och 1100 mg/m<sup>3</sup> (27/50 vs 4/50; 6/50 vs 0/50). Skador karakteristiska för njurtoxicitet relaterad till kronisk ackumulation av  $\alpha_{2u}$ -globulin, som också anses ha samband med hyperplasi- och tumörbildning i njuren, hade påvisats (se under djurdata). Hos honmus påvisades marginell ökning av levertumörer, något som dock tillskrevs en exponeringsrelaterad kroppsviktsökning. Vid 2200 mg/m<sup>3</sup> förelåg signifikant ökad incidens adenom i levern (18/50 vs 9/50). Vid jämförelse med incidensen hos historiska kontroller noterades ökning av leveradenom hos honmus vid 1100 och 2200 mg/m<sup>3</sup> och hos hanmus vid 550 och 2200 mg/m<sup>3</sup>. Ökning av leveradenom/-carcinom sågs hos honmus vid 2200 mg/m<sup>3</sup> och hos hanmus vid 550 mg/m<sup>3</sup>. Signifikant ökning av eosinofila foci i lever rapporterades i studien vid 2200 mg/m<sup>3</sup> (11/50 vs 4/50) hos honmus och signifikant ökning av eosinofila foci respektive basofila foci påvisades vid 1100 mg/m<sup>3</sup> (14/49 vs 5/50; 17/49 vs 9/50) hos hanmus (18). Den sammanfattande bedömningen avseende eventuell carcinogen aktivitet vid exponering för Stoddard solvent II C i dessa försök blev "some evidence" för hanråttor, "equivocal evidence" för honmus och "no evidence" för honråttor och hanmus (63).

I epidemiologiska studier har ökad relativ risk för vissa typer av cancer observerats t.ex. hos målare och kemtvättsanställda, som exponerats för lacknafta, men vanligen föreligger även exponering för andra ämnen bl.a. andra organiska lösningsmedel och det går inte att säkerställa ett samband med lacknafta på basis av dessa studier (31).

## **Reproduktionseffekter**

### *Humandata*

Kunskapen är begränsad när det gäller risker med lösningsmedelsexponering under graviditet hos yrkesmässigt exponerade personer. Än mindre är känt beträffande eventuella samband mellan lösningsmedel och effekter på fertiliteten hos yrkesexponerade. Lösningsmedel inkluderar bl.a. aromatiska kolväten (t.ex. toluen, xylen), alifatiska kolväten (t.ex. ”mineral spirits”, fotogen), halogenerade kolväten (t.ex. koltetraklorid, trikloretylen, tetrakloretylen) och glykoletrar och i många epidemiologiska studier föreligger exponering för flera lösningsmedel, ibland även andra typer av kemikalier. Kvaliteten på exponeringsbedömningen är låg i många av studierna. Andra problem kan vara låg statistisk styrka och confounding (31, 50, 60, 78). Inga epidemiologiska studier över enbart lacknafta, vilka kan användas för att fastställa eventuella effekter på reproduktionen, har påträffats.

Det finns dock en del studier som tyder på ökad risk för missfall och missbildningar (bl.a. hjärmissbildningar, gomspalt, neuralrörsmmissbildningar), hos yrkesexponerade kvinnor, om kvinnan varit höggradigt exponerad för flera lösningsmedel, t.ex. rapporterat lösningsmedelsrelaterade symptom. När det gäller enskilda lösningsmedel har bl.a. vissa glykoletrar, toluen och tetrakloretylen diskuterats som riskfaktorer (31, 38, 49, 60, 78, 85).

I en retrospektiv fall-kontrollstudie över laboratoriearbetare (85) rapporterades signifikanta samband mellan spontanabort och toluen, xylen eller formalin vid exponering 3-5 dagar/vecka under första trimestern, men däremot ej vid exponering 1-2 dagar/vecka. Blandexponering var vanlig, även med andra typer av kemikalier än lösningsmedel. 8 fall hade exponerats för bl.a. lacknafta, men oddskvot (justerad för bl.a. rökning, alkohol och tidigare missfall) för lacknafta-exponering (ej uppdelat på exponeringsfrekvens) var 1,0 (95% KI, 0,4-2,7). Inga samband mellan lösningsmedelsexponering och missbildningar sågs i denna studie, men antalet fall var litet.

I en annan fall-kontrollstudie där man tagit hänsyn till olika confounding-faktorer (bl.a. rökning, alkohol, andra lösningsmedel) indikerades att höggradig exponering för alifatiska kolväten, huvudsakligen av lacknaftatyp innehållande upp till 15% aromatiska kolväten, ökade risken för spontanabort hos exponerade kvinnor (OR=3,9, 95% KI, 1,1-14,2), medan låggradig exponering inte gav signifikant riskökning. Uppgifterna baserade sig endast på totalt 13 fall, 8 högexponerade och 5 lågexponerade (51). En uppdelning av dessa fall baserad på typ av arbete gav OR=5,2 (95% KI, 1,3-20,8) för grafiskt arbete (7 fall) respektive

OR= 2,4 (95% KI, 0,5-13,0) för målning, lackering (3 fall) (51). Uppgifter om lufthalter saknas i stort sett, men det anges i studien att koncentrationen av lacknafta under rengöring av tryckmaskin hade överskridit 150 ppm vid 2 av 4 mätningar. Exponering för flera andra lösningsmedel bl.a. toluen förekom också hos dessa arbetare (51).

Viss indikation på ökad risk för spontanabort hos exponerade mödrar sågs också i en stor, amerikansk fall-kontrollstudie vid uppdelning på lösningsmedelsklasser. Oljebaserade färger och ”paint thinners” förmodades innehålla alifatiska lösningsmedel och det uppgavs att OR (justerad för ålder, rökning, tidigare missfall mm.) vid exponering för alifatiska lösningsmedel var 1,8 (95% KI, 1,1-3,0), men ingen klar dos-responseeffekt sågs vid uppdelning i två grupper baserad på exponeringsfrekvens. OR (ojusterad) för spontanabort vid exponering för ”paint thinners”, baserad på 13 fall, var 2,3 (95% KI, 1,0-5,1) och här sågs stor skillnad vid uppdelning mellan kvinnor som rapporterade en mer intensiv exponering dvs. direkt hudkontakt, lösningsmedelslukt och/eller symptom som huvudvärk, yrsel, glömska (OR=2,6) och övriga (OR=0,7). Även med tetrakloretylen och trikloretylen sågs förhöjd risk för spontanabort. Det anges i studien att många kvinnor hade blandad lösningsmedelsexponering (93).

Misstanke finns även om att exponering för organiska lösningsmedel kan påverka förmågan att bli gravid. Begränsade epidemiologiska data antyder menstruationsstörningar och försämrad fertilitet hos lösningsmedelsexponerade kvinnor och glykoletrar har förknippats med sådana effekter i några studier (42, 50). I en följdstudie (74) till den ovan beskrivna studien (51) rapporterades nedsatt fertilitet hos kvinnor, mätt som ökad tid fram till graviditet (reducerad fekundabilitet), vid daglig eller hög lösningsmedelsexponering. Vid uppdelning på grupper av lösningsmedel noterades att kvinnor som var höggradigt exponerade för alifatiska kolväten verkade ha något högre risk för sämre fertilitet (ej signifikant), dock var 18 av de 19 kvinnor som hade hög exponering också höggradigt exponerade för andra typer av lösningsmedel. Även höggradig exponering för halogenerade kolväten (bl.a. tetrakloretylen) associerades med reducerad fertilitet i denna studie. I en retrospektiv svensk studie över kvinnor vid biomedicinska laboratorier (1990-1994), exponerade bl.a. för olika lösningsmedel, sågs ökad tid fram till graviditet vid arbete med lösningsmedel generellt och dessutom bl.a. vid arbete med acetone (92).

Epidemiologiska data angående eventuella samband mellan paternell lösningsmedelsexponering och spontanabort eller påverkan på foster/barn (t.ex. missbildningar) är divergerande och otillräckliga som underlag för att bedöma eventuella risker (13, 29, 31, 49, 83). I en äldre finsk studie rapporterades dock ökad risk för spontanabort hos fruar till män med hög/frekvent exponering för ”blandade organiska lösningsmedel (inkluderande tinner)” (OR=2,1, 95% KI, 1,1-3,9) respektive toluen och ökad risk sågs bl.a. för fruar till målare (OR=3,3; 95% KI, 1,6-6,8). Blandexponering var vanligt förekommande (84). Även studier med fokus på organiska lösningsmedel och fertilitet hos män är svårtolkade, men en del data antyder t.ex. påverkan på spermier och endokrina funktioner hos lösningsmedelsexponerade män (bl.a. målare) eller ökad tid fram till

graviditet/försämrad implantationsförmåga av befruktade ägg hos deras fruar. Det är dock svårt att bedöma om alla lösningsmedel skulle utgöra en risk vid höggradig exponering eller om det finns vissa ämnen som är vanliga i många lösningsmedelsblandningar och som kan förklara observerade samband. Vissa glykoletrar är t.ex. kända riskfaktorer (12, 29, 37, 42, 48, 50, 53, 75, 86, 87).

Hos försökspersoner (n=7) som exponerades för 100 ppm av en lacknafta innehållande 99% alkaner och 1% cykloalkaner 6 timmar/dag under 5 dagar sågs signifikant minskad FSH koncentration i serum (gruppgenomsnitt) jämfört med kontrollgruppen (n=5). Antalet försökspersoner var dock litet och alla värden låg inom referensintervallet (66).

### *Djurdata*

I ett försök på råttor med exponering 6 timmar/dag, dag 7-20 under dräktighet, för 400 eller 800 ppm lacknafta med aromatinnehåll <0,4 viktprocent sågs en lätt och lika stor ökning av cytosolkalciumkoncentration i synaptosomer (hjärnan) hos ungarna i båda grupperna (bara honor studerades), vid jämförelse med kontrollgrupp. Ungarna avlivades efter avvänjning, dag 35-42. Ingen påverkan på ungarnas kroppsvikt noterades i studien (19). I en annan studie med motsvarande exponering för 800 ppm avaromatiserad lacknafta testades avkomman (båda könen) med avseende på utvecklings- och beteendeeffekter. Bl.a. testades neuromuskulär förmåga och muskelaktivitet vid 16-17 veckors ålder och inläring/minnesfunktioner vid 1-5 månaders ålder. Inga signifikanta skillnader observerades beträffande neuromuskulär förmåga eller muskelaktivitet. Lätt försämring av inläring/minnesfunktioner hos avkomman indikerades i olika test vid 2 och 5 månaders ålder. Kroppsviktökningen hos mödrarna under exponeringsperioden var lägre och avkommans födelsevikt högre än hos kontrolldjur, men inga signifikanta skillnader beträffande dräktighetslängd, antal foster, fosterdöd, könsfördelning eller fysisk utveckling hos avkomman (reflexer) registrerades (27).

I en opublicerad studie refererad i 31 rapporterades ökad incidens skelettvariationer hos avkomma, men ingen påverkan på fostervikt eller kullstorlek hos råttor vid exponering 6 timmar/dag, dag 6-15 under dräktighet, för 100 eller 400 ppm Stoddard solvent innehållande 24% aromater. Inga toxiska effekter sågs hos moderdjuren. I ett abstrakt (32) anges skelettvariationer (ökad incidens försenad förbening, ökat antal foster med extra revben) och lägre fostervikt hos råttor vid exponering för 950 ppm ospecificerad lacknafta 6 tim/dag, dag 3-20 under dräktighet. Exponeringen gav sämre viktökning och ögonirritation hos modern. I ett annat abstrakt (68) rapporterades inga behandlingsrelaterade effekter på råttor avseende olika reproduktionsparametrar (implantation, resorption, antal levande foster, fostervikt, könsfördelning, missbildningar) vid exponering för 100 eller 300 ppm odefinierad lacknafta 6 timmar/dag, dag 6-15 under dräktighet. Högre medelvikt hos hanfoster uppgavs dock vid 100 ppm (68).

Signifikant lägre spermierörlighet vid jämförelse med kontrolldjur (77% vs 90%, 80% vs 90% och 79% vs 90%) rapporterades i en studie på råttor vid

exponering för 550, 1100 eller 2200 mg/m<sup>3</sup> Stoddard solvent II C (<1% aromater) 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 3 månader. Hos mus uppgavs signifikant lägre spermierörlighet endast vid 2200 mg/m<sup>3</sup> (55% vs 61%). Ingen signifikant förändrad absolut vikt på bitestiklar eller testiklar sågs hos råtta eller mus, men i stort sett dosrelaterad ökad relativ testikelvikt observerades hos råtta vid alla exponeringsnivåer (138, 275, 550, 1100, 2200 mg/m<sup>3</sup>). Påverkan på östrogen-cykeln påvisades ej (råtta, mus) (18, 63). Inga exponeringsrelaterade histopatologiska förändringar i testiklarna noterades i motsvarande cancerstudie vid exponering för 138 mg/m<sup>3</sup> (hanråtta), 550 mg/m<sup>3</sup> (råtta, mus), 1100 mg/m<sup>3</sup> (råtta, mus) och 2200 mg/m<sup>3</sup> (honråtta, mus) Stoddard solvent II C 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 2 år (63).

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

De viktigaste studierna avseende effekter vid korttidsexponering av försökspersoner eller vid yrkesmässig exponering för lacknafta är sammanfattade i tabell 2 och här nedan. Dos-effektsamband i djurförsök vid inhalationsexponering för olika typer av lacknafta sammanfattas i tabell 3 och 4.

#### *Kammarförsök*

Lacknafta kan förorsaka slemhinneirritation och CNS-påverkan hos människa vid akut exponering. Lacknafta (14% aromater) gav vid 150 ppm (850 mg/m<sup>3</sup>) lätt ögonirritation hos en person och NOAEL i studien var 24 ppm (140 mg/m<sup>3</sup>) (10). En grupp försökspersoner uppgav ögonirritation och trötthet och presterade sämre resultat i neuropsykologiska och neurologiska test vid 200 ppm (1160 mg/m<sup>3</sup>) lacknafta (17% aromater). Vid 100 ppm (580 mg/m<sup>3</sup>) noterades sämre resultat i reaktionstids- och uppmärksamhetstest, men ej signifikant ökning av symptom. Tidigare yrkesmässigt exponerade försökspersoner (målare) med betydligt högre genomsnittsålder uppgav självskattade irritationssymptom (ögon, näsa/hals) och CNS-symptom (huvudvärk, trötthet, yrsel) och hade sämre resultat i neurologiskt test och korttidsminnestest vid 100 ppm (580 mg/m<sup>3</sup>). Även vid 50 ppm (290 mg/m<sup>3</sup>) var korttidsminnet sämre. NOAEL var 34 ppm (200 mg/m<sup>3</sup>) (14, 81). NOAEL för irritationssymptom och CNS-relaterade symptom (lacknafta, 16% aromater) bestämdes i en annan studie till 50 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>) (33). I en ofullständig redovisad studie, som delvis motsäger en tidigare studie (14, 81), uppgavs ingen ökning av torra slemhinnor eller symptom från mag-tarmkanalen, CNS eller perifera nervsystemet hos försökspersoner vid exponering för 100 ppm ”vanlig” lacknafta (18% aromater) eller 50-200 ppm avaromatiserad lacknafta (65).

#### *Yrkesexponering*

Tillförlitliga uppgifter om lufthalter vid yrkesmässig exponering för lacknafta är få. Det är därför svårt att i sådana studier fastställa dos-effekt/dos-respons samband. Betydelsen av kortvariga höga exponeringsnivåer eller blandexponeringar kan ofta heller inte bedömas.

I en enkätundersökning uppgavs att hosta och symptom från övre luftvägarna var vanligare hos en grupp lacknaftaexponerade (medelvärde: 37 ppm; 215 mg/m<sup>3</sup>). Medelvärdet (8 timmar) översteg aldrig 85 ppm, men kortvariga exponeringar på upp till 120 ppm förekom (7). Sämre resultat i test av intellektuella och psykomotoriska funktioner rapporterades i en studie hos arbetare som exponerats kontinuerligt för lacknafta under minst 5 år i samband med användning av lim. Sämre resultat förelåg bl.a. i åldersgruppen ≤30 år, där medelexponeringen troligen inte avsevärt överstigit 85 ppm (500 mg/m<sup>3</sup>) (6). I en studie av byggnadsmålare med kumulativ exponering för lösningsmedel, framför allt lacknafta (ca 17% aromater), uppgavs att en genomsnittlig exponeringsnivå (8 timmar) på omkring 85 ppm (500 mg/m<sup>3</sup>) vid exponering <10 år ej lett till funktionella och bestående effekter på nervsystemet, medan exponering under 10-20 år medfört ökad risk och exponering >20 år mycket ökad risk för kronisk toxisk encefalopati (55). Ökad förekomst av självs kattade kroniska symptom som minnesbesvär (p<0,01) och yrsel (p<0,02) samt försämrat resultat i minnestest och psykomotoriskt test rapporterades vidare hos en grupp målare. Genomsnittlig halt under hela perioden (i genomsnitt 22 år) uppskattades till 40 ppm (230 mg/m<sup>3</sup>) lacknafta (17% aromater) per 8 timmars arbetsdag (52, 71, 77). Baserat på dessa data är 40 ppm i medelexponering LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) för kronisk toxisk encefalopati, under förutsättning att detta syndrom förorsakas av den över lång tid ackumulerade exponeringen, snarare än av kortvariga exponeringstoppar.

#### *Jämförelser av lacknaftor med olika aromatinnehåll*

Flertalet jämförande studier är gjorda på försöksdjur, men resultaten är motstridiga och några genomgående skillnader vad avser dos-responssamband kan ej anges. I en studie av yrkesexponerade (7) upplevdes skillnader åt båda hållen (förbättring/försämring beträffande lukt och möjligen hud- och luftvägsbesvär) i samband med byte från ”vanlig” lacknafta (18% aromater) till avaromatiserad lacknafta. I en studie på försökspersoner (65) med exponering för olika lacknaftor sågs inga symptom relaterade till exponeringarna.

Kraftigt minskad andningsfrekvens (≥ 50% minskning) påvisades hos mus vid exponering för aerosol av råolja-baserat lösningsmedel nästan enbart innehållande aromater (framför allt C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub> alkylbensener) vid 3100 mg/m<sup>3</sup> (11). RD<sub>50</sub> för olika trimetylbensenisomerer (mus) har rapporterats till 520-580 ppm, medan RD<sub>50</sub> för n-heptan, n-oktan respektive n-nonan i en studie rapporterades till 15 596, 18 155 och 62 230 ppm (3, 39). I en annan studie angavs RD<sub>50</sub> (mus) för n-heptan till 17 400 ppm, medan RD<sub>50</sub> för n-oktan, n-nonan och n-dekan inte kunde bestämmas, men dessa testades vid lägre koncentrationer än n-heptan (41). Dessa studier på enskilda komponenter antyder att aromater generellt sett är mer slemhinneirriterande än alkaner vid dessa nivåer. RD<sub>50</sub>-data för motsvarande cykloalkaner har inte påträffats i litteraturen.

För att överkomma problemet med skillnader i sammansättning och kunskapsluckor för en del ingående komponenter har en metod för beräkning av gräns-



värden för råoljebaserade lösningsmedel av kolvätetyp föreslagits (59). Detta beräkningssätt uppges kunna användas för sådana lösningsmedel som innehåller alifatiska, alicykliska och aromatiska kolväten (huvudsakligen C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>) och som har kokpunktsintervallet 35-320 °C. Metoden innebär att de procentuella andelarna av olika grupper av ingående komponenter divideras med tillämpligt s.k. "guidance value" och summeras. "Guidance values" har åsatts grupper av ämnen med likartad struktur och likartade fysikaliska, kemiska och såvitt känt även toxikologiska egenskaper och baserar sig på ett antagande om additiv effekt. Med utgångspunkt bl.a. från amerikanska (ACGIH), tyska, brittiska och EU-gränsvärden har "guidance values" på 200 och 100 mg/m<sup>3</sup> föreslagits för C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>-aromater respektive C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-aromater (utom naftalen) för att förhindra irritation av ögon och luftvägar samt akut CNS-påverkan. På samma sätt har ett "guidance value" på 1500 mg/m<sup>3</sup> åsatts C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-alifater/cykloalifater (utom n-hexan) för att förhindra akuta CNS-effekter och slemhinneirritation, medan 1200 mg/m<sup>3</sup> angetts för C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-kolväten av alifat-/cykloalifatyp (främst för att förhindra akuta CNS-effekter). Ett gränsvärde för lacknafta beräknat enligt ovanstående metod blir betydligt högre för avaromatiserad lacknafta än för lacknafta innehållande 15-20% aromater. I båda fallen blir gränsvärdet något lägre om det baseras på sammansättningen i vätskefas, jämfört med ångfas (59). Det bör noteras att flera endpoints (främst akuta CNS-effekter och slemhinneirritation) använts vid framtagandet av "guidance values", att olika länders gränsvärden för enskilda komponenter kan vara både högre och lägre än ovan angivna gruppvärden och att gränsvärden i hög grad saknas för många komponenter. Vidare utgår man från, vid framtagandet av "guidance values", att andra interaktioner än additivitet mellan olika ämnen inte föreligger.

## Slutsatser

De kritiska effekterna vid yrkesmässig exponering för lacknafta bedöms vara CNS-påverkan och slemhinneirritation. Kammarförsök med tidigare yrkesexponerade visade akut CNS-påverkan vid 50 ppm och irritationsbesvär vid 100 ppm. Irritationsbesvär har rapporterats vid yrkesexponering vid en medelnivå på 37 ppm (exponeringstoppar upp till 120 ppm). Kronisk toxisk encefalopati har rapporterats vid en genomsnittlig halt på 40 ppm under 22 år hos målare. De hade också varit utsatta för exponering för andra lösningsmedel och höga exponeringstoppar.

Hudkontakt med lacknafta som vätska kan medföra avfettning, hudirritation och kontakteksem.

Tillgängliga studier klargör inte aromatinnehållets betydelse för CNS-effekterna. Djurstudier med höga exponeringsnivåer är inte entydiga, men indikerar att lacknaftor med högt aromatinnehåll kan vara mer slemhinneirriterande än lacknaftor med lågt aromatinnehåll.

**Tabell 2.** Effekter vid korttidsexponering av försökspersoner eller yrkesmässig exponering för lacknafta.

Aromat-halt	Antal	Exponering mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Effekter	Ref.
17%	8	4000 (700), 50 min	ökad reaktionstid	21, 94
14 vol%	6	2700 (470), 15 min	ögonirritation (6/6), lite rödsprängda ögonvitor (2/6), tårflöde (3/6), halsirritation (1/6), lätt yrsel (2/6)	10
17%	9	2320 (400), 7 tim	sveda i ögon, näsa, hals, trötthet, huvudvärk, yrsel; försämrat resultat i neuropsykologiska test och vid neurologisk undersökning	14, 81
17%	14	625 (110) + 1250 (215) + 1875 (325) + 2500 (430), 4 x 30 min	inga signifikanta effekter i test som mäter intellektuella och psykomotoriska funktioner	21, 94
0%	12	1228 (205), 6 tim	NOAEL i studien (gäller torra slemhinnor, symptom från mag- tarmkanalen, CNS och perifera nervsystemet)	65
17%	9	1160 (200), 7 tim	sveda i ögon, trötthet; försämrat resultat i neuropsykologiska test och vid neurologisk undersökning	14, 81
14 vol%	6	850 (150), 15 min	lätt ögonirritation (1/6)	10
17%	grupp 1: 9 studenter grupp 2: 9 målare	580 (100), 7 tim	grupp 2: irritations- och CNS-symptom; försämrat resultat vid neurologisk undersökning grupp 1 och 2: försämrat resultat i neuropsykologiska test	14, 81
18%	12	610 (100), 6 tim	NOAEL i studien (gäller torra slemhinnor, symptom från mag- tarmkanalen, CNS och perifera nervsystemet)	65
Uppgift saknas	226 expo. 102 kontr.	500 (85) <sup>1</sup> yrkesmässig exponering	sämre resultat i test som mäter intellektuella funktioner och psykomotorisk funktion hos exponerade	6
Ca 17%	135 expo. 71 kontr.	300-600 (50-100) <sup>2</sup> yrkesmässig exponering	kumulativ exponering för 85 ppm (8 tim/dag) ger vid exponering <10 år ej funktionella och bestående effekter på nervsystemet, medan exponering 10-20 år ger ökad risk och exponering >20 år mycket ökad risk för kronisk toxisk encefalopati	55
16%	9	300 (50), 2 tim	NOAEL i studien (gäller irritations- och CNS-relaterade symptom)	33

**Tabell 2.** Fortsättning.

Aromat- halt	Antal	Exponering mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Effekter	Ref.
17%	9 målare	290 (50), 7 tim	inga irritations- eller CNS-symptom; försämrat resultat i korttidsminnestest	14, 81
17%	219 expo. 229 kontr.	230 (40) <sup>3</sup> yrkesmässig exponering	ökad förekomst av irritations- och CNS- symptom; försämrat resultat i neuropsykologiska test bl.a. visuellt korttidsminne och enkel reaktionstid	52, 71, 77
18%, <1%	148 expo. 71 kontr.	215 (37) <sup>4</sup> yrkesmässig exponering	hosta och symptom från övre luftvägarna var vanligare hos lacknaftaexponerade personer	7
17%	9	200 (34), 7 tim	NOAEL i studien (gäller irritationssymptom, CNS-relaterade symptom, neuropsykologiska test, neurologisk undersökning)	14, 81
14 vol%	6	140 (24), 15 min	NOAEL i studien (gäller irritationssymptom, CNS-relaterade symptom)	10

<sup>1</sup> genomsnittsnivå under 13 år (dessförinnan betydligt högre exponeringar); minst 5 års exponering

<sup>2</sup> genomsnittsvärden under arbetsdagen; i genomsnitt 100-200 ppm vid aktivt målningsarbete dvs. ca 50% av tiden (200 ppm hade dock ibland överskridits avsevärt före 1970 dvs. under 9 år eller mer)

<sup>3</sup> livstidsmedelvärde, genomsnittlig exponeringstid 22 år; genomsnittskoncentrationer upp till 300 ppm förekom under målningsarbete (provtagningsperiod: 15 minuter-3 timmar)

<sup>4</sup> medelvärde för 34 mätningar; i inget fall översteg medelvärdet (8 timmar) 85 ppm (enstaka kortvariga exponeringar på upp till 120 ppm)

**Tabell 3.** Dos-effektsamband i några djurexperimentella studier med inhalationsexponering för lacknafta innehållande 12-21% aromater.

Aromat-halt	Exponering mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Djurslag	Effekter	Ref.
14 vol%,	4600 (800), 8 tim	hanråtta	irritation av ögon och nos	10
20 vol%	4580 (800) 6 tim/d, 5 d/v, 6 mån + 4 mån utan exponering	hanråtta	hjärna: bl.a. relativ ökning av intrasynaptosomalt NA, DA, 5-HT, absolut ökning av intrasynaptosomalt NA, DA	45
20 vol%	4580 (800) 6 tim/d, 5 d/v, 6 mån + 2-4 mån utan exponering	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (speciellt i början); inga effekter i beteendetest; hjärna: ökning av 5-HT i olika regioner, minskning av 5-HT i lillhjärnan, ökning av NA i bl.a. hippocampus, ökning av DA i bl.a. talamus, minskning av DA i hippocampus; plasma: ökning av urea och kreatinin, minskning av ALAT; inga exponeringsrelaterade förändringar vid histopatologisk undersökning av lever, njurar, binjuror, hjärta, mjälte, testiklar, hjärna	95
14-21 vol%	4580 (800) 6 tim/d, 7 d/v, 3 v	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (främst v 1); hjärna: ökning av glutaminsyntetasaktivitet i hippocampus; lever: minskning av GSH och glutaminsyntetasaktivitet; njurar: minskning av GSH och glutaminsyntetasaktivitet	8
20 vol%	4580 (800) 6 tim/d, 7 d/v, 3 v	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (främst v 1); hjärna: ingen påverkan på undersökta markörer för cellskada (N-acetylaspartat, kreatin, fosfokreatin, kolinnehållande komponenter, laktat)	80
20 vol%	4581 (800) 6 tim/d, 7 d/v, 3 v	hanråtta	hjärna: ökning av GFAP i olika regioner bl.a. lillhjärnan och förlängda märgen	46
20 vol%	4581 (800) 6 tim/d, 7 d/v, 3 v	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (främst v 1); hjärna: bl.a. påverkan på synaptosomala markörproteiner och receptorer i serotonerga systemet (5-HT <sub>2A</sub> receptorn: minskat B <sub>max</sub> , ökad receptoraffinitet; 5-HT <sub>4</sub> -receptorn: ökad receptoraffinitet)	47
20 vol%	4580 (800) 6 tim/d, 5 d/v, 3 v	hanråtta	hjärna: bl.a. relativ ökning av intrasynaptosomalt NA, DA, 5-HT, absolut ökning av intrasynaptosomalt DA	45
20 vol%	4580 (800) 6 tim/d, 5 d/v, 3 v	hanråtta	hjärna: ökning av DA, 5-HT och NA	43
11,7 vikt%	2875 (500) 6 tim/d, 5 d/v, 4-17 v	hanråtta	lillhjärnan: bl.a. minskad succinatdehydrogenasaktivitet, minskad sedan ökad kreatinkinasaktivitet, övergående ökning av GSH; serum: minskad kreatinkinasaktivitet	76

**Tabell 3.** Fortsättning.

Aromat-halt	Exponering mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Djurslag	Effekter	Ref.
20 vol%	2290 (400) 6 tim/d, 5 d/v, 6 mån + 4 mån utan exponering	hanråtta	hjärna: bl.a. relativ ökning av intrasynaptosomalt DA, 5-HT, NA, absolut ökning av intrasynaptosomalt NA, 5-HT	45
20 vol%	2290 (400) 6 tim/d, 5 d/v, 6 mån + 2-4 mån utan exponering	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (främst i början); inga effekter i beteendetest; hjärna: ökning av NA och DA, minskning av 5-HT och NA i lillhjärnan; plasma: ökning av urea och kreatinin minskning av ALAT; inga exponeringsrelaterade förändringar vid histopatologisk undersökning av lever, njurar, binjurar, hjärta, mjälte, testiklar, hjärna	95
20 vol%	2290 (400) 6 tim/d, 5 d/v, 3 v	hanråtta	hjärna: bl.a. relativ ökning av intrasynaptosomalt DA, 5-HT, NA	45
20 vol%,	2290 (400) 6 tim/d, 7 d/v, 3 v	hanråtta	hjärna: ökning av GFAP i lillhjärnan och förlängda märgen	46
14-21 vol%	2290 (400) 6 tim/d, 7 d/v, 3 v	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (främst v 1); hjärna: ökning av GS-aktivitet i hippocampus; lever: minskning av GSH och glutaminsyntetasaktivitet; njurar: minskning av GSH och glutaminsyntetasaktivitet	8
20 vol%	2290 (400) 6 tim/d, 5 d/v, 3 v	hanråtta	hjärna: ökning av NA	43
14 vol%	1900 (330) 6 tim/d, 5 d/v, 13 v	hanråtta, hanhund	råtta: histopatologiska förändringar i njurarna <sup>1</sup> , förhöjt BUN <sup>2</sup> hund: inga effekter vid hematologisk, klinisk-kemisk eller histopatologisk undersökning	10
13-19%	1353 (230) 8 tim/d, 5 d/v, 6 v	råtta, kanin, marsvin apa, hund	alla djurslag: inga signifikanta hematologiska förändringar; inga konsistenta histopatologiska förändringar, annat än möjligen tecken på irritation av lungor hos marsvin	70

NA=noradrenalin; DA=dopamin; 5-HT=5-hydroxytryptamin; GFAP=glialt fibrillärt surt protein; ALAT=alaninaminotransferas; GSH=glutation

<sup>1</sup> histopatologiska förändringar som är specifika för hanråtta; ej relevant för människa

<sup>2</sup> troligen relaterat till de histopatologiska förändringarna i njurarna

**Tabell 4.** Dos-effektsamband i några djurexperimentella studier med inhalationsexponering för avaromatiserad lacknafta.

Aromat-halt	Exponering mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Djurslag	Effekter	Ref.
<0,5%	5610 (890) 6 tim/d, 5 d/v, 4, 8, 12 v	hanråtta, honråtta	båda könen: ingen ökning av ALAT eller alkaliska fosfataser i serum; ökad relativ och/eller absolut levervikt; inga effekter vid hematologisk undersökning honråtta: inga exponeringsrelaterade histopatologiska förändringar hanråtta: sämre viktutveckling; ökat relativ och/eller absolut njurvikt; histopatologiska förändringar i njurarna <sup>1</sup>	69
<0,4 vikt%	4679 (800) 6 tim/d, 5 d/v, 6 mån + 2-6 mån utan exponering	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (främst v 1-2); något lägre muskelaktivitet under aktiv tid; inga övriga effekter i beteendetest; påverkan på hjärnvågor vid somatosensorisk stimulering, ljus- och ljudstimulering; inga histopatologiska förändringar i lever, njurar, binjurar, hjärta, mjälte, testiklar, nerver	54
<0,4 vikt%	4679 (800) 6 tim/d, 7 d/v, 3 v	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (främst v 1); ökad njurvikt; hjärna: ökning av ROS (hippocampus) och GSH; lever: ökning av ROS, minskning av glutaminsyntetasaktivitet; njurar: minskning av ROS	44
<0,4 vikt%	4679 (800) 6 tim/d, 7 d/v, 3 v	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (främst v 1); hjärna: påverkan på receptor i serotonerga systemet (5-HT <sub>2A</sub> receptorn: minskat B <sub>max</sub> ), ej påverkan på synaptosomala markörproteiner	47
<0,4 vikt%	4679 (800) 6 tim/d, 7 d/v, 1, 2, 4 v	hanråtta	hjärna: ökning av GFAP i lillhjärnan efter 1-2 v (ej 4 v); inga konsistenta effekter på GFAP i övriga regioner	46
<0,4 vikt%	4679 (800) 6 tim/d, dag 7-20 av dräktighet	honråtta	hjärna: lätt ökning av cytosolkalciumkoncentration i synptosomer hos avkomma	19
<0,4 vikt%	4679 (800) 6 tim/d, dag 7-20 av dräktighet	honråtta	lätt försämring av inläring/minnesfunktioner hos avkomma vid 2 och 5 månaders ålder; inga signifikanta skillnader beträffande neuromuskulär förmåga eller muskelaktivitet vid 16-17 veckors ålder; lägre kroppsviktsökning hos mödrarna, högre födelsevikt (avkomma); inga signifikanta skillnader beträffande dräktighetslängd, antal foster, fosterdöd, könsfördelning eller fysisk utveckling hos avkomma (reflexer)	27
<0,4%	4580 (800) 6 tim/d, 5 d/v, 3 v	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (främst v 1); hjärna: övergående ökning av DA och övergående minskning av 5-HT	57

**Tabell 4.** Fortsättning.

Aromat- halt	Exponering mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Djurslag	Effekter	Ref.
<0,4 vikt%	2339 (400) 6 tim/d, 5 d/v, 6 mån + 2-6 mån utan exponering	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (främst v 1-2); inga effekter i beteendetest; påverkan på hjärnvågor vid somatosensorisk stimulering, ljus- och ljudstimulering; inga histopatologiska förändringar i lever, njurar, binjurar, hjärta, mjälte, testiklar, nerver	54
<0,4 vikt%	2339 (400) 6 tim/d, 7 d/v, 3 v	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (främst v 1), ökad njurvikt; hjärna: ökning av GSH	44
<0,4 vikt%	2339 (400) 6 tim/d, 7 d/v, 1, 2, 4 v	hanråtta	hjärna: ökning av GFAP i lillhjärnan efter 1-2v (ej 4 v); inga konsistenta effekter på GFAP i övriga regioner	46
<0,4 vikt%	2339 (400) 6 tim/d, dag 7-20 av dräktighet	hanråtta	hjärna: lätt ökning av cytosolkalciumkoncentration i synaptosomer hos avkomma	19
<0,4%	2290 (400) 6 tim/d, 5 d/v, 3 v	hanråtta	tecken på sedation och slemhinneirritation (främst v 1); hjärna: övergående minskning av 5-HT	57
<1%	2210 (400) 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	hanråtta, hanmus, honmus	hanråtta: lägre överlevnad; inga effekter vid histopatologisk undersökning hanmus: icke signifikant ökning av levertumörer honmus: högre kroppsvikt, signifikant ökning av eosinofila foci, signifikant ökning av levertumörer	18, 63
<1%	2220 (400) 6 tim/d, 5 d/v, 3 mån	hanråtta, hanråtta, hanmus, honmus	råtta (båda könen): minskning av ALAT; hanråtta: ökad relativ njur-, lever- och testikelvikt, ökad absolut njurvikt, histopatologiska förändringar i njurarna <sup>1</sup> , lägre spermierörighet mus (båda könen): inga effekter vid hematologisk eller histopatologisk undersökning hanmus: ökad absolut och relativ levervikt, lägre spermierörighet	18, 63
<0,5%	1970 (312) 6 tim/d, 5 d/v, 4, 8, 12 v	hanråtta, hanråtta	båda könen: ingen ökning av ALAT eller alkaliska fosfataser i serum hanråtta: ökad absolut levervikt (vecka 12) hanråtta: ökad relativ njurvikt (vecka 8), histopatologiska förändringar i njurarna <sup>1</sup>	69
<1%	1110 (200) 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	hanråtta, hanråtta, hanmus, honmus	hanråtta: lägre överlevnad, ökad incidens feokromocytom i binjuremärken, ökad incidens hyperplasi i njuren, ökning av kronisk nefropati <sup>2</sup> hanråtta: inga effekter vid histopatologisk undersökning hanmus: signifikant ökning av eosinofila och basofila foci honmus: högre kroppsvikt, icke signifikant ökning av levertumörer	18, 63

**Tabell 4.** Fortsättning.

Aromat-halt	Exponering mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Djurslag	Effekter	Ref.
<1%	1110 (200) 6 tim/d, 5 d/v, 3 mån	hanråtta, honråtta, hanmus, honmus	råtta (båda könen): minskning av ALAT hanråtta: ökad relativ njur-, lever- och testikelvikt, ökad absolut njurvikt, histopatologiska förändringar i njurarna <sup>1</sup> , lägre spermierörlighet honråtta: ökad absolut njur- och levervikt mus (båda könen): inga effekter vid hematologisk eller histopatologisk undersökning hanmus: ökad relativ levervikt	18, 63
<1%	550 (100) 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	hanråtta, honråtta, hanmus, honmus	hanråtta: ökad incidens hyperplasi respektive feokromocytom i binjuremärgen, ökad incidens hyperplasi i njuren, ökning av kronisk nefropati <sup>2</sup> ; honråtta: inga effekter vid histopatologisk undersökning hanmus: icke signifikant ökning av levertumörer; honmus: högre kroppsvikt	18, 63
<1%	550 (100) 6 tim/d, 5 d/v, 3 mån	hanråtta, honråtta, hanmus, honmus	råtta (båda könen): minskning av ALAT hanråtta: ökad relativ njur-, lever- och testikelvikt, ökad absolut njurvikt, histopatologiska förändringar i njurarna <sup>1</sup> , lägre spermierörlighet mus (båda könen): inga effekter vid hematologisk eller histopatologisk undersökning	18, 63
<1%	138 (25) 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	hanråtta	lägre överlevnad, ökning av kronisk nefropati <sup>2</sup>	18, 63
<1%	138 (25) 6 tim/d, 5 d/v, 3 mån	hanråtta, honråtta, hanmus, honmus	hanråtta: ökad relativ njur-, lever- och testikelvikt honråtta: övergående minskning av ALAT mus (båda könen): inga effekter vid hematologisk eller histopatologisk undersökning	18, 63

DA=dopamin; 5-HT=5-hydroxytryptamin; GFAP=glialt fibrillärt surt protein; ALAT=alaninaminotransferas; GSH=glutation; ROS=reaktiva syreföreningar

<sup>1</sup> histopatologiska förändringar som är specifika för hanråtta; ej relevant för människa

<sup>2</sup> vanligt spontant syndrom hos hanråtta av denna typ

## Referenser

1. AFS 2005:17. Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar. *Arbetsmiljöverkets författningssamling*. Arbetsmiljöverket, Solna, 2005.
2. Alarie Y. Irritating properties of airborne materials to the upper respiratory tract. *Arch Environ Health* 1966;13:433-449.
3. Alarie Y, Schaper M, Nielsen GD, Abraham MH. Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants. *Arch Toxicol* 1998;72:125-140.
4. Anderson C, Sundberg K, Groth O. Animal model for assessment of skin irritancy. *Contact Dermatitis* 1986;15:143-151.
5. Arlien-Søborg P, Bruhn P, Gyldensted C, Melgaard B. Chronic painters' syndrom. *Acta Neurol Scandinav* 1979;60:149-156.



6. Bazylewicz-Walczak B, Marszal-Wisniewska M, Siuda A. The psychological effects of chronic exposure to white spirit in rubber industry workers. *Polish J Occup Med* 1990;3:117-127.
7. Björn A, Järholm B, Lavenius B. Narig och torr hy samt luftvägssymptom bland arbetare exponerade för lacknafta. *Läkartidningen* 1983;80:1676-1678.
8. Bondy SC, Lam HR, Østergaard G, Guo SX, Ladefoged O. Changes in markers of oxidative status in brain, liver and kidney of young and aged rats following exposure to aromatic white spirit. *Arch Toxicol* 1995;69:410-414.
9. Brautbar N. Industrial solvents and kidney disease. *Int J Occup Environ Health* 2004;10:79-83.
10. Carpenter CP, Kinkead ER, Geary DL, Sullivan LJ, King JM. Petroleum hydrocarbon toxicity studies. III. Animal and human response to vapors of Stoddard Solvent. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;32:282-297.
11. Carpenter CP, Geary DL, Myers RC, Nachreiner DJ, Sullivan LJ, King JM. Petroleum hydrocarbon toxicity studies. XIV. Animal and human response to vapors of "high aromatic solvents". *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;41:235-249.
12. Cherry N, Labrèche F, Collins J, Tulandi T. Occupational exposure to solvents and male infertility. *Occup Environ Med* 2001;58:635-640.
13. Chia SE, Shi LM. Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. *Occup Environ Med* 2002;59:149-155.
14. Cohr KH, Stokholm J, Bruhn P. Neurologic response to white spirit exposure. Mechanisms of toxicity and hazard evaluation. Holmstedt B, Lauwerys R, Mercier M, Roberfroid M, eds. *Proc 2nd Internat Congr Toxicol, Brussels, Belgium, 1980*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1980.
15. Damgård Nielsen G, Lund SP, Ladefoged O. Neurological effects of white spirit: contribution of animal studies during a 30-year period. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:115-123.
16. Daniell WE, Couser WG, Rosenstock L. Occupational solvent exposure and glomerulonephritis. *JAMA* 1988;259:2280-2283.
17. D'Apice AJF, Kincaid-Smith P, Becker GJ, Loughhead MG, Freeman JW, Sands JM. Goodpasture's syndrome in identical twins. *Ann Intern Med* 1978;88:61-62.
18. Doi AM, Peckham JC, Chou BJ, Dill JA, Renne RA, Grumbein SL, Chhabra RS. Development of a-2u-globulin nephropathy and adrenal medullary pheochromocytomas in male rats following exposure to Stoddard solvent IIC. *Inhalat Toxicol* 2004;16:247-257.
19. Edelfors S, Hass U, Ravn-Jonsen A. The effect of in vitro exposure to white spirit on (Ca<sup>2+</sup>)<sub>i</sub> in synaptosomes from rats exposed prenatally to white spirit. *Pharmacol Toxicol* 1999;84:197-200.
20. Fucik D, Friberg S. *Kemiska hälsorisker inom möbelkonservatorsyrket*. Examensarbete. Reg nr: LiTH-IKP-Ing-Ex-03/31-SE, Tekniska högskolan, Linköpings Universitet, Stockholm, augusti, 2003.
21. Gamberale F, Annwall G, Hultengren M. Exposure to white spirit. II. Psychological functions. *Scand J Work Environ Health* 1975;1:31-39.
22. Garabrant DH, Dumas C. Epidemiology of organic solvents and connective tissue disease. *Arthritis Res* 2000;2:5-15.
23. Garabrant DH, Lacey JV, Laing TJ, Gillespie BW, Mayes MD, Cooper BC, Schottenfeld D. Scleroderma and solvent exposure among women. *Am J Epidemiol* 2003;157:493-500.
24. Gochet B, deMeester C, Léonard A, Deknudt G. Lack of mutagenic activity of white spirit. *Int Arch Occup Environ Health* 1984;53:359-364.
25. Guillot JP, Gonnet JF, Clement C, Caillard L, Truhaut R. Evaluation of the cutaneous-irritation potential of 56 compounds. *Food Chem Toxicol* 1982;20:563-572.
26. Hass U, Prior MB. *Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation*. 64. Mineralisk terpentin/lacknafta. Arbetet och Hälsa 1986;1:1-53. Arbetarskyddsverket, Soln. (på danska)

27. Hass U, Ladefoged O, Lam HR, Østergaard G, Lund SP, Simonsen L. Behavioural effects in rats after prenatal exposure to dearomatized white spirit. *Pharmacol Toxicol* 2001;89:201-207.
28. Hastings L, Cooper GP, Burg W. Human sensory response to selected petroleum hydrocarbons. In: MacFarland HN, Holdsworth CE, MacGregor JA, Call RW, Lane ML, eds. *Advances in modern environmental toxicology vol VI. Applied toxicology of petroleum hydrocarbons*. Princeton, New Jersey, Princeton Scientific Publishers, Inc., 1984 s 255-270.
29. Hooiveld M, Haveman W, Roskes K, Bretveld R, Burstyn I, Roeleveld N. Adverse reproductive outcomes among male painters with occupational exposure to organic solvents. *Occup Environ Med* 2006;63:538-544.
30. IARC. Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting. Some petroleum solvents. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989; 47:43-77.
31. IPCS. White spirit (Stoddard solvent). *Environmental Health Criteria 187*. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization 1996.
32. Jakobsen BM, Hass U, Juul F, Kjaergaard S. Prenatal toxicity of white spirit inhalation in the rat. *Teratology* 1986;34:415.
33. Järnberg J, Johanson G, Löf A, Ståhlbom B. Toxicokinetics of 1,2,4-trimethylbenzene in humans exposed to vapours of white spirit: comparison with exposure to 1,2,4-trimethylbenzene alone. *Arch Toxicol* 1998;72:483-491.
34. Kanikkannan N, Patel R, Jackson T, Shaik MS, Singh M. Percutaneous absorption and skin irritation of JP-8 (jet fuel). *Toxicology* 2001;161:1-11.
35. Kemikalieinspektionen. *Produktregistret*. Fakta om petroleumlösningssmedel. Kemikaliestatistik 2001, flödesanalyser. <http://apps.kemi.se/flodessok/floden/flodessok.cfm>
36. Kemikalieinspektionen. *Ämnesregistret*. <http://apps.kemi.se/Amnesregistret/default.cfm>
37. Kenkel S, Rolf C, Nieschlag E. Occupational risks for male fertility: an analysis of patients attending a tertiary referral centre. *Int J Androl* 2001;24:318-326.
38. Khattak S, Moghtader GK, McMartin K, Barrera M, Kennedy D, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents. *JAMA* 1999;281:1106-1109.
39. Korsak Z, Rydzynski K, Jajte J. Respiratory irritative effects of trimethylbenzenes: an experimental animal study. *Int J Occup Med Environ Health* 1997; 10:303-311.
40. Korsak Z, Swiercz R, Rydzynski K. Is it safe to apply the additivity rule to evaluating health effects of exposure to Farbasol? *Int J Occup Med Environ Health* 1999;12:85-92.
41. Kristiansen U, Nielsen GD. Activation of the sensory irritant receptor by C7-C11 n-alkanes. *Arch Toxicol* 1988;61:419-425.
42. Kumar S. Occupational exposure associated with reproductive dysfunction. *J Occup Health* 2004;46:1-19.
43. Lam HR, Löf A, Ladefoged O. Brain concentrations of white spirit components and neurotransmitters following a three week inhalation exposure of rats. *Pharmacol Toxicol* 1992;70:394-396.
44. Lam HR, Østergaard G, Guo SX, Ladefoged O, Bondy SC. Three weeks' exposure of rats to dearomatized white spirit modifies indices of oxidative stress in brain, kidney, and liver. *Biochem Pharmacol* 1994;47:651-657.
45. Lam HR, Østergaard G, Ladefoged O. Three weeks' and six months' exposure to aromatic white spirit affect synaptosomal neurochemistry in rats. *Toxicol Letters* 1995;80:39-48.
46. Lam HR, Ladefoged O, Østergaard G, O'Callaghan JP. Inhalation exposure to white spirit causes region-dependent alterations in the levels of glial fibrillary acidic protein. *Neurotoxicol Teratol* 2000;22:725-731.
47. Lam HR, Plenge P, Jørgensen OS. Effects of white spirits on rat brain 5-HT receptor functions and synaptic remodeling. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:603-608.

48. Lemasters GK, Olsen DM, Yiin JH, Lockey JE, Shukla R, Selevan SG, Schrader SM, Toth GP, Evenson DP, Huszar GB. Male reproductive effects of solvent and fuel exposure during aircraft maintenance. *Reprod Toxicol* 1999;13:155-166.
49. Lindbohm ML. Effects of parental exposure to solvents on pregnancy outcome. *J Occup Environ Med* 1995;37:908-914.
50. Lindbohm ML. Effects of occupational solvent exposure on fertility. *Scand J Work Environ Health* 1999;25 Suppl 1:44-46.
51. Lindbohm ML, Taskinen H, Sallmén M, Hemminki K. Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 1990;17:449-463.
52. Lindström K, Wickström G. Psychological function changes among maintenance house painters exposed to low levels of organic solvent mixtures. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67 Suppl 303:81-91.
53. Luderer U, Bushley A, Stover BD, Bremner WJ, Faustman EM, Takaro TK, Checkoway H, Brodtkin CA. Effects of occupational solvent exposure on reproductive hormone concentrations and fecundability in men. *Am J Ind Med* 2004;46:614-626.
54. Lund SP, Simonsen L, Hass U, Ladefoged O, Lam HR, Østergaard G. Dearomatized white spirit inhalation exposure causes long-lasting neurophysiological changes in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1996;18:67-76.
55. Lundberg I, Michélsen H, Nise G, Hogstedt C, Högberg M, Alfredsson L, Almkvist O, Gustavsson A, Hagman M, Herlofson J, Hindmarsh T, Wennberg A. Neuropsychiatric function of housepainters with previous long-term heavy exposure to organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1995;21 Suppl 1:1-44.
56. Lundberg P (red). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 8. Lacknafta. Arbete och Hälsa* 1987;38:93-103. Arbetsmiljöverket, Solna.
57. Löf A, Lam HR, Gullstrand E, Østergaard G, Ladefoged O. Distribution of dearomatized white spirit in brain, blood, and fat tissue after repeated exposure of rats. *Pharmacol Toxicol* 1999;85:92-97.
58. McDougal JN, Pollard DL, Weisman W, Garret CM, Miller TE. Assessment of skin absorption and penetration of JP-8 jet fuel and its components. *Toxicol Sci* 2000;55:247-255.
59. McKee RH, Medeiros AM, Daughtrey WC. A proposed methodology for setting occupational exposure limits for hydrocarbon solvents. *J Occup Environ Hyg* 2005;2:524-542.
60. McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Einarson TR, Koren G. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1998;34:288-292.
61. Mikkelsen S, Jørgensen M, Browne E, Gyldensted C. Mixed solvent exposure and organic brain damage. *Acta Neurologica Scandinavica* 1988;78 Suppl 118:1-143.
62. Nethercott JR, Pierce JM, Likwornick G, Murray AH. Genital ulceration due to Stoddard solvent. *J Occup Med* 1980;22:549-552.
63. NTP. National Toxicology Program. *Technical report 519 on the toxicology and carcinogenesis studies of Stoddard solvent IIC (CAS No. 64742-88-7) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (inhalation studies)*. Research Triangle Park, N.C: National Toxicology Program, 2004.
64. 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.
65. Pedersen LM, Cohr KH. Biochemical pattern in experimental exposure of humans to white spirit. II. The effects of a 6 hours single dose. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984;55:317-324.
66. Pedersen LM, Cohr KH. Biochemical pattern in experimental exposure of humans to white spirit. II. The effects of repetitive exposures. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984;55:325-330.

67. Pedersen LM, Rasmussen S, Cohr CH. Further evaluation of the kinetics of white spirit in human volunteers. *Pharmacol Toxicol* 1987;60:135-139.
68. Phillips RD, Egan GF. Teratogenic and dominant lethal investigation of two hydrocarbon solvents. *Toxicologist* 1981;1:15.
69. Phillips RD, Egan GF. Subchronic inhalation exposure of dearomatized white spirit and C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> isoparaffinic hydrocarbon in Sprague-Dawley rats. *Fundam Appl Toxicol* 1984;4:808-818.
70. Rector DE, Steadman BL, Jones RA, Siegel J. Effects on experimental animals of long-term inhalation exposure to mineral spirits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1966;9:257-268.
71. Riala R, Kalliokoski P, Pyy L, Wickström G. Solvent exposure in construction and maintenance painting. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:263-266.
72. Riley AJ, Collings AJ, Browne NA, Grasso P. Response of the upper respiratory tract of the rat to white spirit vapour. *Toxicol Letters* 1984;22:125-131.
73. Sagunski H, Mangelsdorf I. Richtwerte für die Innenraumluft: Aromatenarme Kohlenwasserstoffgemische (C<sub>9</sub>-C<sub>14</sub>) [Indoor air guideline values for dearomatized hydrocarbon solvents (C<sub>9</sub>-C<sub>14</sub>)]. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2005;48:803-812. (på tyska, engelskt abstrakt)
74. Sallmén M, Lindbohm ML, Kyyrönen P, Nykyri E, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K. Reduced fertility among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 1995;27:699-713.
75. Sallmén M, Lindbohm ML, Anttila A, Kyyrönen P, Taskinen H, Nykyri E, Hemminki K. Time to pregnancy among the wives of men exposed to organic solvents. *Occup Environ Med* 1998;55:24-30.
76. Savolainen H, Pfäffli P. Neurochemical effects of extended exposure to white spirit vapour at three concentration levels. *Chem Biol Interact* 1982;39:101-110.
77. Seppäläinen AM, Lindström K. Neurophysiological findings among house painters exposed to solvents. *Scand J Work Environ Health* 1982;8 Suppl 1:131-135.
78. Shi L, Chia SE. A review of studies on maternal occupational exposures and birth defects, and the limitations associated with these studies. *Occup Med* 2001;51:230-244.
79. Spurgeon A, Glass DC, Calvert IA, Cunningham-Hill M, Harrington JM. Investigation of dose related neurobehavioural effects in paintmakers exposed to low levels of solvents. *Occup Environ Med* 1994;51:626-630.
80. Steensgaard A, Østergaard G, Jensen CV, Lam HR, Topp S, Ladefoged O, Arlien-Søborg P, Henriksen O. Effect on the content of n-acetylaspartate, total creatine, choline containing compounds, and lactate in the hippocampus of rats exposed to aromatic white spirit for three weeks measured by NMR spectroscopy. *Neurotoxicol* 1996;17:785-792.
81. Stokholm J, Cohr KH, Bruhn P. *Eksposering af mennesker for mineralsk terpentin*. Rapport 4, Arbejdstilsynet, Arbejds miljøinstituttet, København, 1979. (på danska)
82. Swenberg JA, Short B, Borghoff S, Strasser J, Charbonneau M. The comparative pathobiology of  $\alpha_{2u}$ -globulin nephropathy. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;97:35-46.
83. Tas S, Lauwerys R, Lison D. Occupational hazards for the male reproductive system. *Crit Rev Toxicol* 1996;26:261-307.
84. Taskinen H, Anttila A, Lindbohm ML, Sallmén M, Hemminki K. Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:345-352.
85. Taskinen H, Kyyrönen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm ML. Laboratory work and pregnancy outcome. *JOM* 1994;36:311-319.
86. Tielemans E, Burdorf A, de Velde ER, Weber RFA, van Kooij RJ, Veulemans H, Heederik DJJ. Occupationally related exposures and reduced semen quality: a case-control study. *Fertil Steril* 1999;71:690-696.

87. Tielemans E, van Kooij R, Looman C, Burdorf A, de Velde E, Heederik D. Paternal occupational exposures and embryo implantation rates after IVF. *Fertil Steril* 2000;74:690-695.
88. Triebig G, Hallermann J. Survey of solvent related chronic encephalopathy as an occupational disease in European countries. *Occup Environ Med* 2001;58:575-581.
89. Tsujino Y, Hieda Y, Kimura K, Dekio S. Dermal absorption of kerosene components in rats and the influence of its amount and area of exposure. *Forensic Sci Internat* 2003;133:141-145.
90. Van der Hoek JAF, Verberk MM, Van der Laan G, Hageman G. Routine diagnostic procedures for chronic encephalopathy induced by solvents: survey of experts. *Occup Environ Med* 2001;58:382-385.
91. Verkkala E, Pfäffli P, Savolainen H. Comparison of local neurotoxicity of three white spirit formulations by percutaneous exposure of rat tail nerve. *Toxicol Lett* 1984;21:293-299.
92. Wennborg H, Bodin L, Vainio H, Axelsson G. Solvent use and time to pregnancy among female personnel in biomedical laboratories in Sweden. *Occup Environ Med* 2001;58:225-231.
93. Windham GC, Shusterman D, Swan SH, Fenster L, Eskenazi B. Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome. *Am J Ind Med* 1991;20:241-259.
94. Åstrand I, Kilbom Å, Övrum P. Exposure to white spirit. I. Concentration in alveolar air and blood during rest and exercise. *Scand J Work Environ Health* 1975;1:15-30.
95. Østergaard G, Lam HR, Ladefoged O, Arlien-Søborg P. Effects of six months' white spirit inhalation exposure in adult and old rats. *Pharmacol Toxicol* 1993;72:34-39.
96. Östman M. Petroleumlösningsmedel. Teknisk beskrivning av ämnet. *Kemikalieinspektionen, produktregistret*, 2006.  
<http://apps.kemi.se/flodessok/floden/kemamne/petroleumlosningsm.htm>
97. Östman M, Rudander H. Sveriges officiella statistik, statistiska meddelanden. MI 45 SM 0501. Miljö- och hälsofarliga kemikalier 2003. ISSN 1403-8978 Serie MI-Miljövård. Utgivare Svante Öberg, SCB, 2005.

## Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 27. Arbete och Hälsa 2006:9:1-95. 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 oktober 2005 – november 2006.

Nyckelord: Ammoniak, Dikväveoxid, n-Hexanal, Lacknafta, Hygieniskt gränsvärde, Lustgas, Penicilliner, Riskvärdering, Toxikologi, Vetenskapligt underlag.

## Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 27. Arbete och Hälsa 2006:9:1-95. 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 October, 2005 through December, 2006.

Key Words: Ammonia, n-Hexanal, Laughing gas, Nitrous oxide, Occupational exposure limit (OEL), Penicillins, Risk assessment, Scientific basis, Toxicology, White spirit.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXVII" will be published in Arbete och Hälsa 2007.

## BILAGA

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

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH	(nr)
Acetaldehyd	1987-02-17	1987:38	(8)
Acetamid	1991-12-11	1992:46	(13)
Aceton	1987-10-20	1988:31	(9)
Acetonitril	1989-09-12	1991:7	(11)
Akrylamid	1991-04-17	1992:2	(12)
Akrylater	1984-09-12	1985:31	(6)
Akrylnitril	1987-04-28	1987:38	(8)
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983:35	(4)
Alifatiska monoketoner	1990-09-05	1992:2	(12)
Alkaner, C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub>	1983-06-01	1983:35	(4)
Allylalkohol	1986-09-09	1987:38	(8)
Allylamin	1983-08-25	1983:35	(4)
Allylklorid	1989-06-06	1989:31	(10)
Aluminium	1982-04-21	1982:23	(3)
reviderat	1994-09-14	1995:18	(16)
Aluminiumtrifluorid	2004-09-15	2005:16	(26)
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19	(1)
Ammoniak	1987-04-28	1987:38	(8)
reviderat	2005-10-24	2006:9	(27)
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)
Antrakinson	1987-11-26	1988:31	(9)
Arsenik, oorganisk	1980-12-09	1982:8	(2)
reviderat	1984-02-15	1984:43	(5)
Arsin	1987-10-20	1988:31	(9)
Asbest	1981-10-21	1982:23	(3)
Barium	1987-06-16	1987:38	(8)
reviderat	1994-01-26	1994:29	(15)
Bensen	1981-03-04	1982:8	(2)
reviderat	1988-02-24	1988:31	(9)
Bensoylperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Beryllium	1984-04-25	1984:43	(5)
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	1990-09-05	1992:2	(12)
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)
γ-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)
Dietylglykoleter + acetat	1996-12-11	1997:24	(18)
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24	(17)
Dietylglykolmonobutyleter	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietyltriemin	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)
reviderat	2006-06-07	2006:9	(27)
N,N-Dimetylacetamid	1994-03-23	1994:29	(15)
Dimetyladiapat	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)
n-Hexanal	2006-03-29	2006:9	(27)
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-Klorbensylidenmalononitrid	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)
reviderat	2006-11-13	2006:9	(27)
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)
reviderat	2006-06-07	2006:9	(27)
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)
Monometylhydrazin	1992-04-03	1992:46	(13)
Mononitrotoluen	1991-02-20	1992:2	(12)
Monoterpener, några	1987-02-17	1987:38	(8)
Morfolin	1982-12-08	1983:35	(4)
reviderat	1996-06-05	1996:24	(17)
Myrsyra	1988-06-15	1988:31	(9)
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)
Penicilliner	2005-11-23	2006:9	(27)
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 2006