

ARBETE & HÄLSA  
VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

Nr 2017;51(4)

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 35

Skärvätskeaerosol  
Kolmonoxid

*Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden  
Ed. Johan Montelius  
Arbetsmiljöverket,  
Stockholm*

ISBN 978-91-85971-62-6      ISSN 0346-7821



GÖTEBORGS UNIVERSITET



ARBETSMILJÖ  
VERKET

Swedish Work Environment Authority

Första upplagan 2017  
Tryckt av Kompendiet, Göteborg  
© Göteborgs universitet & Författarna

ISBN 978-91-85971-62-6  
ISSN 0346-7821

Denna skriftserie publiceras med finansiering av AFA Försäkring.

#### CHEFREDAKTÖR

Kjell Torén, Göteborgs universitet

#### REDAKTION

Maria Albin, Stockholm  
Lotta Dellve, Göteborg  
Henrik Kolstad, Århus  
Roger Persson, Lund  
Kristin Svendsen, Trondheim  
Allan Toomingas, Stockholm  
Marianne Törner, Göteborg

#### REDAKTIONSASSISTENT

Cecilia Andreasson,  
Göteborgs universitet

#### REDAKTIONSRÅD

Gunnar Ahlberg, Göteborg  
Kristina Alexanderson, Stockholm  
Berit Bakke, Oslo  
Lars Barregård, Göteborg  
Jens Peter Bonde, Köpenhamn  
Jörgen Eklund, Linköping  
Mats Hagberg, Göteborg  
Kari Heldal, Oslo  
Kristina Jakobsson, Göteborg  
Malin Josephson, Uppsala  
Bengt Järholm, Umeå  
Anette Kærgaard, Herning  
Ann Kryger, Köpenhamn  
Carola Lidén, Stockholm  
Svend Erik Mathiassen, Gävle  
Gunnar D. Nielsen, Köpenhamn  
Catarina Nordander, Lund  
Torben Sigsgaard, Århus  
Gerd Sällsten, Göteborg  
Ewa Wikström, Göteborg

Kontakta redaktionen eller starta en prenumeration:

E-post: [arbeteochhalsa@amm.gu.se](mailto:arbeteochhalsa@amm.gu.se), Telefon: 031-786 62 61

Postadress: Arbete och hälsa, Box 414, 405 30 Göteborg

En prenumeration kostar 800 kr per år exklusive moms (6%).

Beställ enskilda nummer: [gupea.ub.gu.se/handle/2077/3194](http://gupea.ub.gu.se/handle/2077/3194)

Vill du skicka in ditt manus till redaktionen läs instruktionerna för författare och ladda ned mallen för Arbete och Hälsa manus här: [www.amm.se/aoh](http://www.amm.se/aoh)

# Förord

Föreliggande dokument har tagits fram av Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden, vars sammansättning framgår på omstående sida. Kriteriegruppen har till uppgift att värdera tillgängliga data vilka kan användas som vetenskapligt underlag för Arbetsmiljöverkets hygieniska gränsvärden. Kriteriegruppen skall inte föreslå gränsvärden, men så långt som möjligt ta ställning till dos-effekt- respektive dos-respons-samband, samt till kritiska effekter vid exponering i arbetsmiljö.

Kriteriegruppens arbete dokumenteras i underlagen. De är kortfattade sammanställningar och utvärderingar av vetenskapliga studier av kemiskt definierade ämnen eller komplexa blandningar. Arbetet med underlagen har i många fall utgått ifrån mer omfattande kriteriedokument (se nedan), och i underlagen prioriteras vanligen studier som bedöms vara av särskild relevans för de hygieniska gränsvärdena. För en mer uttömmande sammanställning av den vetenskapliga litteraturen hänvisas till andra dokument.

Sökning av litteratur sker med hjälp av olika databaser såsom PubMed, Toxline och KemI-Riskline. Därutöver används information i befintliga kriteriedokument från t.ex. Nordiska Expertgruppen för kriteriedokument om kemiska hälsorisker (NEG), WHO, EU, amerikanska NIOSH, eller nederländska DECOS. I några fall tar kriteriegruppen fram egna kriteriedokument, med en mer fullständig redovisning av litteraturen om ett ämne.

Som regel refereras i underlagen endast studier publicerade i vetenskapliga tidskrifter med peer-review-system. I undantagsfall kan icke peer-review-granskade data användas, men detta förutsätter att basdata är tillgängliga och fullständigt redovisade. Undantag kan också göras för kemisk-fysikaliska data och uppgifter om förekomst och exponeringsnivåer, samt för information från handböcker och dokument som t.ex. rapporter från amerikanska NIOSH och EPA.

Utkast till underlag skrivs vid Kriteriegruppens sekretariat eller av forskare utsedd av sekretariatet (författarna till utkastet framgår av innehållsförteckningen). Efter diskussion av utkastet vid Kriteriegruppens möten antages de av gruppen. De antagna konsensusdokumenten publiceras på svenska och engelska som Kriteriegruppens underlag.

Detta är den 35:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden januari 2015 till och med juni 2016. Kriteriegruppen lades ner den sista juni 2016. De två vetenskapliga underlagen i detta nummer av Arbete och Hälsa är de sista som gruppen publicerar. Förteckning över publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer, se bilaga sid 51.

Johan Högberg  
Ordförande

Johan Montelius  
Sekreterare

## Kriteriegruppen sammansättning i juni 2016

Maria Albin		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Cecilia Andersson	Observatör	Svenskt Näringsliv, Industriarbetsgivarna
Anders Boman		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Jonas Brisman		Arbets- och miljömedicin, Göteborg
Per Eriksson		Institutionen för Evolutionsbiologi, Uppsala Universitet
Sten Gellerstedt	Observatör	LO
Märit Hammarström	Observatör	Svenskt Näringsliv, IKEM
Johan Högberg	Ordförande	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Bert-Ove Lund		Kemikalieinspektionen
Conny Lundberg	Observatör	IF Metall
Johan Montelius	Sekreterare	Arbetsmiljöverket
Lena Palmberg		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Agneta Rannug		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Sjögren		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Ulla Stenius		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Marianne Walding	Observatör	Arbetsmiljöverket
Håkan Westberg		Arbets- och miljömedicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

# Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
Skärvätske aerosol <sup>1</sup>	1
Kolmonoxid <sup>2</sup>	28
Sammanfattning	50
Summary	50
Bilaga: Förteckning över publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	51

---

<sup>1</sup> Utkast av Anna Dahlman-Höglund och Jonas Brisman, Arbets- och miljömedicin, Göteborg.

<sup>2</sup> Utkast av Ilona Silins, Institutet för Miljömedicin, Karolinska institutet. Underlaget är översatt från engelska av Johan Montelius, Arbetsmiljöverket. Om det finns några tvivel om förståelsen eller tolkningen av den svenska versionen, ska den engelska versionen råda.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska gränsvärden

## Skärvätske aerosol

**2016-06-16**

Underlaget om skärvätske aerosol baseras delvis på ett kriteriedokument från DECOS 2011 (19). DECOS:s sista litteratursökning gjordes i april 2010. Ett annat underlag är en publikation från amerikanska NIOSH 1998 (49). Kriteriegruppen har tidigare avgivit ett underlag om oljedimma 1982 (62). Sista litteratursökningen gjordes i PubMed 2016-05-26. Använda förkortningar finns förklarade och partikel fraktioner finns definierade i Bilaga 1 i slutet på dokumentet.

Skärvätska (även kallat kylvatten, kylvätska eller MWF (metal working fluid)), används inom verkstadsindustrin vid metallbearbetning så som slipning, svarvning, bormning och fräsning. Vid de flesta skäroperationer behövs ett smörjmedel som minskar friktionen mellan verktyg och metall, som kyler och som transporterar bort de spånor som bildas. Sedan den tidiga utvecklingen inom metallbearbetningsteknologin har det funnits skärvätskor som enbart innehållit mineraloljor som hade smörjande egenskaper men som inte innehöll vatten (10, 49). 1945 framställdes den första syntetiska skärvätskan i USA, och sedan 1970-talet finns flera typer icke-mineraloljebaserade skärvätskor, bland annat syntetiska, i Sverige.

I Sverige finns ett hygieniskt gränsvärde för den oljedimma som bildas vid användning av skärvätska innehållande mineralolja eller vegetabiliska/animaliska oljor. Sedan det gränsvärdet bestämdes på 1980-talet används alltfler skärvätskor med lågt eller inget innehåll av olja och ett gränsvärde baserat på oljedimma är således inte relevant för dessa. Detta dokument beskriver kunskapen som finns idag om de olika skärvätskor som används i industrin fr.a. i Sverige.

Man prövar idag också flytande kväve eller flytande koldioxid som ”skärvätska” vid vissa typer av bearbetning. Vid användning av flytande kväve eller koldioxid förbrukas vätskan direkt vid skärstället (denna typ av skärvätskor behandlas inte i underlaget).

Mineralolja<sup>1</sup> är en blandning av olika kolväten, som framställs ur fossila material. Det finns även spår av organiskt svavel, syre, kväve, och en rad olika metallföreningar. Mineraloljorna indelas i olika grupper efter typ av raffinering (31).

---

<sup>1</sup> Mineralolja definieras på lite olika sätt, ibland menar man ungefär samma sak som råolja, ibland de flytande fraktioner av råolja som bl.a. används i smörjoljor, se t.ex. [https://en.wikipedia.org/wiki/Mineral\\_oil](https://en.wikipedia.org/wiki/Mineral_oil), <http://g3.spraakdata.gu.se/saob/>, <https://sv.wikipedia.org/wiki/Petroleum>. I detta dokument används begreppet som den fraktion av råolja som efter raffinering används i skärvätskor.

Varje mineralolja har efter raffinering ett eget CAS-nummer som ett ID-nummer som kan användas för att söka information om fysikaliska och kemiska egenskaper. Mineraloljor har historiskt innehållit relativt höga halter PAH (polyaromatiska kolväten), men på 1950-talet började arbetet med att minska mängden och halten minskade drastiskt i mitten på 1980-talet (12). Sedan början av 80-talet har det i Sverige funnits högraffinerade mineraloljor som är nästan fria från polyaromatiska kolväten. Detta är beskrivet i en föreskrift som upphört att gälla (AFS 1986:13; [http://www.jpinfo.net.se/dokument/Foreskrifter/135214/AFS-1986\\_13-Oljor?pageid=17331](http://www.jpinfo.net.se/dokument/Foreskrifter/135214/AFS-1986_13-Oljor?pageid=17331), 2 juni 2016).

I Europa och USA har mineraloljebaserade skärvätskor huvudsakligen ersatts av skärvätskor innehållande emulsioner, blandningar av mineralolja med vatten och syntetiska skärvätskor (3). Utvecklingen av vattenblandbara skärvätskor har på senare år påskyndats av två faktorer; kraven på effektivare processer och en större hänsyn till den inre och yttre miljön. Vattenblandbara skärvätskor har mycket bättre kylande egenskaper än olja vilket har gjort att de används särskilt i processer med stor värmeutveckling (10).

I litteraturen delas skärvätskor ofta grovt och inte alltid konsekvent in i fyra olika huvudtyper (10, 49):

- Mineraloljebaserade skärvätskor innehållande 60-100% mineralolja (ibland har mineraloljan ersatts med vegetabilisk olja). Dessa skärvätskor innehåller inget vatten och är icke-vattenblandbara.
- Emulsioner innehållande 30-85% mineralolja eller vegetabiliska/animaliska oljor och vatten i olika mängder samt emulgeringsmedel (fettsyror eller estrar).
- Semisyntetiska skärvätskor innehållande 5-20% mineraloljor eller vegetabiliska/animaliska oljor och olika kemikalier samt vatten.
- Syntetiska skärvätskor innehåller ingen mineralolja eller vegetabilisk/animalisk olja utan vattenhalten är mellan 70-95% med olika syntetiska kemikalier.

En vattenblandbar skärvätska är en emulsion, semisyntetisk eller syntetisk skärvätska. Vid användning späds dessa skärvätskor med vatten till en slutkoncentration på 2-5% i brukarsystemet.

Som nämndes ovan finns i skärvätskor en rad olika tillsatssämnen t.ex. antioxidationsmedel (t.ex. zink-, magnesiumsalter), korrosionsinhibitorer (t.ex. monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin), emulgatorer (t.ex. alifatiska alkoholer, etanolaminer, fettsyror) och antiskummedel (t.ex. polysiloxan). I de vattenblandbara systemen finns tensider (t.ex. natriumsulfonat, C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub> alkoholer) samt konserveringsmedel och biocider som ibland tillsätts från början eller under användning för att förhindra växt av mikroorganismer.

Innehållet i skärvätskan förändras med tiden vid användning. Det kan t.ex. tillkomma metaller (t.ex. kobolt, krom, nickel, järn) som frigörs från det bearbetade materialet, mikroorganismer som växer till, hydrauloljor som läcker in i skärvätskan och nya ämnen som bildas, t.ex. PAH.

De skärvätskor som används i dag utgör således en heterogen grupp av blandningar med olika sammansättning (från rena mineraloljor till helt vatten-

baserade) och med olika tillsatser. Sammansättningen kan påverkas under användningen.

### **Exponering för skärvätske aerosol i arbetsmiljön**

I en översiktsartikel av Park *et al.* som omfattar en genomgång av litteratur och mätdata sammanfattas att faktorer som påverkar aerosolbildning och exponeringen över decennierna, är typ av industri, typ av maskin och skärvätska. Typ av industri och skärvätska påverkade både den thorakala och den respirabla fraktionen (53).

Skärvätskor förvaras vanligen i centraltankar av olika storlek beroende på verksamhet och pumpas till maskinerna och sedan åter till tanken i ett recirkulerande system. Vid maskinen appliceras skärvätskan med en högtrycksstråle, med en fin stråle eller med sprayning på arbetsstycket. Under detta moment bildas aerosoler av olika storlek beroende på maskinhastighet, vätskans sammansättning och strålens tryck (53). Högre maskinhastighet genererar högre emissioner än maskiner med låg hastighet och mängden aerosol som bildas ökar med kvadraten på maskinens rotationshastighet (63). I en studie bland småföretagare arbetade 1/3 av arbetstagarna (942 personer) med maskiner som var äldre än 30 år. Nya maskiner har dubbelt så hög maskinhastighet jämfört med 30 år gamla maskiner vilket medför kraftigare generering av aerosol (53). Utformningen av maskinernas har förändrats. De moderna maskinerna är inbyggda, dvs. dörrar som stängs under processens gång för att minimera exponeringen för aerosol. Operatören kan inte öppna dörrarna förrän aerosolen ventilerats bort. Användandet av äldre maskiner i mindre företag kan vara en förklaring till en lägre aerosolexponering jämfört med bil- och flygindustrin (53). I studier från Tyskland har man sett att skyddsutrustning för personalen, lokala utsug, bättre ventilation och inkapsling av maskiner är vanligare hos mellanstora företag med 50-249 anställda än hos små företag med färre än 50 anställda (4). I samma studie såg man att hos de anställda i de mindre företagen var det vanligare med hudproblem pga. att skyddshandskar inte användes. I de mellanstora företagen var det vanligare med irritation i halsen och luftvägsbesvär bland personalen som arbetade med mer automatiserade modernare maskiner.

Skärvätske aerosol i luft har mätts som koncentration av inhalerbart, totalt eller thorakalt damm. Under åren 1958 till 1987 har medelhalten av skärvätske aerosol mätt som totaldamm, minskat signifikant inom bilindustrin, från 5,42 mg/m<sup>3</sup> (AM) mätt före 1970 till 1,82 mg/m<sup>3</sup> efter 1980 (28), se tabell 1. Halten av skärvätske aerosol har därefter sjunkit ytterligare. Innan 1980 låg 37% av aerosol-exponeringen mätt som totaldamm under 0,5 mg/m<sup>3</sup> och efter 1990 var det 73%.

I en studie av Park *et al.* (54), som omfattar många industrier där majoriteten är fordonsindustri, fann man en signifikant minskning av halten skärvätske aerosol mätt som totaldamm från ett genomsnittsvärde på 5,36 mg/m<sup>3</sup> innan 1970 till 0,55 mg/m<sup>3</sup> under 2000-talet, se tabell 1. Denna studie baseras på rapporter från den amerikanska fordonsindustrin och det är oklart om samma typer av skärvätskor har använts i Europa och Sverige.



**Tabell 1.** Lufthalten skärvätske aerosol (alla typer av skärvätska) mätt som totaldamm, mg/m<sup>3</sup> luft, inom industrin, speciellt fordonsindustrin, från 1950-talet fram till och med 2000-talet.

Årtal	Typ av industri	Totalaerosol, AM, mg/m <sup>3</sup> luft	SD	Antal mätningar	Ref.
1958-1987	Fordonsindustrin	Minskat från 5,42 till 1,82			28
Före 1970	Många olika industrier	5,36	4,28	311	54
	Fordonsindustrin	10,26	7,6	63	
1970-talet	Många olika industrier	2,52	1,76	874	54
	Fordonsindustrin	2,12	1	627	
1980-talet	Många olika industrier	1,21	0,93	1085	54
	Fordonsindustrin	1,15	0,93	988	
1990-talet	Många olika industrier	0,50	0,31	6002	54
	Fordonsindustrin	0,98	1,6	127	
2000-talet	Många olika industrier	0,55	0,19	1107	54
	Fordonsindustrin	0,70	Inte analyserat	33	

NIOSH har sedan 1967 gjort mer än 70 hälsoutredningar om exponeringar för skärvätske aerosol och oljedimma inom industrin. Exponeringsdata från 38 utredningar indikerar att skärvätskeexponeringen för både oljedimma och aerosol har minskat med tiden. Med personburen mätutrustning uppmättes exponeringen (AM, mätt som totaldamm) till 1,23 mg/m<sup>3</sup> (21 fabriker) under 1970-talet; 0,57 mg/m<sup>3</sup> under 1980-talet (15 fabriker) och 1,0 mg/m<sup>3</sup> under 1990-talet (2 fabriker). Medelvärde av alla mätningar i de 38 fabrikerna var 0,96 mg/m<sup>3</sup>. Denna beräkning stämmer väl överens med OSHA IMIS, som beräknade medelvärde under samma period till 0,92 mg/m<sup>3</sup> (mätt som totaldamm) (49). Ungefär samma lufthalt kommer DECOS (19) fram till, dvs. att under 1990-talet var den genomsnittliga yrkesexponeringen av skärvätske aerosol omkring 1 mg/m<sup>3</sup> (mätt som totaldamm).

Lillienberg *et al.* visade i en svensk studie vid tre företag som bearbetade legerat stål, gjutjärn och aluminium att många års användning av tryckluft, arbete i halvöppna maskiner och arbete med slipning var viktiga faktorer för exponeringen för inhalerbara aerosoler och exponeringsnivåer (42). I de svenska företagen varierade AM mellan 0,19 och 0,25 mg/m<sup>3</sup>. Analyser visar att skärvätske aerosolen utgjorde 77% av den inhalerbara aerosolfractionen, resten kommer från andra källor, t.ex. svetsning. Författaren föreslår att i arbetssituationer med skärvätske aerosol där inga andra källor finns som kan bidra med partiklar kan bestämning av aerosolmängden göras genom enbart vägning. Författaren mätte även trietanolamin som är en tillsats i skärvätskor och medelhalter av trietanolamin i skärvätske aerosol var 0,014 mg/m<sup>3</sup> (42).

I en nyligen avslutad svensk studie inom verkstadsindustrin gjordes 126 personburna mätningar av skärvätske aerosol, medelvärde 0,20 mg/m<sup>3</sup> (0,03-1,08) inha-

lerbar fraktion. 70 stationära mätningar av skärvätske aerosol har gjorts vid maskiner med medelvärde 0,16 mg/m<sup>3</sup> (16).

Skärvätske aerosolen kan förorenas av metaller från de bearbetade materialens legeringar. Det finns enstaka studier som visar på att skärvätskeoperatörer har exponerats för kobolt och krom pga. att skärvätskan förorenats. Operatörerna arbetade vid maskiner som inte arbetade med arbetsstycken som innehöll kobolt eller krom, men maskinen var kopplad till en centraltank som hade många olika maskiner anslutna. Via urinprov konstaterades att operatörerna exponerats för kobolt (65, 66).

Många olika mikroorganismer kan förekomma i skärvätska. Mikroorganismer som kan vara sjukdomsframkallande är *Legionella sp.*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, och *Escherichia coli*. Bakteriehalter på 10<sup>4</sup> upp till 10<sup>10</sup> CFU/ml (kolonibildande enheter per milliliter) har uppmätts i olika skärvätskor (58). Liu *et al.* (44) fann i en studie att *Exiguobacterium*, *Micrococcus* och *Staphylococcus capitis* var de mest dominanta luftburna bakterierna (medelvärde 0-108 CFU/m<sup>3</sup>) i vissa skärvätskemiljöer. I en studie fann man att mikrofloran i skärvätskor från bilindustrier mest består av grampositiva bakterier medan gramnegativa bakterier var mer vanliga inom annan industri (48). I samma studie såg man även att i närvaro av metallerna krom, nickel och järn i skärvätskan växte Gramnegativa bakterier. Många andra faktorer som typ av produktion, miljö, skärvätska, pH, tillsatt biocid, temperatur, ventilation och närvaro av tungmetaller påverkar vilka bakterier som växer i skärvätskan. Många olika bakterier har identifierats i olika skärvätskor, men de dominanta mikroorganismer som koloniserar skärvätskan tillhör släktena *Pseudomonas* och *Mycobacterium* (*Mycobacterium immunogenum*, *Mycobacterium chelonae* och *Mycobacterium abscessus*) (35, 58).

Gramnegativa bakterier som t.ex. *Pseudomonas*, *Escherichia coli* och *Legionella sp* producerar endotoxin som i skärvätskor varierar mycket, från knappt detekterbart 5,4 endotoxinheter (EU)/ml till 105 EU/ml i vätskan och i luften från icke detekterbara halter till 126 EU/m<sup>3</sup> (7). I en svensk studie mättes mängden endotoxin med personburen mätutrustning på operatörer (121 prover). Ett medelvärde på 0,23 EU/m<sup>3</sup> uppmättes (16). Inga säsongsvariationer sågs (mätningarna gjordes höst/vinter respektive sommar). Sedan 2010 finns det i Nederländerna ett rekommenderat gränsvärde för endotoxin i arbetslivet på 90 EU/m<sup>3</sup> (18), där de flesta mätningar är gjorda inom många branscher (textilindustrin, lantbruk och djuruppfödning) som inte hanterar skärvätska.

Stora bakterier sedimenterar på ytor medan mindre bakterier kan vara luftburna längre. Studier visar att många bakterier finns i storleksordningen 4,7-7,0 µm och endotoxin kan finnas på små partiklar (0,16-0,39 µm) (44, 67). Svenska undersökningar visar att operatörer exponeras för endotoxin i luften av olika storleksfraktioner (0,25-10 µm) där majoriteten finns i fraktionen 2,5-10 µm (16, 17).

Svamp (jäst och mögel) finns också som föroreningar i skärvätskor. Vanligt förekommande i skärvätskor är olika jästsvampar, samt mögelarterna *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cladosporium* och *Cephalosporium*. Studier visar att de

finns luftburna halter (medelvärde 20-233 CFU/m<sup>3</sup>) i storleksfraktionen 2,1-3,3 µm (44).

Ett problem med bakterier i vattenblandbara skärvätskor är att de har förmågan att bilda aggregat, vidhäfta till ytor i industrisystem och bilda en biofilm. Biofilmen bildar en skyddande yta som är mer resistent mot biocider och som gör den svårare att ta bort (45). Veillette *et al.* studerade tillväxten av mikroorganismer efter byte av skärvätska och rengöring i ett tanksystem (68). Redan efter 12 timmar var bakteriehalten 1,6 x 10<sup>3</sup> CFU/ml, beroende på att allt inte försvunnit vid rengöringen. Vid rengöring är det viktigt att man vet vad mikrofloran består av så att rätt rengöringsmedel används så att det inte skapar obalans i systemet. Ett sätt att ha kontroll på bakteriehalten i skärvätskan är att ta vätskeprover med jämna mellanrum. I England har HSE (30) skrivit en rekommenderad checklista till industrin för att hjälpa dem med kontroll av bakteriehalter i skärvätskor. Man delar in skärvätskan i 3 kategorier beroende på bakterieväxt:

1. Bakteriehalt <10<sup>3</sup> CFU/ml. Inga insatser behöver göras.
2. Bakteriehalt mellan 10<sup>3</sup> och 10<sup>6</sup> CFU/ml. Systemet bör ses över och rengöras, alternativt ändra biocid tillsatts.
3. Bakteriehalt >10<sup>6</sup> CFU/ml. Byt ut skärvätska och rengör systemet.

I Sverige finns ingen sådan checklista till industrin som hjälp med kontroll av bakteriehalter i skärvätskor. I en ny rapport från IVL beskrivs metoder för att minska spridningen av och exponeringen för skärvätske aerosol genom bl.a. bättre arbetsmetoder, maskiner, inkapslingar och ventilation (9).

### **Mätning av skärvätskehalter i arbetsmiljö**

Vid mätning av skärvätske aerosol i luft finns möjligheter att provta den inhalerbara fraktionen eller totaldammfraktionen och sedan använda NIOSH metod 5524 (även om metoden är beskriven för thorakal fraktion) för att analysera aerosoler från olika typer av skärvätska, både oljebaserade och vattenbaserade (50)

#### *Analys av skärvätske aerosol*

Efter provtagning, dvs. pumpad provtagning, bestäms totalmängden skärvätska på membranfilter genom vägning före och efter extraktion med två olika lösningsmedelsblandningar, polär respektive opolär fraktion. Skillnaden mellan filtervägningarna utgör total mängd skärvätske aerosol i provet. En typisk kvantifieringsmängd per prov kan vara 0,05 mg, med en mätosäkerhet uppgående till ±25% vid 0,05-0,10 mg per prov och ±10% vid 0,50-2 mg. Vid provtagna luftvolymmer på 240 respektive 480 liter uppgår kvantifieringsgränsen till 0,2 respektive 0,1 mg/m<sup>3</sup> (50).

Det finns studier som beräknat omvandlingsfaktorer mellan inhalerbar, total och thorakal fraktion. I en studie av Woskie *et al.* (71) har man använt mätdata från 6 andra studier och tagit fram en omvandlingsfaktor på 1,4 för omvandling av thorakal till inhalerbar fraktion. I en annan studie av Verma (69), presenterades förhållandet mellan inhalerbar, thorakal och respirabel fraktion för skärvätska mätt med

Respicon-provtagare som gravimetriskt provtar alla tre fraktioner samtidigt. Förhållandet mellan thorakal fraktion och inhalerbar fraktion var 1,38 (69). Det överensstämmer väl med omräkningsfaktorn på 1,4 publicerad av Woskie *et al.* (71).

## **Toxiska effekter**

Information om akuta toxiska effekter på människa vid oral exponering har inte återfunnits i litteraturen.

### *Effekter på luftvägar och slemhinnor*

#### Påverkad lungfunktion

Kennedy *et al.* gjorde en tvärsnittsstudie av 89 maskinoperatörer och 42 oexponerade kontroller från samma arbetsplatser (36). Både exponerade och oexponerade var från två fabriker inom bilindustrin. Exponeringen omfattade aerosoler från mineraloljebaserade, emulsioner eller syntetiska skärvätskor. Mätningar gjordes under hela arbetsdagen, måndag respektive fredag, under en bestämd vecka. Lungventilationen mättes med spirometri före och efter skift på måndagen och fredagen. Huvudresultaten uttrycktes som skillnad i FEV<sub>1</sub> före och efter arbetsskift. Förekomsten av lägre FEV<sub>1</sub> efter måndagens och fredagens arbetsskift ( $\geq 5\%$  lägre FEV<sub>1</sub>) var vanligare bland exponerade jämfört med kontroller. OR för lägre FEV<sub>1</sub> var för mineralolja 5,8 (95% KI 1,1-29), för emulsion 4,4 (95% KI 1,0-20), och för syntetisk skärvätska 6,9 (95% 1,4-35). OR var justerat för astma som barn, rökning före test och etnicitet. Man såg inga signifikanta förändringar i FEV<sub>1</sub> mellan före skift måndag jämfört med före skift fredag. Det fanns ett samband mellan lägre FEV<sub>1</sub> efter arbetsskift och exponering motsvarande intervallet 0,28-0,77 mg/m<sup>3</sup> (AM, inhalerbar skärvätske-aerosol, heldagsmätning). Författarnas egen slutsats var att studien tyder på att akut luftvägsobstruktion har samband med exponering för olika typer av skärvätske-aerosol. Vidare att resultatet visar på ett dos-responssamband med hälsoeffekter vid inhalerbar exponering för mer än 0,20 mg/m<sup>3</sup>.

Kriebel *et al.* rapporterade en tvärsnittsstudie med 216 maskinoperatörer från bilindustrin exponerade för mineraloljebaserad skärvätska eller skärvätska av emulsionstyp och 170 kontroller från samma arbetsplats (41). Kontrollerna var från andra avdelningar, bl.a. montering, vid samma företag. Samma miljömätningar avseende exponering för aerosol gjordes bland maskinoperatörer och kontroller. Man fann en viss aerosolexponering också bland kontrollerna. Det framgår inte klart i vilken mån denna exponering utgjordes av skärvätska eller av annan aerosol. Studiens syfte var att undersöka om exponering för skärvätske-aerosol gav övergående påverkan på lungfunktionen under arbetsdagen. Exponeringen för skärvätska av emulsionstyp var i medeltal 0,22 mg/m<sup>3</sup> och för mineraloljebaserad skärvätska 0,24 mg/m<sup>3</sup> (AM, inhalerbart, heldagsmätningar). Lungventilationen mättes med spirometri före och efter skift. Huvudresultatet var att lungventilationen, uttryckt som FEV<sub>1</sub>, före skift hos maskinoperatörer exponerade

för skärvätska av emulsionstyp var i genomsnitt 115 ml lägre jämfört med oexponerade ( $p=0,05$ ).  $FEV_1$  var justerat för ålder, duration av exponering, etnicitet, rökning och förekomst av astma. Det var ingen signifikant skillnad avseende differens i  $FEV_1$  före och efter skift mellan exponerade och oexponerade. Däremot fanns ett samband (RR 3,2; 95% KI 1,2-8,7) mellan lägre  $FEV_1$  ( $\geq 5\%$ ) efter skift jämfört med före skift bland personer exponerade för aerosol  $\geq 0,15$  mg/m<sup>3</sup>, medelvärde 0,31 mg/m<sup>3</sup> (inkluderade både maskinoperatörer exponerade för antingen mineraloljebaserad eller skärvätska av emulsionstyp och ”kontroller”) jämfört med personer exponerade för aerosol  $\leq 0,08$  mg/m<sup>3</sup> (inkluderade både skärvätskeexponerade maskinoperatörer och ”kontroller”). Modellen var justerad för variabeln ”maskinoperatör”. Författarnas egen slutsats var att studien tyder på att exponering för skärvätske aerosol har både akut och kronisk påverkan på luftvägarna men att effekterna inte var särskilt stora. Vidare att resultatet visar på ett dos-responssamband.

Robins *et al.* (56) rapporterade en tvärsnittsstudie med 83 maskinoperatörer vid en bilindustri exponerade för skärvätska av emulsionstyp och 46 oexponerade monteringsarbetare från samma arbetsplats (56). Exponeringen för maskinoperatörer var 0,41 mg/m<sup>3</sup> (AM, thorakalt, heldagsmätningar). Lungventilationen mättes med spirometri före och efter skift måndagar och torsdagar. Förekomst av luftvägsbesvär registrerades med frågeformulär. Huvudfyndet var signifikant ökad förekomst av en  $\geq 10\%$  sänkning av lungventilationen under arbetsdagen (mätt som antingen  $FEV_1$  eller FVC) bland exponerade som redan hade en obstruktiv ventilationsinskränkning före arbetsskiftet ( $FEV_1/FVC \leq 0,72$ ) vid en medexponering på 0,34 mg/m<sup>3</sup>. Författarnas egen tolkning var att exponering för skärvätska i halter som var vanligt förekommande i verkstadsindustrin, för vissa personer hade samband med kliniskt betydelsefull påverkan på lungfunktionen.

Det finns flera undersökningar av lungfunktion bland skärvätske aerosolexponerade jämfört med oexponerade som inte studerat påverkan under arbetsdagen. Järholm *et al.* (34) fann ingen skillnad mellan exponerade (mineraloljebaserad skärvätska eller emulsioner) och oexponerade med genomsnittsexponering varierande mellan 1-4,5 mg/m<sup>3</sup> (GM, partikelstorlek 2  $\mu$ m). Ameille *et al.* (1) fann signifikant lägre  $FEV_1$  bland rökare exponerade för skärvätske aerosol från mineraloljebaserade skärvätskor vid exponering i intervallet 1,3-4,4 mg/m<sup>3</sup> (GM, totaldamm). Det fanns ingen påverkan på lungfunktionen bland icke-rökare eller vid exponering för vattenblandbar skärvätska (den exponeringen mättes inte). Massin *et al.* (46) rapporterade inga signifikanta skillnader med hänsyn till exponering för skärvätska (skärvätska av emulsionstyp och mineraloljebaserad skärvätska) i olika delar av en fabrik med varierande exponering (0,65, 1,49 respektive 2,2 mg/m<sup>3</sup>, GM, totaldamm) och oexponerade. Sprince *et al.* (61) fann ingen påverkan på lungfunktionen mellan exponerade maskinoperatörer och oexponerade montörer, och inte heller under arbetsdagen, vid exponering för skärvätska av emulsionstyp eller semisyntetisk skärvätska på 0,33 mg/m<sup>3</sup> (GM,

direktvisande kortidsmätningar). Man fann däremot ett signifikant samband mellan exponering för högre totalantal odlingsbara bakterier och lägre FEV<sub>1</sub>.

#### Astma och astmaliknande besvär

Förekomst av astma bland skärvätskeexponerade är undersökt i flera studier. Utöver diagnostiserad astmasjukdom har flera studier rapporterat förekomst av olika astmaliknande besvär som pip eller trånghetskänsla i bröstet, andnöd eller irritation i nedre delen av luftvägarna.

Eisen *et al.* (21) gjorde en reanalys av data från undersökningen av Greaves *et al.* (27) som refereras nedan. Syftet var att undersöka insjuknande i astma i relation till skärvätske aerosolexponerat arbete och särskilt att justera för selektion pga. astma från skärvätske aerosolexponerat arbete till oexponerat. Det var 29 fall av astma med debut under anställning med exponering. Av dessa var 6 fall exponerade för syntetisk/semisyntetisk skärvätska vilket motsvarade en ökad risk för astma med OR 3,2 (95% KI 1,2-8,3). Exponeringen som mättes för dessa sex fall var i genomsnitt 0,60 mg/m<sup>3</sup> mg/m<sup>3</sup> (thorakal fraktion, variationsvidd 0,36-0,91 mg/m<sup>3</sup>). Exponering för mineraloljebaserade skärvätskor eller skärvätskor av emulsionstyp resulterade inte i någon signifikant ändring av risken att insjukna i astma (OR 2,0; 95% KI 0,9-4,6, respektive OR 0,5; 95% KI 0,2-1,1).

Robins *et al.* (56) fann inget statistiskt signifikant samband mellan exponering (0,41 mg/m<sup>3</sup> AM, thorakalt, heldagsmätningar), och förekomst av astma.

Två studier är av särskilt intresse då de är utförda relativt nyligen i Sverige respektive Finland.

Lillienberg *et al.* gjorde en tvärsnittstudie med exponeringsmätningar och enkätmetodik till 1048 skärvätskeexponerade och 451 kontroller i fem svenska företag (43). Man fann ingen signifikant överrisk för astma vid blandad exponering för olika typer av skärvätska (PR 1,20; 95% KI 0,71-2,03) bland män, justerat för ålder och rökning. Medexponeringen var 0,21 mg/m<sup>3</sup> (AM, inhalerbart). Man fann inget signifikant samband mellan exponering för skärvätska och pip i bröstet (PR 1,19; 95% KI 0,88-1,62). Det fanns emellertid signifikanta samband mellan pip i bröstet och exponering för syntetisk skärvätska (PR 1,88; 95% KI 1,23-2,89), vid renblåsning med tryckluft >30 minuter/dag (PR 1,51; 95% KI 1,04-2,19) och vid arbete med öppen maskin (PR 1,65; 95% KI 1,12-2,45). Det finns inga mätningar redovisade som beskriver vilken exponering som förekom vid dessa typer av arbeten.

Jaakkola *et al.* rapporterade en tvärsnittsstudie av 726 manliga skärvätskeexponerade och 84 kontroller från 64 finska metallbearbetningsföretag (33). Direktvisande (DataRam) femminuters kortidsmätningar med partikelstorleksintervall 0,1-10 µm av skärvätske aerosol gjordes på 57 arbetsplatser, median 0,12 mg/m<sup>3</sup> (variationsvidd 0,001-3,00). Det fanns tendens till samband mellan exponering lika med eller över medianen, ≥0,12 mg/m<sup>3</sup>, och astma (OR 4,1; 95% KI 0,8-20,5). Det fanns signifikant ökad förekomst av pip i bröstet bland dem som var exponerade ≥0,12 mg/m<sup>3</sup> (OR 4,8; 95% KI 1,6-4,8), och andnöd (OR 7,0; 95% KI 1,6-31,9). Tillförlitligheten i studiens kortidsmätningar med direktvisande

instrument jämfört med konventionell pumpad provtagning med mätning under hela arbetsdagen kan diskuteras. Det är oklart om symptomen framkallats av genomsnittshalten eller höga halter under korta perioder. Direktvisande instrument har ofta ett relativt snävt mätområde och dessa mätvärden kan då inte jämföras med pumpad provtagning med filter som under längre eller kortare tid kan mäta både respirabel och inhalerbar fraktion eller totaldamm.

Hannu *et al.* har presenterat en klinisk undersökning av de skärvätskeexponerade personerna i studien av Jaakkola *et al.* (33) med misstänkt arbetsrelaterade besvär (29). Man fann ett fall av yrkesastma orsakat av skärvätska. I det fallet var inhalationsprovokation med skärvätska från den egna arbetsplatsen positiv. Ytterligare fem personer bedömdes ha utredningsresultat förenligt med yrkesastma men med negativ inhalationsprovokation.

Ospecifik bronkiell hyperreaktivitet innebär att luftvägarna har en ökad benägenhet till sammandragning vid exponering för luftvägsirriterande ämnen. Bronkiell hyperreaktivitet är vanligt förekommande vid astma. Kennedy *et al.* fann i en uppföljningsstudie av lärlingar att två års exponering för löslig (ej närmare definierat) och syntetisk skärvätska med i genomsnitt 0,46 (AM, totaldamm, GM 0,31 mg/m<sup>3</sup>) var en prediktor för ospecifik bronkiell hyperreaktivitet (37). Två andra undersökningar fann något ökad bronkiell hyperreaktivitet vid exponering för högre koncentrationer mineraloljebaserad respektive vattenlöslig skärvätska (1,3-4,4 respektive 5,2 mg/m<sup>3</sup> (GM, totaldamm) (1, 46).

Metallföroreningar i skärvätskor har rapporterats kunna orsaka bl.a. astma. En fallrapport beskriver fyra slipare med yrkesastma orsakad av krom i tre fall och kobolt i ett fall (65). Exponeringen bedömdes ha skett via arbetsställets gemensamma skärvätskesystem eftersom personerna inte hade arbetat direkt med vare sig krom eller kobolt. Vid undersökning av övriga arbetstagare vid arbetsplatsen fann man en hög förekomst av rhinit (27%) som misstänktes vara orsakad av exponering för krom och/eller kobolt i skärvätskan. Personer med luftvägsbesvär hade i genomsnitt högre halt av krom och kobolt i urinprover än besvärsfria.

En annan fallserie beskriver 14 personer med koboltorsakad yrkesastma från en och samma arbetsplats. Exponeringen för kobolt bedömdes ha skett via skärvätske aerosol (66).

Etanolaminer som kan finnas i skärvätskor som korrosionsinhiberande medel har också rapporterats kunna orsaka astma (55, 59).

Spince *et al.* (61) gjorde en tvärsnittundersökning med enkätmetodik vid ett företag som tillverkade drivlinor till fordon. Åttio procent av de tillfrågade deltog, 183 maskinoperatörer och 66 montörer utan exponering för skärvätska. Både emulsioner och semisyntetisk skärvätska användes. Exponeringsmätningar gjordes som direktvisande femminuters kortidsmätningar med partikelstorleksintervall 0,1-10 µm och medelhalten var 0,33 mg/m<sup>3</sup> (GM, totalaerosol mätt med MiniRam). Mängden viabla mikroorganismer mättes med Anderson-sampler. Det fanns flera samband mellan exponering och besvär efter skift efter justering för ålder, rökning, etnicitet och kön. För irritation i svalget var OR 5,0 (95% KI 1,7-14,7) och för trånghetskänsla i bröstet 4,5 (95% KI 1,3-15,2). Man gjorde även

dos-responsanalyser där OR för irritation i svalget var 3,7 (95% KI 1,04-12,9) vid medalexponering 0,20 mg/m<sup>3</sup>(GM, totalaerosol); OR 3,7 (95% KI 1,03-12,9) vid medalexponering 0,31 mg/m<sup>3</sup> respektive OR 5,1 (95% KI 1,5-17,5) vid medalexponering 0,90 mg/m<sup>3</sup>.

Greaves *et al.* (27) gjorde också en tvärsnittundersökning med enkätmetodik vid tre företag inom fordonsindustrin. 1811 personer deltog, 86% av de tillfrågade. 769 var oexponerade kontroller, övriga var exponerade för antingen mineraloljebaserade emulsioner eller syntetiska skärvätskor. Heldagsmätningar av skärvätske aerosol gjordes av den thorakala fraktion. För mineraloljebaserade skärvätskor uppmättes 0,43 mg/m<sup>3</sup>, för emulsioner 0,55 mg/m<sup>3</sup> och för syntetiska skärvätskor 0,41 mg/m<sup>3</sup>. Man fann för mineraloljebaserade skärvätskor ett statistiskt signifikant samband med pip i bröstet (OR 2,2, justerat för ålder, etnicitet, rökning, slipning och fabrik). För syntetisk skärvätska fann man statistiskt signifikanta samband med pip i bröstet (OR 4,9) och med trånghetskänsla i bröstet (OR 3,9). Det fanns inga statistiskt signifikanta samband mellan exponering för skärvätska av emulsionstyp och astmaliknande luftvägsbesvär.

Oudyk *et al.* (52) gjorde ytterligare en tvärsnittundersökning med enkätmetodik vid ett företag inom fordonsindustrin. 2368 personer deltog, 81% av de tillfrågade. Exponeringen för skärvätske aerosol (semisyntetisk eller emulsion) skattades för 63 olika arbetsställen genom direktvisande kortidsmätningar. Femton arbetsställen med 562 personer bedömdes som lågexponerade kontroller (medelvärde 0,06 mg/m<sup>3</sup>, variationsvidd 0,02-0,09 mg/m<sup>3</sup>). Övriga arbetsställen klassades i två exponeringskategorier; mellan (medelvärde 0,13 mg/m<sup>3</sup>, variationsvidd 0,10-0,16 mg/m<sup>3</sup>) eller hög (0,32 mg/m<sup>3</sup>, variationsvidd 0,25-0,84 mg/m<sup>3</sup>). För varje arbetsställe skattades även en hög, kortvarig exponeringstopp ("peak"). Som framgår av tabell 2 fann man samband mellan olika besvär och hög exponering: pip i bröstet OR 2,2 (95% KI 1,3-3,5), svalgirritation OR 2,2 (95% KI 1,3-3,6), heshet OR 1,7 (95% KI 1,03-2,9). För mellanexponering och pip i bröstet OR 1,4 (95% KI 1,04-1,9). I en analys där "peak"-exponering var tillagd (fyra exponeringsgrupper: grupp 1, 0,02-0,09; grupp 2, 0,10-0,19; grupp 3, 0,20-0,47 och grupp 4, 0,59-2,85 mg/m<sup>3</sup>) fann man ett flertal samband; "peak"-exponering grupp 3 och pip i bröstet OR 1,8 (95% KI 1,2 – 2,8) och för grupp 4 OR 2,5 (95% KI 1,4-4,6). För "peak"-exponering grupp 4 och täthet i bröstet OR 2,2 (95% KI 1,4-3,6) respektive heshet OR 2,3 (95% KI 1,3-4,3). Analyserna var justerade för anställningstid och rökning.

Meza *et al.* (47) gjorde en tvärsnittundersökning med frågeformulär av 183 skärvätskeexponerade och 224 kontroller från ett företag som tillverkade flygplansmotorer och som hade cirka 275 bearbetningsmaskiner. Det förekom flera olika typer av bearbetning i olika metaller, med olika verktygsmaterial, med olika hastigheter och maskinerna var av olika ålder med varierande grad av inkapsling och ventilation. De flesta maskinerna var anslutna till ett av tre skärvätskesystem med en semisyntetisk skärvätska. Förekomst av besvär från övre respektive nedre luftvägarna och hud registrerades med validerade frågeformulär. Man frågade också om tidssamband mellan arbete och besvär. Samtidigt gjordes personburna



mätningar av skärvätske aerosol. Man fann signifikant ökade prevalenskvoter för astmasymtom (PR 1,49; 95% KI 1,05-2,13) och arbetsrelaterade astmasymtom (PR 1,92; 95% KI 1,19-3,09). Analyserna var justerade för rökning. Av 43 mätningar var 18 kvantifierbara med medelvärde 0,16 mg/m<sup>3</sup> (AM, thorakal fraktion, variationsvidd 0,11-0,29). Förekomst av bakterier mättes i skärvätsketankar och endotoxin i luftprover utan att man såg något samband mellan dessa biologiska prover och besvär.

En översiktsartikel om sjukdomar i samband med exponering för skärvätske aerosol konkluderade att förekomsten av rapporterade fall av arbetsrelaterad astma hade minskat efter 1990-talet (57). Detta baserades bland annat på uppgifter från övervakningssystem för nydebuterad yrkesrelaterad astma i Michigan och i engelska Midlands. Som förklaring uppgavs minskad exponering med uppmätta koncentrationer mellan 0,5 och 0,2 mg/m<sup>3</sup>. Dessutom menade författaren att problematiken med mikrobiell växt i skärvätskor fått större uppmärksamhet och åtgärdats.

### Hosta, kronisk bronkit

Det finns ett flertal studier som undersökt förekomst av hosta (ibland uttryckt som kronisk bronkit) bland skärvätskeexponerade jämfört med oexponerade kontroller. Kronisk bronkit definieras som hosta med slem under minst 3 månader per år, under minst två på varandra följande år. Järvholm *et al.* (34) fann en relativ risk för hosta på 2,8 (95% KI 1,3-2,6) vid medianexponeringar 1-4,5 mg/m<sup>3</sup> (mineraloljebaserade skärvätskor eller emulsioner). Den relativ risken var justerad för rökning och ålder.

Ameille *et al.* (1) fann en OR för kronisk hosta (minst 3 månader per år, under minst två på varandra följande år), på 2,2 (95% KI 1,01-4,9) vid exponering för mineraloljebaserade skärvätskor i intervallet 1,3-4,4 mg/m<sup>3</sup> (GM, totaldamm). Det förekom också exponering för vattenblandbar skärvätska men den exponeringen mättes inte. I en annan fabrik fann Massin *et al.* (46) en OR för hosta eller slem, på 4,9 (p<0,002) vid jämförelse med oexponerade, justerat för ålder och rökning. Exponeringen för skärvätske aerosol (vattenlöslig och mineraloljebaserad) i tre olika delar av fabriken var 0,65, 1,49 respektive 2,2 mg/m<sup>3</sup> (GM, totaldamm).

Kriebel *et al.* (41) rapporterade samband mellan exponering för mineraloljebaserad skärvätska och ”kronisk hosta” med PR på 2,2 (95% KI 1,1-4,6). Exponeringen för denna skärvätska var 0,24 mg/m<sup>3</sup> (AM, inhalerbart, heldagsmätningar).

Robins *et al.* (56) fann statistiskt signifikant samband (p<0,05) mellan exponering (0,41 mg/m<sup>3</sup> AM, thorakalt, heldagsmätningar), och slemhosta (OR 3,1) respektive kronisk bronkit (OR 6,8).

Sprince *et al.* (61) fann flera samband mellan exponerade och oexponerade avseende hosta med eller utan slem efter justering för ålder, rökning, etnicitet och kön. OR för hosta var 3,1 (95% KI 1,4-6,9), slemhosta 3,1 (95% KI 1,6-6,1) och hosta efter skift 4,0 (95% KI 1,2-14,1). En analys av specifik typ av skärvätska visade samband mellan semisyntetisk skärvätske aerosol och hosta, OR 2,1 (95%

KI 1,04-4,2). Man gjorde även dos-responsanalyser där OR för hosta var 1,6 (95% KI 0,6-4,3) vid medelexponering 0,20 mg/m<sup>3</sup> (GM, totalaerosol, mätt med MiniRam); OR 2,2 (95% KI 0,8-5,8) vid medelexponering 0,31 mg/m<sup>3</sup> respektive OR 3,0 (95% KI 1,2-8,0) vid medelexponering 0,90 mg/m<sup>3</sup>. Motsvarande analyser för slemhosta visade OR 1,4 (95% KI 0,63,4) vid medelexponering 0,20 mg/m<sup>3</sup>; OR 2,8 (95% KI 1,2-6,5) vid medelexponering 0,31 mg/m<sup>3</sup> respektive OR 3,8 (95% KI 1,7-8,8) vid medelexponering 0,90 mg/m<sup>3</sup>.

Greaves *et al.* (27) fann för mineraloljebaserade skärvätskor ett statistiskt signifikant samband med hosta utan slem (OR 2,2, justerat för ålder, etnicitet, rökning, slipning och fabrik). För syntetisk skärvätska fann man statistiskt signifikanta samband med hosta, både med och utan slem, OR 7,3, respektive OR 4,8; och för kronisk bronkit OR 3,5. Det fanns inga statistiskt signifikanta samband mellan exponering för skärvätska av emulsionstyp och hosta.

Jaakkola *et al.* (33) rapporterade signifikant ökad förekomst av hosta bland dem exponerade för halter lika med eller högre än medianen,  $\geq 0,12$  mg/m<sup>3</sup> (OR 2,2; 95% KI 1,0-4,8), men detta gällde inte för kronisk bronkit (OR 1,6; 95% KI 0,5-4,5). Däremot fanns ett samband mellan metallbearbetning  $\geq 15$  år och kronisk bronkit (OR 2,7; 95% KI 1,0-7,3) och i en dos-responsanalys signifikant samband mellan exponering i intervallet 0,09- $<0,17$  mg/m<sup>3</sup> och hosta.

Lillienberg *et al.* (43) fann inget signifikant samband mellan exponering för skärvätska och kronisk bronkit (PR 2,00; 95% KI 0,97-4,10). I separata analyser var sambandet signifikant vid renblåsning med tryckluft  $>30$  minuter/dag (PR 3,01; 95% KI 1,33-6,79) och vid arbete med öppen maskin (PR 2,45; 95% KI 1,01-5,95). Sambandet var signifikant för skärvätska av emulsionstyp (PR 2,20; 95% KI 1,01-4,78) och för syntetiska skärvätskor (PR 3,05; 95% KI 1,16-8,01), men inte för mineraloljebaserade skärvätskor (PR 0,72; 95% KI 0,16-3,34).

### Ögon-, näs- och halsirritation

I studien av Oudyk *et al.* (52), se även ovan, rapporterade 42% av alla svarande näsbesvär (rinnande eller täppt näsa, dagligen eller varje vecka) men man fann inget statistiskt signifikant samband mellan exponering för skärvätskeaerosol och näsbesvär.

Jaakkola *et al.* (33), se även ovan, fann, signifikant ökad förekomst av näsbesvär bland dem som exponerats för  $\geq 0,12$  mg/m<sup>3</sup> (OR 1,8; 95% KI 1,0-3,3).

Lillienberg *et al.* (43) fann signifikanta samband mellan exponering för skärvätska (medelexponeringen 0,21 mg/m<sup>3</sup>, AM, inhalerbart) och kroniska näsbesvär (PR 1,30; 95% KI 1,02-1,66). Sambandet var signifikant för skärvätska av emulsionstyp (PR 1,33; 95% KI 1,02-1,74) men inte för mineraloljebaserade skärvätskor eller syntetiska skärvätskor där riskestimaten var lägre. Det fanns också signifikant samband mellan samtidig exponering för olika typer av skärvätskeaerosol och ögonirritation (PR 1,32; 95% KI 1,09-1,61). Sambandet var signifikant för syntetisk skärvätska (PR 1,42; 95% KI 1,05-1,93).

Fornander *et al.* (23) publicerade en tvärsnittsundersökning av 271 personer exponerade för ”vattenbaserad” skärvätska och 24 oexponerade kontroller vid

ett svenskt företag med hög förekomst av luftvägsbesvär bland de anställda. Man fann en signifikant ökad förekomst av näsbesvär (37%) och hosta (17%) jämfört med olika kontrollgrupper. Exponeringen för skärvätske aerosol och oljedimma var 0,46 mg/m<sup>3</sup> (AM, totaldamm). Det uppmättes även exponering för formaldehyd på 0,1 mg/m<sup>3</sup>.

Meza *et al.* (47), se även ovan, rapporterade en signifikant ökad förekomst av arbetsrelaterade näsbesvär (PR 1,36; 95% KI 1,003-1,86) bland exponerade för semisyntetisk skärvätska jämfört med kontroller (0,16 mg/m<sup>3</sup> AM, thorakal fraktion).

### Allergisk alveolit

Allergisk alveolit är en lungsjukdom orsakad av upprepad inhalation av organiskt material. Exponeringen leder till en immunmedierad inflammatorisk överkänslighetsreaktion i lungorna. Symtomen är bland annat feberepisoder med sjukdomskänsla som ofta kallas ”influensaliknande”. I internationell litteratur används ofta termen hypersensitivity pneumonitis. Sjukdomen är oftast yrkesrelaterad och vanligare hos icke-rökare. Det finns många olika exponeringar som kan orsaka allergisk alveolit, bl.a. bakterier och mögel.

Det finns många fall av allergisk alveolit beskrivna med samband till exponering för skärvätska. Ett flertal ansamlingar av fall med allergisk alveolit vid enskilda arbetsplatser finns också beskrivna. En workshop (40) konkluderade att risk för allergisk alveolit förelåg vid exponering för vattenbaserad skärvätska och att det är mikroorganismer i skärvätskan som är orsaken till allergisk alveolit. Samma konklusion gjorde Bukowski i en systematisk litteraturgenomgång (6). Bakterietyperna Mycobakterier och Pseudomonas återfinns ofta, men inte alltid, i skärvätskan i samband med utbrott av allergisk alveolit.

En systematisk översikt har granskat litteraturen mellan 1990 och oktober 2011 avseende allergisk alveolit och astma (7). Man redogör för 27 ”utbrott” av allergisk alveolit, oftast beskrivna som fall-serier eller tvärsnittsundersökningar. Vanligen hade mätningar gjorts. De flesta rapporterade utbrotten var från bil- eller flygindustri i USA och hade inträffat vid företag med minst 100 personer exponerade för skärvätska. Miljöutredningarna kunde inte visa någon enskild exponering som genomgående orsak till utbrotten. Detta avsåg typ av syntetisk skärvätska eller emulsion, förekomst av mikrobiell växt eller exponeringens intensitet. Författarnas slutsats var att trots ett flertal detaljerade undersökningar har man bara begränsad kunskap om vad som orsakar utbrott av allergisk alveolit och astma bland skärvätskeexponerade personer.

Lillienberg *et al.* (43) gjorde en epidemiologisk ansats att undersöka förekomst av misstänkt allergisk alveolit genom att fråga om influensaliknande symtom men fann inget signifikant samband mellan exponering för skärvätska (PR 1,53; 95% KI 0,92-2,55). Sambandet var emellertid signifikant för syntetisk skärvätska (PR 2,07; 95% KI 1,00-4,27), vid arbete med öppen maskin (PR 2,71; 95% KI 1,50-4,88) och vid slipningsarbete (PR 1,95; 95% KI 1,11-3,44).

I den tidigare nämnda översiktsartikeln om sjukdomar i samband med exponering för skärvätske aerosol (57) beskrevs att förekomsten av rapporterade fall av allergisk alveolit hade minskat efter 1990-talet.

### *Kardiovaskulär sjukdom*

En kohort bestående av totalt 39 412 bilarbetare, från tre bilfabriker i Michigan, som arbetat under minst 3 år under åren 1938-1985, följdes till och med 1994. Andelen män var 88%. Risken för ischemisk hjärtsjukdom visade ett U-format samband med den kumulativa skärvätskeexponeringen med avseende på mineraloljebaserad skärvätska (straight metalworking fluid) och den högsta risken för ischemisk hjärtsjukdom observerades i den högsta exponeringsklassen  $>2,77 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$  (Hazard ratio 1,53; 95% KI 1,15-2,05). Exponeringen under åren 1941-1970 visade inga signifikanta överrisker trots att perioden före 1971 antogs innebära den högsta exponeringen för PAH. Exponeringsperioden 1971-1994 visade ett U-format samband med ischemisk hjärtsjukdom (14).

Denna kohort användes också för att studera den s.k. "healthy worker survivor effect". Långtids-exponerade arbetare kan utgöra ett positivt friskare urval av samtliga arbetare och detta kan medföra ett systematiskt fel vid jämförelse mellan långtids- och korttidsexponerade arbetare med avseende på sjuklighet och dödlighet. Den totala kohorten bestod av 38 747 bilarbetare som arbetat minst 3 år under åren 1941-1982 och följts till och med 1994. Medelanställningstiden var 18,1 år och medelexponeringstiden för mineraloljebaserad skärvätska 4,1 år. G-estimation är ett alternativt sätt att undvika felet som uppstår till följd av "healthy worker survivor effect". Efter denna justering erhöles en ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom efter 5 års exponering (Hazard Ratio 1,15; 95% KI 1,11-1,19). Motsvarande beräkning av risk för lungcancer var lägre (HR 1,07; 95% KI 1,04-1,14) (8). En lägre risk för lungcancer än för ischemisk hjärtsjukdom indikerar att rökning inte kan förklara den högre risken för hjärtsjukdom.

I en senare studie (15), av samma kohort bestående av 39 412 bilarbetare, analyserades sambandet mellan emulsioner (soluble) eller syntetiska (synthetic) skärvätskor och dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom. Afroamerikanska män med en kumulativ exponering (högsta exponeringsnivån var  $>0,65 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ ) för syntetiska skärvätskor uppvisade en överrisk för ischemisk hjärtsjukdom (HR 3,29; 95% KI 1,49-7,31). En högre dödlighet (HR 2,44; 95% KI 0,96-6,22) sågs också hos vita kvinnor i den näst högsta exponeringskategorin ( $1,81\text{-}3,44 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ ) med avseende på exponering för lösliga skärvätskor. Däremot fann man inget samband mellan exponering för lösliga eller syntetiska skärvätskor och dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom bland vita män.

Kriteriegruppens bedömning, baserad på de amerikanska bilarbetarkohorterna, är att det finns begränsat stöd för ett samband mellan exponering för olika typer av skärvätskor och ischemisk hjärtsjukdom.

## Hud

Det är välkänt att hudexponering för skärvätskor kan ge olika sorters hudproblem som kontakteksem, follikulit, oljeakne, lipidgranulom, eller melanos vid exponering för mineraloljebaserad skärvätska (19). Emulsioner kan ge både irritativt och allergiskt kontakteksem medan mineraloljebaserad skärvätska vanligen orsakar irritativt kontakteksem. Arbete med syntetisk skärvätska innebär störst risk för kontakteksem (51). Enligt Simpson *et al.* (60) orsakar vattenblandbara skärvätskor oftare dermatit än rena mineraloljor.

Många av tillsatserna i skärvätskor är kliniskt kända kontaktallergen och kan sensibilisera och framkalla ett allergiskt kontakteksem vid exponering. I Sverige används idag en lapptestserie innehållande 35 ämnen vid misstanke på kontaktallergi för någon tillsats i skärvätska (<http://www.chemotechnique.se/products/series/oil-amp-cooling-fluid-series/>, feb 2016). Det finns uppgift om att tillsatskemikalier penetrerar huden lättare i syntetiska skärvätskor jämfört med emulsioner vilket kan öka risken för kontaktallergi (70).

Under de senaste åren har det publicerats ett par studier av hudsjukdom vid skärvätskeexponerat arbete. Hannu gjorde en klinisk tvärsnittsstudie i Finland och fann en prevalens på 12% av arbetsrelaterade hudbesvär. Femton personer blev lapptestade, fem hade allergiskt kontakteksem mot olika ämnen i skärvätska och tre hade irritativt kontakteksem (29).

Meza *et al.* (47) fann vid en tvärsnittundersökning av skärvätskeexponerade (semisyntetisk), se även ovan, en PR på 1,86 (95% KI 1,20-2,90) avseende ettårsprevalens för arbetsrelaterade hudbesvär jämfört med kontroller. Någon klinisk undersökning gjordes inte.

## Mutagenicitet

Apostoli *et al.* (2) rapporterade att mineraloljebaserad skärvätska får ökat innehåll av PAH samt ger ökad mutagenicitet i Ames test med ökad användningstid. Skärvätskan som testades innehöll 23% semisyntetisk mineralolja. En klar ökning av mutagena kolväten inklusive benso(a)antracene och benso(a)pyren uppmättes i den åldrade skärvätskan. Skärvätska som använts under 6 eller 9 månader, men inte 3 månader, gav en kraftig ökning av antalet mutationer i *Salmonella typhimurium* TA98 med metabol aktivering (S9 mix) men inte utan metabol aktivering. Resultatet överensstämmer med vad som kan förväntas om mutageniciteten orsakats av PAH. Toxicitet och mutagenicitet i Ames test har också påvisats i vattenlösliga skärvätskor med icke definierat innehåll, som testats efter användning (38) samt i oanvända vattenlösliga skärvätskor med innehåll av formaldehyd-genererande ämnen (39).

## Carcinogenicitet

Mineraloljor som tidigare använts i skärvätskor och som inte var rena från PAH har av IARC bedömts som cancerframkallande för människa ("Untreated and

mildly treated mineral oils are carcinogenic to humans [Group 1]”) (31, 32). Den mest välbelagda effekten hos personer som arbetade med denna typ av PAH-innehållande skärvätska var skivepitelcancer på huden.

Det finns många studier av samband mellan arbete med skärvätskor och förekomst av cancer. Det framgår inte alltid vilken typ av skärvätska som använts och informationen om exponeringens omfattning kan vara bristfällig (19). Många studier utgår från en stor amerikansk studie av 46 000 exponerade vid tre olika företag inom bilindustrin (UAW/GM-kohorten). De hade anställts mellan 1917 och 1981 och hade varit anställda minst tre år före 1985. I denna kohort fanns uppgift om vilken typ av skärvätska som hade använts vid de olika fabrikena och under vilken tid. Det finns redovisat många publikationer som utgår från denna studiebas. Det handlar om olika studietyper, många olika cancerformer och olika tidsperioder som undersökts.

Eisen *et al.* (20) och Tolbert *et al.* (64) rapporterade ökad risk för leukemi (Standardiserad mortalitetskvot, SMR 1,57; 95% KI, 1,21-2,00) och cancer i bukspottkörteln (1,70; 95% KI, 1,05-2,61).

DECOS (19) redogör för tre uppföljningar av UAW/GM-kohorten. I en uppföljning till och med 1994 (22) fann man ”svaga samband” mellan exponering för mineraloljebaserad skärvätska och cancer i matstrupe, struphuvud och ändtarm (relativa risker 1,1-2,0). Man fann samband mellan exponering för ”vattenlöslig” skärvätska och cancer i matstrupe, struphuvud, hud och hjärna. Vidare fanns samband mellan exponering för syntetisk skärvätska och cancer i matstrupe, lever, och prostata. DECOS slutsats var att exponering för skärvätske aerosol kan orsaka cancer bland bilarbetare men att risken tycktes minska med mera raffinerade mineraloljor och att en något ökad risk kunde finnas med nuvarande exponering för vattenlösliga skärvätskor.

En uppföljning studerade nya fall mellan 1985 och 2000 (72). Huvudfyndet var samband mellan kumulativ exponering för mineraloljebaserad skärvätska och cancer i struphuvudet. Det fanns inget samband med andra typer av skärvätskor eller andra cancerformer. En reanalys med annan epidemiologisk teknik undersökte samband mellan ändtarmscancer och kumulativ exponering för mineraloljebaserad skärvätska och fann ett dos-responssamband.

En tredje uppföljning gjordes på en delgrupp av 21 999 män avseende lung- och urinblåsecancer till och med 2004 (24). Det fanns samband mellan kumulativ exponering för mineraloljebaserad skärvätska och urinblåsecancer med 20 års latenstid. Det var inga samband mellan exponering för någon typ av skärvätska och lungcancer. Författarna tolkade resultatet som stöd för betydelsen av PAH för uppkomst av urinblåsecancer.

Enligt DECOS (19) har det också gjorts flera fall-kontrollstudier inom UAW/GM-kohorten. Man har funnit samband mellan exponering för mineraloljebaserad skärvätska och cancer i struphuvudet (man diskuterade också samband med tillsats av elementärt svavel). En fall-kontrollstudie av matstrupscancer fann signifikant samband med emulsioner och syntetiska skärvätskor vid slipning. Även exponering för nitrosaminer och biocider hade samband men det gick inte att separera

dessa exponeringar från skärvätskan i sig. En senare studie av samma kohort fann ökad dödlighet i magsäckscancer vid slipning med emulsioner och syntetiska skärvätskor. En annan studie fann samband mellan kumulativ exponering för syntetisk skärvätska vid slipning och bukspottkörtelcancer. Man diskuterade om exponering för nitrosaminer och/eller biocider kunde förklara riskökningen. Vid senare analyser såg man, med 20 års latenstid efter exponering för mineralolja-baserade skärvätskor, en ökad risk för gallgångscancer. Man fann också en dosberoende ökad risk för prostatacancer 25 år eller mer efter exponering för mineralolja-baserad skärvätska eller emulsion. Författarna tolkade resultaten som stöd för att det tidigare innehållet av PAH i skärvätskor kunde förklara sambandet med prostatacancer.

DECOS (19) sammanfattar att resultaten tyder på att en eller flera komponenter i de tidigare förekommande mineralolja-baserade och ”vattenblandbara” skärvätskorna (DECOS beskriver inte vad man avser med ”vattenblandbara” skärvätskor, men sannolikt avses fram för allt emulsioner), sannolikt var polyaromatiska kolväten (PAH). De förekom i högre halter i mineraloljor före 1980-talet och är en möjlig förklaring till den ökade cancerrisken vid exponering för mineralolja-baserade och vattenblandbara skärvätskor. De cancerformer med starkast misstanke om samband med exponeringen bedömdes vara i första hand struphuvuds-, matstrups-, ändtarms- och prostatacancer, men sambanden var svaga och varierade mellan olika studier.

Det finns flera studier utifrån den amerikanska bilarbetarkohorten UAW/GM publicerade under senare år. Cancer bland kvinnliga arbetare (26) visade en överrisk för koloncancer vid exponering för mineralolja-baserade skärvätskor (HR 3,1; 95% KI 1,71-2,52). Det fördes en diskussion om de varierande fynden i olika studier angående samband mellan olika exponeringsmått och cancer vilket kan tyda på att ett annat exponeringsmått än ”skärvätskor” är relevant, t.ex. metallpartiklar eller läckoljor. Studiens design bedömdes som mindre god för att studera risken för bröstcancer.

4374 kvinnliga bilarbetare följdes 1985-2004 avseende livmoderhalscancer (5). Man fann signifikant ökad incidensrat (OR 2,96; 95% KI 2,1-4,0) för bilarbetare. Man fann ökade risker (men inte signifikant) vid exponering för skärvätska av syntetisk och emulsionstyp men ingen ökad risk vid exponering för mineralolja-baserad skärvätska. Analyserna tog inte hänsyn till t.ex. rökning eller andra faktorer som kan påverka risken för livmoderhalscancer.

En studie skilde på gemensamma exponeringskomponenter i mineralolja-baserad skärvätska, emulsioner och syntetisk skärvätska (25). Man fann starkare samband för olika exponeringskomponenter än för typ av skärvätska. Larynx- och urinblåsecancer hade starkast samband med exponering för PAH. Man fann även samband mellan exponering för PAH och cancer i prostata, i bröst och malignt melanom. Exponering för syntetiska skärvätskor och emulsioner hade samband med cancer i colon och ändtarm. Man diskuterade om det var en effekt av gemensam exponering som till exempel metallpartiklar, spillolja etc. Man fann lägre före-

komst än förväntat av lung- och magsäckscancer. Studien saknade uppgifter om rökning.

En studie undersökte förekomst av malignt melanom bland skärvätskeexponerade (13). I den högsta exponeringsklassen för mineraloljebaserade skärvätskor var HR 1,99 (95% KI 1,00-3,96). Lägre risk sågs för emulsioner och inget samband sågs för syntetisk skärvätska. Det fördes en diskussion om effekt av inhalations- eller hudexponering.

En populationsbaserad fall-kontrollstudie i nordöstra USA undersökte förekomst av urinblåsecancer och olika exponeringar (11). Exponerade för skärvätska hade OR 1,7 (95% KI 1,1-2,5). För personer utan exponering för skärvätska men för mineralolja var OR 1,3 (95% KI 1,1-1,7). Efter en noggrann exponeringsbedömning fann man samband mellan arbete med mineraloljebaserad skärvätska och cancer i urinblåsan (OR 1,7; 95% KI 1,1-2,8) (12). För emulsioner var OR 1,5 (95% KI 0,96-2,5) och för syntetisk skärvätska OR 1,8 (95% KI 0,6-5,1). Analyserna var justerade för demografiska variabler som ålder, etnicitet, rökning, boendeort och för andra kända riskexponeringar i arbetet avseende urinblåsecancer. Man konstaterade att det ej gick att utesluta PAH-exponering under 70- och 80-talen som orsaksfaktor. I arbetet från 2014 (12) försökte man att separat studera risken för urinblåsecancer vid arbete med mineraloljebaserad skärvätska efter mitten av 1980-talet, då halten PAH var mycket lägre än tidigare men materialet var alltför litet för en separat analys.

## **Reproduktionseffekter**

Inga data om reproduktionstoxiska effekter har påträffats i litteraturen.

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

### *Luftvägar*

Viktiga dos-responssamband vid yrkesmässig exponering för skärvätskeaerosol sammanfattas i tabell 2. Luftmätningar har gjorts med olika tekniker där det till exempel är svårt att relatera mätvärden från direktvisande korttidsmätningar med inhalerbar aerosolfraktion genom pumpad provtagning, se nedan. För thorakal fraktion finns en publicerad omräkningsfaktor till inhalerbar fraktion. Vidare måste man också ha i åtanke att skärvätskor är mycket heterogena produkter bestående av många olika kemiska ämnen och där till exempel mikrobiell påverkan varierar avsevärt.

Ökade prevalenskvoter för astmasymtom, arbetsrelaterade astmasymtom och arbetsrelaterade näsbesvär har rapporterats vid en exponering för skärvätskeaerosol (semisyntetisk) motsvarande en inhalerbar fraktion på omkring 0,22 mg/m<sup>3</sup> (47) med antagandet om en omvandlingsfaktor mellan thorakal och inhalerbar fraktion på 1,4.

Näsbesvär (skärvätska av emulsionstyp) och ögonirritation (syntetisk skärvätska) har beskrivits vid exponering för inhalerbar fraktion på 0,21 mg/m<sup>3</sup> (43).



En studie har rapporterat effekt på lungventilationen över skift vid exponering för i medeltal 0,31 mg/m<sup>3</sup> inhalerbar aerosol (mineraloljebaserad skärvätska och skärvätska av emulsionstyp) och före skift vid exponering för 0,22 mg/m<sup>3</sup> (skärvätska av emulsionstyp) (41). Man fann också ökad förekomst av kronisk hosta vid exponering för 0,24 mg/m<sup>3</sup> mineraloljebaserad skärvätska.

I två studier skattades exponeringen genom korttidsmätningar med direktvisande damminstrument, DataRam (33, 52). Den ena studien fann ökad förekomst av andnöd, pip i bröstet, hosta och näsbesvär vid exponering för 0,12-3,0 mg/m<sup>3</sup> (33). Den andra studien rapporterade ökad förekomst av pip i bröstet vid exponering för 0,13 mg/m<sup>3</sup> (52), se tabell 2. I en tredje studie som också använt direktvisande instrument (MiniRam) sågs en ökad prevalens av hosta och slemproduktion vid en exponeringsnivå på 0,33 mg/m<sup>3</sup> (61). En faktor två har ibland använts (19) för att räkna om lufthalter mätt med direktvisande instrument till inhalerbar fraktion men Kriteriegruppen anser att en sådan omräkning är alltför osäker för att användas vid gränsvärdesättning.

### *Cancer*

I epidemiologiska studier, i huvudsak gjorda inom den amerikanska bilindustrin (UAW/GM-kohorten), har man sett ett samband mellan exponering för skärvätske aerosol och cancerutveckling. Det går dock inte att koppla denna ökade risk till någon viss typ av skärvätska eller ämne i skärvätskan även om PAH, nitrosaminer, vissa biocider och metaller, har misstänkts vara orsak till den ökade cancer risken som rapporterats i vissa studier. Det som har tillkommit efter DECOS bedömning (19) tyder på en ökad risk men utan samstämmighet vad gäller tumör typ eller ytterligare belägg vad gäller carcinogena faktorer i skärvätskor.

### **Slutsatser**

Skärvätskor har en mycket varierad sammansättning som dessutom förändras under användning och data medger inte att en för alla skärvätskor gällande kritisk effekt kan anges. I epidemiologiska studier framstår dock ögonirritation och luftvägsbesvär (nedsatt lungventilation, astmaliknade besvär, hosta, näsirritation) som känsligaste hälsoeffekterna vid exponering för skärvätske aerosol. Detta har setts med flera olika typer av skärvätskor och vid en nivå på omkring 0,2 mg/m<sup>3</sup>, uttryckt som inhalerbar skärvätske aerosol.

I epidemiologiska studier är det visat att arbete med äldre typer av skärvätskor som innehöll lågraffinerad mineralolja kan orsaka cancer. Senare års studier, inkluderande nyare typer av skärvätskor, har angett ökad cancer risk men utan konsistens för cancer typ och utan att PAH-exponering under 80-talet eller tidigare kunnat uteslutas som orsak. De nyare studierna har inte heller kunnat identifiera ytterligare carcinogena komponenter i skärvätskor.

Hudexponering för skärvätska kan orsaka både allergiskt och irriterande kontakt-eksem.

**Tabell 2.** Dos-responssamband vid yrkesmässig inhalationsexponering för skärvätske aerosol. Tabellen är modifierad från ref. (19).

Referens	Lufthalter <sup>a</sup> (mg/m <sup>3</sup> )	Inhalerbar fraktion (mg/m <sup>3</sup> )	Storleks- fraktion/ provtagare	Effekt	Utfall	Typ av MWF
Fornander <i>et al.</i> 2013 (23) Tvärsnitt 271 operatörer 24 kontroller	0,46	0,92 <sup>b</sup>	Totaldamm	Näsbesvär Hosta	+ +	L
Meza <i>et al.</i> 2013 (47) Tvärsnitt 183 operatörer 224 kontroller	0,16 (0,11–0,29)	0,22 <sup>c</sup>	Thorakal	Arbetsrelaterade astmasymtom Näsbesvär	+ +	semiS
Lillienberg <i>et al.</i> 2008, 2010 (42, 43) Tvärsnitt 923 män, 125 kvinnor Kontroller: 374 män 77 kvinnor	0,2 (0,04- 0,57) 0,19 (GM), (0,04- 0,57)	0,21	Inhalerbar, PAS-6- provtagare	Astma Pip i bröstet Kronisk bronkit Influensasymtom Näsbesvär Näsbesvär Ögonirritation Ögonirritation	- - - - - + - +	M,E,S    M,S E M,E S
Jaakkola <i>et al.</i> 2009 (33) Tvärsnitt 726 operatörer 84 kontroller	0,12-3,00, andningszon	- <sup>d</sup>	DataRam 0,1-10 µm	Aktuell astma Någonsin astma Pip i bröstet Andnöd Hosta Näsbesvär Kronisk bronkit Kronisk bronkit (metallbearbetning ≥15 år)	- - + + + + - +	M,E, semiS, S
Oudyk <i>et al.</i> 2003 (52) Tvärsnitt 1334 opera- törer	0,13  0,32	- <sup>d</sup>  - <sup>d</sup>	DataRam 0,1-10 µm	Pip i bröstet  Pip i bröstet Svalgirritation Heshet	+  + + +	E,S
Eisen <i>et al.</i> 1997 (21) Tvärsnitt 1788 operatörer (kohortanalys)	0,60	0,8 <sup>c</sup>	Thorakal, Marple kaskad- impaktor	Nydebuterad astma	+	S, semiS
Sprince <i>et al.</i> 1997 (61) Tvärsnitt 183 operatörer 66 kontroller	0,33 (GM)	- <sup>d</sup>	MiniRam 0,1-10 µm,	Hosta Slemproduktion	+ +	E, semiS

**Tabell 2.** Fortsättning.

Referens	Lufthalter <sup>a</sup> (mg/m <sup>3</sup> )	Inhalerbar fraktion (mg/m <sup>3</sup> )	Storleks- fraktion/ provtagare	Effekt	Utfall	Typ av MWF
Robins <i>et al.</i> 1997 (56) Tvärsnitt 83 operatörer 34 kontroller	0,14  0,34	0,2 <sup>c</sup>  0,48 <sup>c</sup>	Thorakal	≥10% minskning av FEV <sub>1</sub> och FVC över skift  ≥10% minskning av FEV <sub>1</sub> och FVC över skift	-  + <sup>e</sup>	E
Kennedy <i>et al.</i> 1999 (37) Prospektiv 2 år 82 operatörer 157 kontroller	0,46 0,31 (GM)	0,94 <sup>b</sup>	Totaldamm	Bronkiell hyperreaktivitet	+	L,S
Kennedy <i>et al.</i> 1989 (36) Tvärsnitt 89 operatörer 42 kontroller	0,2-0,55  >0,55	0,28- 0,77 <sup>c</sup>  >0,77 <sup>c</sup>	Thorakal	≥5% minskning över skift ΔFEV <sub>1</sub>  ≥5% minskning över skift ΔFEV <sub>1</sub>	+  +	M, E eller S
Kriebel <i>et al.</i> 1997 (41) Tvärsnitt 216 operatörer 170 kontroller	0,08-0,15 (medel 0,12)  ≥0,15 (medel 0,31) 0,22  0,24	0,12  0,31  0,22  0,24	Inhalerbart  Inhalerbart  Inhalerbart	≥5% minskning över skift ΔFEV <sub>1</sub>  ≥5% minskning över skift ΔFEV <sub>1</sub> Pre-skift FEV <sub>1</sub> (% förväntat) Kron hosta	-  +  +  +	M,E  M,E  E  M
Greaves <i>et al.</i> 1997 (27) Tvärsnitt 1042 (364 M, 452 E, 226 S) operatörer 769 kontroller	0,43 0,55 0,41  0,41-0,55	0,60 <sup>c</sup> 0,77 <sup>c</sup> 0,57 <sup>c</sup>  0,57- 0,77 <sup>c</sup>	Thorakal, Marple kaskad- impaktor	Aktuella luftvägssymtom  Läkardiagnostiserad astma	+ - +  -	M E S  M,E,S

FEV<sub>1</sub> = forcerad expiratorisk volym på 1 sekund; FVC = forcerad vitalkapacitet; GM = geometriskt medelvärde; MWF = skärvätska; M = mineraloljebaserad skärvätska; E = emulsion; SemiS = semisyntetisk skärvätska; S = syntetisk skärvätska; L = löslig skärvätska (ej närmare definierat)

<sup>a</sup> Aritmetiskt medelvärde om inte annat anges.

<sup>b</sup> Vid halter av totaldamm upp till 0.5 mg/m<sup>3</sup> luft kan en omvandlingsfaktor 2 användas för omräkning till inhalerbar fraktion (42).

<sup>c</sup> Vid omräkning från thorakal fraktion till inhalerbar fraktion har en faktor på 1,4 använts (71).

<sup>d</sup> Omräkning av exponeringsnivåer mätt med direktvisande instrument (DataRam och MiniRam) till inhalerbar fraktion bedömds av Kriteriegruppen som alltför osäker för att användas vid gränsvärdesättning. En faktor två har ibland använts (19) för att räkna om lufthalter mätt med direktvisande instrument till inhalerbar fraktion.

<sup>e</sup> Personer som redan hade en obstruktiv ventilationsinskränkning före arbetsskiftet (FEV<sub>1</sub>/FVC ≤0,72).

## Potentiella intressekonflikter

Bengt Järholm (ledamot) har anmält att han undervisat på Verkstadskemiskolan (ca 1 gång vartannat år) om skärvätskor/kemiska hälsorisker. Skolan drivs av Castrol Nordic Lubricants AB. Arvodet faktureras av Umeå universitet.

## Referenser

1. Ameille J, Wild P, Choudat D, Ohl G, Vaucouleur JF, Chanut JC, Brochard P. Respiratory symptoms, ventilatory impairment, and bronchial reactivity in oil mist-exposed automobile workers. *Am J Ind Med* 1995;27:247-256.
2. Apostolil P, Crippal M, Fracasso MA, Cottica D, Alessiol L. Increases in polycyclic aromatic hydrocarbon content and mutagenicity in a cutting fluid as a consequence of its use. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:473-477.
3. Bartels T, Bock W, Braun J, Busch C, Buss W, Dresel W, Freiler C, Harperscheid M, Heckler R-P, Hörner D, Kubicki F, Lingg G, Losch A, Luther R, Mang T, Noll S, Omeis J. *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Lubricants and lubrication*. 6th ed. Weinheim Wiley-VCH Verlag GmbH & Co 2005:1-202.
4. Baumeister T, Weistenhöfer W, Drexler H, Kütting B. Health inequalities according to plant size--comparison of small- and medium-sized enterprises. *J Occup Environ Med* 2010;52:807-812.
5. Betenia N, Costello S, Eisen EA. Risk of cervical cancer among female autoworkers exposed to metalworking fluids. *Scand J Work Environ Health* 2012;38:78-83.
6. Bukowski JA. Review of respiratory morbidity from occupational exposure to oil mists. *Appl Occup Environ Hyg* 2003;18:828-837.
7. Burton CM, Crook B, Scaife H, Evans GS, Barber CM. Systematic review of respiratory outbreaks associated with exposure to water-based metalworking fluids. *Ann Occup Hyg* 2012;56:374-388.
8. Chevrier J, Picciotto S, Eisen EA. A comparison of standard methods with g-estimation of accelerated failure-time models to address the healthy-worker survivor effect: application in a cohort of autoworkers exposed to metalworking fluids. *Epidemiology* 2012;23:212-219.
9. Christensson B, Antonsson A-B, Bloom E. *Effektiva åtgärder mot spridning av skärvätskedimma och luftvägsproblem från skärvätskor*. IVL Svenska miljöinstitutet 2015, Nr B 2224.
10. Cohen H, White EM. Metalworking fluid mist occupational exposure limits: a discussion of alternative methods. *J Occup Environ Hyg* 2006;3:501-507.
11. Colt JS, Karagas MR, Schwenn M, Baris D, Johnson A, Stewart P, Verrill C, Moore LE, Lubin J, Ward MH, Samanic C, Rothman N, Cantor KP, Beane Freeman LE, Schned A, Cherala S, Silverman DT. Occupation and bladder cancer in a population-based case-control study in Northern New England. *Occup Environ Med* 2011;68:239-249.
12. Colt JS, Friesen MC, Stewart PA, Donguk P, Johnson A, Schwenn M, Karagas MR, Armenti K, Waddell R, Verrill C, Ward MH, Beane Freeman LE, Moore LE, Koutros S, Baris D, Silverman DT. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med* 2014;71:667-674.
13. Costello S, Friesen MC, Christiani DC, Eisen EA. Metalworking fluids and malignant melanoma in autoworkers. *Epidemiology* 2011;22:90-97.
14. Costello S, Garcia E, Hammond K, Eisen EA. Ischemic heart disease mortality and PM<sub>3,5</sub> in a cohort of autoworkers. *Am J Ind Med* 2013;56:317-325.

15. Costello S, Picciotto S, Rehkopf DH, Eisen EA. Social disparities in heart disease risk and survivor bias among autoworkers: an examination based on survival models and g-estimation. *Occup Environ Med* 2015;72:138-144.
16. Dahlman-Höglund A. Skärvätskor, bakterier och luftvägsbesvär. <https://www.afaforsakring.se/forskning/projektkatalog/Projekt/3775/>, februari 2016.
17. Dahlman-Höglund A, Lindgren Å, Mattsby-Baltzer I. Endotoxin in size-separated metal working fluid aerosol particles. *Ann Occup Hyg* 2016;60:836-844.
18. DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety). Endotoxins. *Health-based recommended occupational exposure limit*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/04OSH.
19. DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety). Aerosols of mineral oils and metalworking fluids (containing mineral oils). *Health-based recommended occupational exposure limits*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/12.
20. Eisen EA, Tolbert PE, Monson RR, Smith TJ. Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry I: A standardized mortality ratio analysis. *Am J Ind Med* 1992;22:809-824.
21. Eisen EA, Holcroft CA, Greaves IA, Wegman DH, Woskie SR, Monson RR. A strategy to reduce healthy worker effect in a cross-sectional study of asthma and metalworking fluids. *Am J Ind Med* 1997;31:671-677.
22. Eisen EA, Bardin J, Gore R, Woskie SR, Hallock MF, Monson RR. Exposure-response models based on extended follow-up of a cohort mortality study in the automobile industry. *Scand J Work Environ Health* 2001;27:240-249.
23. Fornander L, Graff P, Wåhlén K, Ydreborg K, Flodin U, Leanderson P, Lindahl M, Ghafouri B. Airway symptoms and biological markers in nasal lavage fluid in subjects exposed to metalworking fluids. *PLoS One* 2013;8:e83089, 9 pp.
24. Friesen MC, Costello S, Eisen EA. Quantitative exposure to metalworking fluids and bladder cancer incidence in a cohort of autoworkers. *Am J Epidemiol* 2009;169:1471-1478.
25. Friesen MC, Costello S, Thurston SW, Eisen EA. Distinguishing the common components of oil- and water-based metalworking fluids for assessment of cancer incidence risk in autoworkers. *Am J Ind Med* 2011;54:450-460.
26. Friesen MC, Betenia N, Costello S, Eisen EA. Metalworking fluid exposure and cancer risk in a retrospective cohort of female autoworkers. *Cancer Causes Control* 2012;23:1075-1082.
27. Greaves IA, Eisen EA, Smith TJ, Pothier LJ, Kriebel D, Woskie SR, Kennedy SM, Shalat S, Monson RR. Respiratory health of automobile workers exposed to metal-working fluid aerosols: Respiratory symptoms. *Am J Ind Med* 1997;32:450-459.
28. Hallock MF, Smith TJ, Woskie SR. Estimation of historical exposures to machining fluids in the automotive industry. *Am J Ind Med* 1994;26:621-634
29. Hannu T, Suuronen K, Aalto-Korte K, Alanko K, Luukkonen R, Järvelä M, Jolanki R, Jaakkola MS. Occupational respiratory and skin diseases among Finnish machinists: findings of a large clinical study. *Int Arch Occup Environ Health* 2013;86:189-197.
30. HSE (Health and Safety Executive), 2006. Managing sumps and bacterial contamination - Control approach 4. COSHH essentials for machining with metalworking fluids. <http://www.hse.gov.uk/pubns/guidance/mw05.pdf>., april 2012.
31. IARC. Mineral oils (lubricant base oils and derived products). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 33*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1984;33:87-168.
32. IARC. Mineral oils, untreated or mildly treated. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100F*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2012;100F:179-193.

33. Jaakkola MS, Suuronen K, Luukkonen R, Järvelä M, Tuomi T, Alanko K, Mäkelä EA, Jolanki R. Respiratory symptoms and conditions related to occupational exposures in machine shops. *Scand J Work Environ Health* 2009;35:64-73.
34. Järholm B, Bake B, Lavenius B, Thiringer G, Volkmann R. Respiratory symptoms and lung function in oil mist-exposed workers. *J Occup Med* 1982;24:473-479.
35. Kapoor R, Yadav JS. Expanding the mycobacterial diversity of metalworking fluids (MWF): evidence showing MWF colonization by *Mycobacterium abscessus*. *FEMS Microbiol Ecol* 2012;79:392-399.
36. Kennedy SM, Greaves LA, Kriebel D, Eisen EA, Smith TJ, Woskie SR. Acute pulmonary responses among automobile workers exposed to aerosols of machining fluids. *Am J Ind Med* 1989;15:627-641.
37. Kennedy SM, Chan-Yeung M, Teschke K, Karlen B. Change in airway responsiveness among apprentices exposed to metalworking fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:87-93.
38. Kira S, Hayatsu H, Nogami Y, Ogata M. Monitoring of mutagenicity in cutting fluids during their recycled use. *Industrial Health* 1989;27:17-21.
39. Kleber M, Föllmann W, Blaszkewicz M. Assessing the genotoxicity of industrial cutting fluids under conditions of use. *Toxicol Letters* 2004;151:211-217.
40. Kreiss K, Cox-Ganser J. Metalworking fluid-associated hypersensitivity pneumonitis: A workshop summary. *Am J Ind Med* 1997;32:423-432.
41. Kriebel D, Sama SR, Woskie S, Christiani DC, Eisen EA, Hammond SK, Milton DK, Smith, Virji MAA. A field investigation of the acute respiratory effects of metal working fluids. I. Effects of aerosol exposures. *Am J Ind Med* 1997;31:756-766.
42. Lillienberg L, Burdorf A, Mathiasson L, Thörneby L. Exposure to metalworking fluid aerosols and determinants of exposure. *Ann Occup Hyg* 2008;52:597-605.
43. Lillienberg L, Andersson EM, Järholm B, Torén K. Respiratory symptoms and exposure-response relations in workers exposed to metalworking fluid aerosols. *Ann Occup Hyg* 2010;54:403-411.
44. Liu MG, Lin YH, Tsai MY, Lin WH. Occurrence and characterization of culturable bacteria and fungi in metalworking environments. *Aerobiologia* 2010;26:339-350.
45. Lucchesi EG, Eguchi SY, Moraes AM. Influence of a triazine derivative-based biocide on microbial biofilms of cutting fluids in contact with different substrates. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2012;39:743-748.
46. Massin N, Bohadana AB, Wild P, Goutet P, Kirstetter H, Toamain JP. Airway responsiveness, respiratory symptoms, and exposures to soluble oil mist in mechanical workers. *Occup Environ Med* 1996;53:748-752.
47. Meza F, Chen L, Hudson N. Investigation of respiratory and dermal symptoms associated with metal working fluids at an aircraft engine manufacturing facility. *Am J Ind Med* 2013;56:1394-1401.
48. Murat J-B, Grenouillet F, Reboux G, Penven E, Batchili A, Dalphin J-C, Thaon I, Millon L. Factors influencing the microbial composition of metalworking fluids and potential implications for machine operator's lung. *Appl Environ Microbiol* 2012;78:34-41.
49. NIOSH. *Criteria for a recommended standard*. Occupational exposure to metalworking fluids. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health 1998, Pub No. 98-102.
50. NIOSH. *Metalworking fluids (MWF) all categories. Method 5524*. NIOSH manual of analytical methods (NMAM®). 5<sup>th</sup> edition. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health- <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>
51. OSHA. [https://www.osha.gov/SLTC/metalworkingfluids/metalworkingfluids\\_manual.html](https://www.osha.gov/SLTC/metalworkingfluids/metalworkingfluids_manual.html)., februari 2016.

52. Oudyk J, Haines AT, D'Arcy J. Investigating respiratory responses to metalworking fluid exposure. *Appl Occup Environ Hyg* 2003;18:939-946.
53. Park D, Stewart PA, Coble JB. Determinants of exposure to metalworking fluid aerosols: a literature review and analysis of reported measurements. *Ann Occup Hyg* 2009;53:271-288.
54. Park D, Stewart PA, Coble JB. A comprehensive review of the literature on exposure to metalworking fluids. *J Occup Environ Hyg* 2009;6:530-541.
55. Piipari R, Tuppurainen M, Tuomi T, Mäntylä L, Henriks-Eckerman ML, Keskinen H, Nordman H. Diethanolamine-induced occupational asthma, a case report. *Clin Exp Allergy* 1998;28:358-362.
56. Robins TG, Seixas N, Franzblau A, Abrams L, Minick S, Burge HA, Schork MA. Acute respiratory effects on workers exposed to metalworking fluid aerosols in an automotive transmission plant. *Am J Ind Med* 1997;31:510-524.
57. Rosenman KD. Occupational diseases in individuals exposed to metal working fluids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:131-136.
58. Saha R, Donofrio RS. The microbiology of metalworking fluids. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012;94:1119-1130.
59. Savonius B, Keskinen H, Tuppurainen M, Kanerva L. Occupational asthma caused by ethanalamines. *Allergy* 1994;49:877-881.
60. Simpson AT, Stear M, Groves JA, Piney M, Bradley SD, Stagg S, Crook B. Occupational exposure to metalworking fluid mist and sump fluid contaminants. *Ann Occup Hyg* 2003;47:17-30.
61. Sprince NL, Thorne PS, Pependorf W, Zwerling C, Miller ER, DeKoster JA. Respiratory symptoms and lung function abnormalities among machine operators in automobile production. *Am J Ind Med* 1997;31:403-413.
62. Svenska kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. *Underlag för hygieniska gränsvärden, 2. Oljedimma. Arbete och Hälsa* 1982;8:59-70. Arbetarskyddsverket, Solna.
63. Thornburg J, Leith D. Size distribution of mist generated during metal machining. *Appl Occup Environ Hyg* 2000;15:618-628.
64. Tolbert PE, Eisen EA, Pothier LJ, Monson RR, Hallock MF, Smith TJ. Mortality studies of machining-fluid exposure in the automobile industry. II. Risks associated with specific fluid types. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:351-360.
65. Walters GI, Moore VC, Robertson AS, Burge CB, Vellore AD, Burge PS. An outbreak of occupational asthma due to chromium and cobalt. *Occ Med* 2012;62:533-540.
66. Walters GI, Robertson AS, Moore VC, Burge PS. Cobalt asthma in metalworkers from an automotive engine valve manufacturer. *Occ Med* 2014;64:358-364.
67. Wang H, Reponen T, Lee SA, White E, Grinshpun SA. Size distribution of airborne mist and endotoxin-containing particles in metalworking fluid environments. *J Occup Environ Hyg* 2007;4:157-165.
68. Veillette M, Thorne PS, Gordon T, Duchaine C. Six month tracking of microbial growth in a metalworking fluid after system cleaning and recharging. *Ann Occup Hyg* 2004;48:541-546.
69. Verma DK. Relationships between inhalable, thoracic, and respirable aerosols of metalworking fluids. *J Occup Environ Hyg* 2007;4:266-271.
70. Vijay V, White EM, Kaminski Jr MD, Riviere JE, Baynes RE. Dermal permeation of biocides and aromatic chemicals in three generic formulations of metalworking fluids. *J Toxicol Environ Health A* 2009;72:832-841.
71. Woskie SR, Virji MA, Hallock M, Smith TJ, Hammond SK. Summary of the findings from the exposure assessments for metalworking fluid mortality and morbidity studies. *Appl Occup Environ Hyg* 2003;18:855-864.
72. Zeka A, Eisen EA, Kriebel D, Gore R, Wegman D. Risk of upper aerodigestive tract cancers in a case-cohort study of autoworkers exposed to metalworking fluids. *Occup Environ Med* 2004;61:426-431.

## Bilaga 1

### Förkortningar och förklaringar:

AM	Aritmetriskt medelvärde
GM	Geometriskt medelvärde
FVC	Forcerad expiratorisk volym
FEV <sub>1</sub>	Forcerad expiratorisk volym efter en sekund.
OR	”Odds Ratio” som också kan kallas oddskvot på svenska.
RR	”Risk Ratio” som också kan kallas relativ risk på svenska.
CFU	”Colony forming units”
PAH	Polyaromatiska kolväten
PR	Prevalenskvot
KI	Konfidensintervall
HR	”Hazard Ratio”, som också kan kallas Riskkvot, Relativ risk eller Hasardkvot på svenska

UAW/GM-kohorten (United Autoworkers/General Motors), omfattar dryg 46 000 personer från tre tillverkningsfabriker för delar till bilindustrin i Michigan som anställdes mellan 1917 och 1981 och som arbetat minst tre år före 1985.

Inhalerbart damm är den del av de luftburna partiklarna (partikelstorlek 100 µm och mindre) som man andas in genom näsa och mun.  
([http://www.av.se/teman/hygieniska\\_gransvarden/kontrollera\\_luften/definiera\\_damm/](http://www.av.se/teman/hygieniska_gransvarden/kontrollera_luften/definiera_damm/))

Thorakalt damm är den del av de inhalerbara partiklarna (partikelstorlek 10 µm och mindre) som passerar struphuvudet.  
([http://www.av.se/teman/hygieniska\\_gransvarden/kontrollera\\_luften/definiera\\_damm/](http://www.av.se/teman/hygieniska_gransvarden/kontrollera_luften/definiera_damm/))

Respirabelt damm motsvarar liksom tidigare den del av fraktionen (partikelstorlek 4 µm och mindre) av de inhalerbara partiklarna som når längst ner i luftvägarna till alveolerna i lungorna. Avskiljningen enligt de olika fraktionerna har också fått en matematisk beskrivning, enligt konventionen i standarden SS-EN 481, [www.sis.se](http://www.sis.se);  
([http://www.av.se/teman/hygieniska\\_gransvarden/kontrollera\\_luften/definiera\\_damm/](http://www.av.se/teman/hygieniska_gransvarden/kontrollera_luften/definiera_damm/))

Totaldamm på ett filter är inte lika med den totala mängden luftburna partiklar i luften, utan bara en viss del.



# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska gränsvärden

## Kolmonoxid

**2016-06-16**

Detta underlag baseras huvudsakligen på ett kriteriedokument från Nordiska Expertgruppen (NEG) (78) och riskbedömningar av WHO/IPCS 1999 (40) och ATSDR 2012 (11). Kompletterande litteratursökningar har gjorts i PubMed t.o.m. januari 2016.

### **Kemisk-fysikaliska data, Förekomst**

CAS-nummer:	630-08-0
Synonymer:	koloxid, kolos
Molekylformel:	CO
Molekylvikt:	28,01
Frys punkt:	-205 °C (vid 101,3 kPa)
Kokpunkt:	-191,5 °C (vid 101,3 kPa)
Densitet:	0,968
Ångtryck:	>101 kPa (vid 20 °C)
Löslighet i vatten:	2,4 ml/100 ml
Omräkningsfaktorer vid 25 °C:	1 ppm = 1,145 mg/m <sup>3</sup> , 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,873 ppm

Kolmonoxid (CO) är en färglös, luktfri och smaklös gas som finns i atmosfären. Kolmonoxid bildas från naturliga och antropogena källor. Koncentrationen i utomhusluft varierar från cirka 30 ppb (under sommaren på södra halvklotet) till cirka 200 ppb (på norra halvklotet under vintern). Vulkanisk aktivitet, naturliga bränder, eldning och förbränning av fossila bränslen är de viktigaste källorna till CO i utomhusluft (11, 40).

Antropogena CO-källor omfattar avgaser från förbränningsmotorer och bildning av CO vid ofullständig förbränning av trä, träkol, stenkol, olja, fotogen mm. Exponering för CO är också vanlig i arbetsmiljöer, t.ex. vid industriell användning av CO vid tillverkning av kemiska intermediärer. I Sverige kommer det mesta av CO i omgivningsluften från trafik och transporter, ofullständig förbränning inom industrin och från energiproduktion (Naturvårdsverket, november 2015: <http://www.naturvardsverket.se/Sa-mar-miljon/Klimat-och-luft/Luftforeningar/Kolmonoxid/>). I Stockholm har halterna CO i stadsluften minskat de sista 15 åren, till stor del på grund av införandet av bilkatalysatorer (Naturvårdsverket, januari 2016: <https://www.naturvardsverket.se/Sa-mar-miljon/Klimat-och-luft/Luftforeningar/Kolmonoxid/>). Så har till exempel den årliga medelhalten CO

minskat, från 1,026 mg/m<sup>3</sup> (0,9 ppm) 1999 till 0,3 mg/m<sup>3</sup> (0,26 ppm) 2014, på Sveavägen. Det maximala åttatimmarsmedelvärdet var 26 ppm 2014 (Naturvårdsverket, januari 2016: <http://www.naturvardsverket.se/Sa-mar-miljon/Statistik-A-O/Kolmonoxid-i-gaturum-och-urban-bakgrund-halter-13/>).

Koncentrationen av CO i inomhusluft påverkas av olika CO-källor som t.ex. gasspisar, fotogenvärmare och rökning (11). En annan CO-källa är portabla bensindrivna elkraftaggregat som används vid strömavbrott efter orkaner och stormar i vissa delar av världen (35). I hushåll med gasspis har högre CO-koncentrationer uppmätts jämfört med hushåll med elspis (58). Medelhalten CO i inomhusluften uppmätt i 400 bostäder i USA har beräknats till 2,2 ±0,17 ppm (83).

Arbetare som exponeras för bilavgaser, byggnadsarbetare, brandmän och kockar har en ökad risk att exponeras för CO. Industriella processer som producerar CO direkt eller som en biprodukt, omfattar t.ex. stålproduktion, nickelraffinering, koksugnar, produktion av kimrök och oljeraffinering. Exempel på exponeringsnivåer inom några yrken är sammanfattade i tabell 1. Utsöndring av CO från träpelletslager har rapporterats som källa för yrkesexponering och omgivningsexponering, och förgiftningar, ibland med dödlig utgång, har förekommit (28, 32, 80, 81). Så har t.ex. CO-nivåer på 56 mg/m<sup>3</sup> (±4) uppmätts i ett träpelletsmagasin, 123 mg/m<sup>3</sup> (±10) i ett privat lagerrum (81), och 180 ppm i trapphusen närmast lastrummen på fartyg som fraktar träpellets (80). Fall av CO-förgiftning har rapporterats vid acetylgassvetsning i fjärrvärmerör då CO bildades från acetylen i en atmosfär med låg syrehalt (7). I Sverige orsakade användningen av gengasaggregat (generering av en brännbar gas som innehöll 20-30% CO) i bilar under andra världskriget en CO-förgiftningsepidemi bland taxiförare (49). I inomhusarenor, speciellt där gasolldrivna ismaskiner används, är CO-halten vanligen omkring 2-6 ppm, men betydligt högre halter (50-400 ppm) har uppmätts i några arenor (76). Avgaser från äldre bilar utan katalysator kan innehålla höga halter CO, upp till 7000 ppm (<http://www2.gi.alaska.edu/ScienceForum/ASF5/588.html>, May 2016), nivåer som kan leda till akut förgiftning och död. CO-förgiftning är fortfarande vanligt i vissa delar av världen, t.ex. var det den näst vanligaste, icke medicinska, förgiftningsrelaterade dödsorsaken i USA under åren 1999-2012 (75).

Hos rökare ses COHb-nivåer upp till 10% vilket är ett resultat av absorption av CO i tobaksröken (40, 78).

Endogent bildas CO vid nedbrytning av hemgruppen i hemoglobin av enzymet hemoxygenas (HO-1). Endogent CO kan induceras av flera faktorer som oxidativ stress, hypoxi, tungmetaller, etc., som orsakar ett ökat HO-1 uttryck och en ökad aktivitet. Även nedbrytningen av andra hemproteiner så som myoglobin, cytokromer, peroxidaser och katalas, bidrar med 20-25% till endogent bildad CO. Dessa källor tillsammans resulterar i en normal COHb-halt i blodet på 0,3-1,0% (61). Kvinnors COHb-nivåer varierar under menstruationscykeln och den endogena CO produktionen ökar under graviditet beroende på ökad hemoglobinmetabolism

**Tabell 1.** CO-nivåer som uppmätts på olika arbetsplatser i Norge åren 2000-2009. Tabellen är modifierad från ref. (78). iu = ingen uppgift

Yrkesverksamhet	Antal mätningar	CO max (ppm)	CO medeltal (ppm)
Försvarsverksamhet (inkluderande u-båtar)	20	1189	273
Tillverkning av karbider	859	iu	124
Reguljär flygtrafik	7	iu	44
Järngjuterier	15	375	43
Annan förebyggande hälsovård	6	175	30
Byggarbetsplatser	5	892	19
Tillverkning av elektrisk utrustning	4	iu	17
Tillverkning av stenkolsugnsprodukter	12	iu	14
Partihandel med gruv-, bygg- och anläggningsmaskiner	10	iu	11
Drift av grus- och sandtag	5	iu	11
Byggarbete	107	210	10
Underhåll och reparation av motorfordon	9	37	6
Anläggning av motorvägar, vägar, flygfält och idrottsanläggningar	83	650	5
Elinstallationer	9	38	4
Tillverkning av fanér, plywood, lamellträ, spånskivor	8	682	3
Tillverkning av andra icke-metalliska mineraliska produkter	30	iu	3
Primärproduktion av aluminium	9	63	2
Produktion av aluminium	4	iu	2
Brytning av icke-järnmalm, utom uran- och toriummalm	7	160	<2
Vägtullsstationer	15	20	<2
Tillverkning av industrigaser	5	9	<2
Tillverkning av papper och papp	4	3	<2

och bidrag från fostrets endogena produktion (61). Under graviditeten kan den endogena CO-produktionen öka så mycket som tre gånger och hos gravida kvinnor är COHb-nivåerna vanligen 20% högre än hos icke-gravida kvinnor (87). Endogen CO-produktion kan också påverkas av olika sjukdomar, t.ex. ökar hemolytisk anemi och andra hematologiska sjukdomar den endogena CO-produktionen (61).

CO-halten i luft kan mätas med tekniker baserade på icke-dispersiv infraröd spektroskopi. De mest känsliga av dessa instrument kan detektera CO-halter omkring 0,04 ppm. Gaskromatografi med flamjonisationsdetektor kan detektera CO-halter ner till 0,02 ppm (78). I NIOSH metod 6604 rekommenderas ett bärbart

direktvisande mätinstrument (kvantifieringsgräns omkring 1 ppm och detektionsområde 0-200 ppm) för yrkeshygieniska mätningar av CO (59).

### **Produktion och användning**

Vid industriell produktion av CO är utgångsmaterialet ofta en gasblandning innehållande CO. CO används ofta som reducerande medel i framställningen av oorganiska kemikalier. Den största användningen av CO inom industrin är vid framställningen av ättiksyra. År 2009 rapporterades att användning av CO i Sverige, Norge och Finland var 2,4 miljoner ton. Huvudanvändningskategorierna för CO omfattar framställning av basmetaller och kemikalier, vetenskaplig forskning, samt kategorin ”gas, elektricitet, ånga och luftkonditionering” (78). I Sverige användes år 2013 mer än 700 000 ton CO (<http://www.kemi.se/hitta-direkt/statistik>, February 2015).

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

Inandad CO diffunderar från den alveolära gasfasen till röda blodkroppar och vidare till andra vävnader. Bindningen av CO till hemoglobin (Hb) i blodet och bildandet av COHb bidrar till överföringen av CO från alveolerna till blodet. Humant Hb har mer än 200 gånger större affinitet till CO jämfört med syre (11, 40).

Förutom till Hb, binder CO även till andra hem-innehållande proteiner som myoglobin och cytokromer. Studier har visat att CO binds reversibelt till myoglobin (det huvudsakliga CO-bindande proteinet i skelett- och hjärtmuskel) med en affinitetskonstant som är ca 8 gånger lägre än affinitetskonstanten till Hb (34). Muskler innehåller mycket myoglobin vilket gör att det, trots en lägre affinitetskonstant, kan överföras stora mängder av inhaled CO till muskelvävnad (11). Detta kan leda till en minskad tillgång till syre i vävnader eftersom CO-myoglobin minskar lagringskapaciteten av syre i myoglobin. Överföringen av CO till muskelvävnad är generellt större hos män än hos kvinnor, troligen beroende på skillnader i muskelmassa och kapillärtäthet (14). De relativt högre halterna av CO i blod, mjälte, hjärt- och skelettmuskel som observerats vid obduktioner, återspeglar troligen den höga koncentrationen av CO-bindande proteiner i dessa organ (Hb i blod och mjälte, myoglobin i hjärt- och skelettmuskel) (11).

Nyligen genomförda studier har föreslagit att elimineringen av CO är bifasisk, med en snabb fas initialt, följt av en långsammare fas (15, 73). Den initiala elimineringen är snabb,  $t_{1/2} = 50-70$  minuter (82). Fetalt hemoglobin (HbF) har högre affinitet till CO än maternellt Hb. Jämfört med moderns eliminering av CO går fostrets eliminering därför långsammare med halveringstider för COHb på 7,5 timmar jämfört med moderns halveringstid på 4 timmar. Detta resulterar i en förlängd exponering av fostret (78). En könsskillnad i elimineringshastigheten av CO har också observerats. Icke-gravida kvinnor har en snabbare eliminering av COHb jämfört med män (90).

## Biologisk exponeringsmätning

Exponeringen för CO kan uppskattas genom att mäta COHb i blod. I kliniska analyser används ofta direktvisande spektrofotometriska metoder för att mäta COHb. Pulsoximetrar kan användas för icke-invasiva mätningar av COHb. Den känsligaste tekniken för att mäta COHb baseras på gaskromatografi (detektionsgräns 0,005% COHb) (78). CO i utandningsluften kan mätas för att uppskatta CO-halten i blod. Denna metod kräver portabla analysatorer med elektrokemisk detektion, infraröd spektrometri, gaskromatografi etc. Detektionsgränsen är låg, ner till och under 1 ppb (78).

COHb-halten för olika CO koncentrationer i luft, tidskombinationer och arbetsbelastningar kan beräknas med Coburn-Forster-Kane (CFK) ekvationen (78), se figur 1.

Diffusionen av CO in i vävnad kan beräknas med Haldane ekvationen. Efter att COHb bildats, diffunderar CO från kapillärerna in i vävnaderna. Partialtrycket för CO i vävnaden bestäms av COHb-koncentrationen, syrets partialtryck, COs affinitet till hemoglobin och koncentrationen av oxyhemoglobin (50).

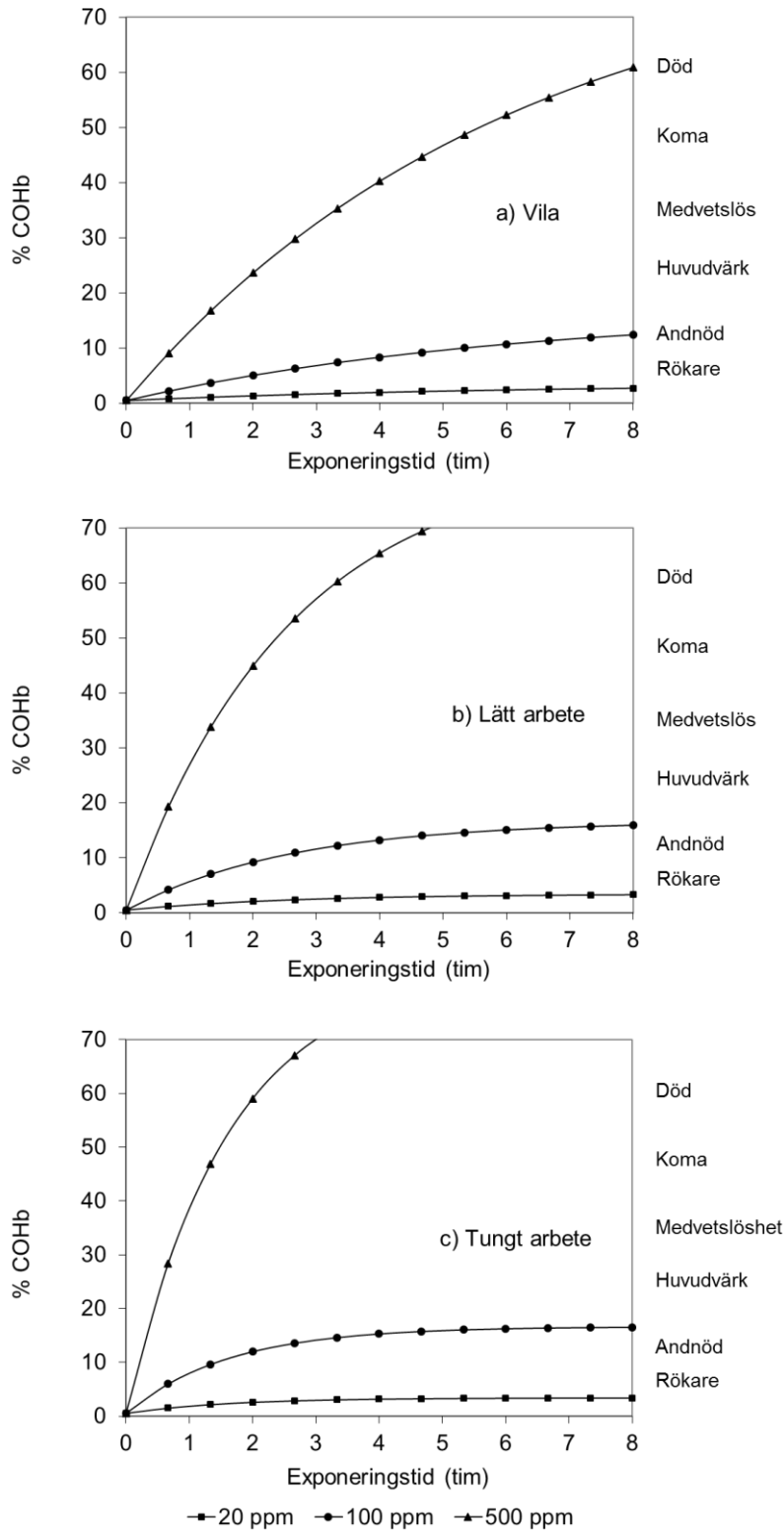
Den låga omsättningen av COHb gör COHb till en lämplig biomarkör för CO-exponering. Den stora bakgrundsvariationen, se tabell 1, gör emellertid att COHb inte är en bra exponeringsmarkör vid låga omgivningsnivåer av CO. Vidare är COHb inte en bra effektbiomarkör. Detta för att toxiciteten av CO inte enbart beror på hypoxin som orsakas av blodets minskade kapacitet att transportera syre utan också via andra mekanismer som är relaterade till den intracellulära koncentrationen (partialtrycket) av CO (36, 50, 69, 82).

COHb-nivåer hos arbetare inom olika yrken är sammanfattade i ref. (78) och varierar från 0,7% (produktion av kemikalier) till 5,2% (gjuteriarbetare).

## Toxiska effekter

Bindningen av CO till Hb, som ersätter oxyHb med COHb, ansågs länge vara huvudmekanismen bakom COs toxicitet. Nyare studier med låga exponeringsnivåer tyder emellertid på att CO kan orsaka toxicitet via flera olika mekanismer inkluderande bildning av COHb, ökade nivåer av kväveoxid (NO), oxidativ stress, hämmad apoptos och effekter på jonkanaler (69). Den cellulära energimetabolismen är t.ex. påverkad länge efter att halten COHb har återgått till normala nivåer. Detta kan förklara bristen på korrelation mellan COHb-nivåer och svårighetsgraden av observerade kliniska effekter (13, 50, 69, 82).

CO-bindning till andra hemproteiner, som t.ex. cytokromer och myoglobin, kan orsaka cellulär toxicitet. De kliniska effekterna omfattar arytmier och hjärtpåverkan, effekter på skelettmuskulatur och medvetslöshet. Ökade nivåer av NO tros orsaka medvetslösheten och vara en viktig faktor för att inducera oxidativ stress. Oxidativa skador kan orsaka lipidperoxidering i hjärnan och fördröjda neurologiska effekter (69, 78).



**Figur 1.** Beräknade COHb-nivåer vid exponering för olika CO-koncentrationer och tidskombinationer baserat på Coburn-Forster-Kane(CFK)-ekvationen. Figuren är modifierad från NEG (78), och visar COHb-nivåer i vila (a), lätt arbete (b) och hårt arbete (c). Förhållanden mellan COHb och angivna hälsoeffekter är approximativa.

De patofysiologiska effekter som ses efter CO-förgiftning uppvisar likheter med postischemiska reperfusionsskador. Bildandet av reaktiva syreradikaler under reperfusion har föreslagits vara den huvudsakliga orsaken till postischemiska hjärnskador orsakade av CO (11, 84).

Vid metabolismen av halometaner som diklormetan, dibrommetan och diiodmetan, bildas CO. Samtidig exponering för halometaner och CO kan följaktligen förstärka den toxiska effekten. Inhalation av 100 ppm diklormetan resulterar i ett COHb-värde på omkring 4% (57).

### *Humandata*

Exponering för höga CO-nivåer som leder till CO-förgiftning och COHb-nivåer på omkring 50-60% är ofta dödlig. För känsliga grupper, som personer med kranokärlsjukdom och foster, kan CO vara dödlig vid lägre koncentrationer (40). Symptomen efter exponering för höga koncentrationer omfattar svår huvudvärk, yrsel, illamående, kräkningar, mental förvirring, synstörningar, hudrodnad, kompartmentsyndrom, trötthet, hypotoni och koma. Effekter av höga exponeringar för CO sammanfattas i ref. (78).

Barn anses vara känsligare än vuxna för COs skadliga effekter. 177 barn (4-12 års ålder) som pga. olyckshändelser exponerats för CO undersöktes på sjukhus. Barnen rapporterade huvudvärk (139/177), illamående (61/177), yrsel (30/177), kräkningar (13/177), buksmärtor (11/177) och dåsighet (9/177). Medelhalten COHb var 7,0%. COHb mättes mellan 60 och 120 minuter efter exponeringen, vilket är en begränsning i studien enligt författarna (44). I en annan studie angav 16 barn med CO-förgiftning (COHb-nivåer från 17 till 44%, medelvärde 27%) illamående (16/16), huvudvärk (13/14), kräkningar (12/16), slöhet (11/16), svimningsanfall (9/16) och synproblem (3/14) (22). Tidsperioden mellan CO-exponeringen och COHb-mätningen var inte känd.

Försämrade resultat i neuropsykologiska test ("time discrimination, visual vigilance, choice response") vid exponering av försökspersoner för låga CO-halter har rapporterats, men resultaten är motsägelsefulla vid COHb-nivåer under 10% (40). COHb-nivåer så låga som 3,4-4,3% har associerats med minskad fysisk arbetsförmåga (38), se nedan.

### Kardiovaskulära effekter

Studier som rapporterar om kardiovaskulära effekter finns sammanfattade i ref. (78).

Tre personer av 15 exponerade för 15 ppm CO (COHb 2,4%) visade P-vågsförändringar i EKG (elektrokardiogram). Liknande förändringar sågs hos 6 av 15 personer som exponerades för 50 ppm (COHb 7,1%). Uppgifter om försökspersonernas rökvanor saknas emellertid i studien (23). Författarna drog slutsatsen att de P-vågsavvikelser som observerades i studien berodde på att CO interfererade med den normala pacemakerfunktionen eller retledningssystemet i förmaken och att CO har en specifik toxisk effekt på sådan vävnad.

Fyra friska försökspersoner exponerades för 75 och 100 ppm CO (COHb-koncentrationer 3,4 respektive 4,3%). I ett konditionstest efter exponeringen gav båda exponeringarna minskad lungventilation vid maximal ansträngning och vid 100 ppm även minskad maximal aerob kapacitet (38).

Hos 15 friska män exponerade för en blandning av luft och CO (resulterande i en COHb-koncentration på 5,1%), sågs minskad fysisk uthållighet och minskad maximal arbetskapaciteten. Inga ischemiska EKG-förändringar eller förändringar i myokardperfusionen observerades (2). I en annan studie på 16 friska unga män med CO exponering som resulterade i COHb-nivåer på 5-20%, sågs inga effekter på kardiovaskulär funktion (43).

Ett flertal studier har undersökt om CO-exponering vid arbetsbelastning minskar tiden till kärlekskramp (myokardiell ischemi) hos patienter med kranskärlssjukdom. I en studie observerades minskad tid till kärlekskrampssymptom och ischemiska ST-förändringar efter ett arbetsprov vid COHb-nivåer på 2 och 3,9%. CO-exponeringen anpassades individuellt för att nå målkoncentrationen för COHb och varierade från 42 till 202 ppm (målkoncentration 2% COHb) och från 143 till 357 ppm (målkoncentration 4% COHb). I studien ingick män med kranskärlssjukdom (3, 4). Andra studier på patienter med kärlekskramp har visat liknande resultat vid COHb-nivåer mellan 2,9 och 5,9% (1, 6, 8, 45). Signifikan ökat antal av ventrikulära arytmier och ökad hjärtfrekvens vid ansträngning har observerats hos patienter med dokumenterad kranskärlssjukdom (COHb-nivåer 5,9%) (72).

EKG-förändringar har studerats hos personer som arbetar i grillkök ("barbecue-workers") och som yrkesmässigt exponeras för CO (71). Medelhalten COHb hos exponerade var 6,5% och i den oexponerade kontrollgruppen 2,2%. Flera elektrokardiografiska parametrar skiljde sig mellan grupperna (ökade värden för maximal P-vågsduration, P-vågsdispersion, maximalt QT-intervall, QT-dispersion och korrigerad QT-dispersion, i den exponerade gruppen). Dessa parametrar är kända prediktorer för förmaksflimmer, ventrikulära arytmier och plötslig död (71).

### CNS-effekter

Effekter på CNS är vanliga efter akuta CO-förgiftningar och har visats på människor vid COHb-nivåer >20%. En försämring av resultaten i neuropsykologiska test ("visual and auditory vigilance, and visual tracking") efter CO-exponering har rapporterats i studier med friska frivilliga försökspersoner (COHb nivåer 5-20%) (83). En meta-analys av studier som undersökt sambandet mellan CO-exponering och beteendeffekter, uppskattade att COHb-nivåer på 18-25% krävs för att orsaka en 10-procentig effekt på beteendet (12). En nyligen publicerad översiktsartikel betonar dock att kognitiva funktioner kan försämrats redan vid COHb-nivåer så låga som 5% (82). I fall av kronisk CO-förgiftning (över veckor till år) har patienter upplevt symptom som minnesförlust, yrsel, skakningar, förändringar i sömnmönster, huvudvärk och emotionell labilitet (82).

En ökad risk att utveckla Parkinsons sjukdom har rapporterats hos personer som sjukhusvårdats för CO-förgiftning (47). Studien omfattade 9012 patienter med och 36 048 utan CO-förgiftning. De CO-förgiftade patienterna hade en 9,1 gånger



högre risk att utveckla Parkinsons sjukdom (95% KI 6,2-13,3) jämfört med kontrollgruppen (efter justering för ålder, kön och ett flertal samsjukligheter). Efter 12 års uppföljning var den kumulativa incidensen av Parkinsons sjukdom bland de CO-förgiftade 1,5% högre än i kohorten med icke CO-förgiftade. Kohorten med CO-förgiftade bestod till större del av yngre personer och personer med mer samsjuklighet jämfört med den allmänna befolkningen, men de i den CO-förgiftade gruppen utan samsjuklighet var mer benägna att utveckla Parkinsons sjukdom än referenspersonerna. Författarna drog därför slutsatsen att sjukdomen i huvudsak orsakades av CO exponeringen (47).

Fyrtiofem frivilliga försökspersoner exponerades för CO från fotogenkaminer (1,5-2 timmar) med medelxponering på 61 ppm (SD 24, variationsvidd 17-100 ppm). Medelhalten av COHb var 4% (SD 3, variationsvidd 1-11%) och korrelerade med lufthalten CO ( $r = 0,39$ ). I neuropsykologiska test (inkluderande test för minne, uppmärksamhet och koncentration, inlärningsförmåga etc.) hade den exponerade gruppen sämre resultat än en kontrollgrupp på 47 personer matchade för ålder och kön. De exponerade personerna hade signifikant sämre resultat i 7 deltest, något sämre i 4 deltest (icke signifikant) och något bättre resultat i 3 deltest (icke signifikant) (5).

Det finns flera fallrapporter som kopplar CO-förgiftning med hörselnedsättning (41, 48, 56, 64). Uppskattningar av bullerexponering saknas dock i de flesta studierna. Det är därför inte klarlagt om bullerexponering är en förutsättning för effekter på hörseln efter långvarig yrkesmässig exponering för CO, något som har setts i vissa djurstudier.

I en studie från 1948 undersöktes 700 patienter med misstänkt CO-förgiftning. De flesta hade exponerats för CO från gengasaggregat i bilar. Medelxponeringstiden var 6 år. Baserat på läkarundersökningar och intervjuer diagnosticerades 263 patienter med kronisk CO-förgiftning och bland dessa hade 78% (205 patienter) hörselnedsättning (detta minskade till 68% när hänsyn togs till andra riskfaktorer). Av patienterna med hörselnedsättning hade 63% tinnitus. Författarna drog slutsatsen att CO-förgiftning kan ge hörselnedsättning även i frånvaro av bullerexponering. Resultaten presenterades i en Finsk doktorsavhandling 1948, se ref (41).

En databas med information om yrke, bullernivåer, antal år med bullerexponering, audiometriska data och sjukdomshistoria (data sammanställda av Quebec National Public Health Institute, 1983-1996) undersöktes (41). CO-exponeringen för varje yrke bedömdes av fem erfarna yrkeshygieniker och audionomer. Exponeringen kvantifierades inte utan arbetarna bedömdes vara exponerade eller inte exponerade baserat på deras yrke. Arbetarna delades in i fyra grupper: 1) CO + buller  $\geq 90$  dBA ( $n = 1872$ ), 2) enbart buller  $\geq 90$  dBA ( $n = 2383$ ), 3) CO + buller  $< 90$  dBA ( $n = 1031$ ) och 4) enbart buller  $< 90$  dBA ( $n = 1526$ ). Audiometriska data användes för att koppla grupperna med effekter på hörseln. Man fann inga effekter i gruppen CO + buller  $< 90$  dBA. Arbetare som exponerats för CO + buller  $\geq 90$  dBA hade signifikant sämre hörseltrösklar vid höga frekvenser än arbetare utan CO-exponering men med liknande bullerexponering. Förändringen i hörseltrösklar var beroende av exponeringsår. Resultaten antyder att CO-exponering ökar graden

av hörselnedsättning orsakad av buller. Studien presenterades i en konferens-proceeding och refereras i ref. (41).

Effekterna av låga exponeringsnivåer av CO och buller på hörselstatus undersöktes i en grupp arbetare. Deltagarna delades upp i 4 grupper baserat på deras exponering: endast CO (n = 2), CO + buller 85-90 dBA (n = 2), endast buller 90-91 dBA (n = 3) och oexponerade kontroller (n = 21). CO-nivåer varierade mellan 16 och 35 ppm och COHb mellan 2 och 3%. Kombinationen CO och buller hade en effekt på hörseln vid 8 kHz (mätt med tonaudiometri med rena toner och otoakustiska emissioner med distortionsprodukter). Resultaten baserades emellertid enbart på två personer och presenterades i en fransk doktorsavhandling som refereras i ref. (41).

#### Effekter på lungfunktionen

Bland barn i Taiwan och Tyskland har ett positivt samband setts mellan astma och långtidsexponering för CO i trafikrelaterade luftföroreningar (37, 39). Eftersom luftföroreningar från biltrafik innehåller många olika ämnen som kan samkorrelera, är COs roll i uppkomsten av astma oklar.

#### *Djur- och in vitrodata*

Exponering för höga nivåer CO är dödligt. I NEG-dokument anges ett antal letalstudier där COHb-nivåerna var 50-80% hos råttor som dött och 57-90% hos marsvin som dött. Exponering för luftnivåer på 4000-5000 ppm CO i 30 minuter orsakar 50% dödlighet hos råttor (78).

Förändringar av ett antal hemodynamiska parametrar så som hjärtfrekvens, hjärtminutvolym, koronart perfusionstryck och kontraktilitet, samt minskad syrespänningen i vävnader, har observerats hos råttor vid exponering för 150-200 ppm CO (29, 42, 86). Kammarflimmer har också setts hos hundar och apor som exponerats för CO med resulterande COHb-nivåer på 6,4% respektive 9,3%. En sänkning av tröskeln för kammarflimmer har påvisats hos hundar och apor med akut myokardiell skada. Exponering för 100 ppm i 2-6 timmar (COHb 6.5%) minskade tröskeln för kammarflimmer hos friska anestetiserade hundar (9, 10, 25).

Resultaten i djurstudier med upprepad korttidsexponering (upp till 13 veckor) sammanfattas i NEG-dokumentet (78). De vanligaste effekterna som studerats är hematologiska, pulmonella och kardiovaskulära effekter. De hematologiska förändringar beror på att CO orsakar en hypoxi som inducerar kompensatoriska mekanismer. Dessa förändringar omfattar ökad blodvolym, förhöjda hemoglobin- och hematokritvärden, ökat antal erythrocyter och ökad erythrocytvolym. Sådana effekter har setts hos råttor ( $\geq 7,5\%$  COHb) och apor ( $\geq 10\%$  COHb) (78).

Intermittent (6 timmar, 5 dagar/vecka) eller kontinuerlig (24 timmar, 7 dagar/vecka) exponering av hundar för 50 ppm CO i 6 veckor, orsakade hitopatologiska förändringar (mobilisering av gliaceller och förtunning av vit substans) i hjärnan (1 av 7 hundar i den intermittent exponerade gruppen och 5 av 8 hundar i den kontinuerligt exponerade gruppen). Förändringarna sågs hos en större andel

hundar i båda grupperna vid exponering för 100 ppm. Dessa förändringar kan relateras till mer allvarliga CNS-effekter som ses vid mycket högre exponeringsnivåer. Förändringar i hjärtrytm, hjärtdilatation och fettdegeneration av hjärtmuskeln observerades också vid exponering för 50 och 100 ppm (65). Författarna bedömde att CNS-effekterna var sekundära till effekterna på hjärtat och att 50 ppm är en oacceptabelt hög exponering.

Effekter på hjärtat har också rapporterats hos apor exponerade för 100 ppm CO (23 timmar/dag i 12 eller 24 veckor, COHb 12%). EKG visade högre P-vågsamplitud hos apor med och utan hjärtinfarkt samt högre frekvens av T-vågsinversion hos apor med hjärtinfarkt (26).

Två nyligen publicerade översiktsartiklar drar slutsatsen att CO orsakar en potentiering av bullerinducerad hörselskada vilket visats i flera djurstudier (41, 89). Majoriteten av djurstudierna var gjorda på råttor, en art som jämfört med människa är mindre känslig för akut CO-förgiftning (41).

### **Genotoxicitet**

COs genotoxicitet har studerats i dräktiga möss. Möss engångsexponerades för 0 (kontroll), 1500, 2500 eller 3500 ppm CO i 10 minuter, dräktighetsdag 5, 11 eller 16. Andra möss exponerades för 0 (kontroll) eller 500 ppm CO i 1 timme/dag, dräktighetsdag 0-6, 7-13 eller 14-20. En dosberoende induktion av mikrokärnor och systerkromatidutbyte sågs i maternella och fetala benmärgsceller i grupperna som fick en engångsexponering. Samma effekter sågs i maternella och fetala benmärgsceller i grupperna som fick upprepad exponering i olika dräktighetsintervall med 500 ppm CO (46). Kriteriegruppen noterar att exponeringsnivåerna i studien var höga och drar slutsatsen att så höga nivåer troligen orsakar generell toxicitet, inkluderande oxidativ stress.

### **Carcinogenicitet**

Data gällande carcinogena effekter av CO har inte hittats i litteraturen.

### **Reproduktionseffekter**

Det finns flera studier som kopplar exponering för CO i omgivningsmiljön med för tidig födsel, utvecklingsstörningar, minskad fostertillväxt och fosterdöd. I de epidemiologiska studier som kopplat CO i omgivningsluften till hälsoeffekter går det emellertid inte att säkert avgöra vilken roll just CO haft i uppkomsten av dessa effekter då det varit frågan om blandexponeringar (78). I NEG-dokumentet listas ett flertal djurstudier om utvecklingseffekter efter CO-exponering under dräktighet eller tiden närmast efter födseln (78). I detta dokument refereras endast studier som är relevanta för fastställande ett hygieniskt gränsvärde.

## Humandata

CO överförs till fostret via placenta. Fetalt hemoglobin har en högre affinitet till CO än maternellt hemoglobin och gravida kvinnor har en högre produktion av CO. Exponering för CO i förorenad omgivningsluft har associerats med för tidig födsel, utvecklingsstörningar, minskad fostertillväxt och fosterdöd, även vid relativt låga CO-nivåer, varierande från 1 ppm upp till 12 ppm (11, 40, 50). Luftföroreningar innehåller emellertid många ämnen som kan ha liknande effekter, så det har inte varit möjligt att fastställa att ett visst ämne orsakar en viss effekt.

En översiktsartikel från 1990 beskriver ett antal fall med gravida kvinnor som CO-förgiftats. CO-förgiftningen resulterade i fosterdöd eller neurologiska komplikationer hos foster som överlevde (60). Det fanns inga uppgifter om exponeringsnivåer men för fostret var prognosen sämre med ökande symptom hos modern. I fall där modern var vid medvetande var utgången för fostret generellt bättre. Vidare var markant förhöjda COHb-nivåer kopplade till en dålig prognos för fostret. I alla fall utom ett, ledde maternella COHb-nivåer på 48% och högre till att både modern och fostret dog (60).

Flera retrospektiva kohortstudier antyder att omgivningsexponering för CO i den första trimestern leder till för tidig födsel och minskad fostertillväxt (78). I en studie från 1999 mättes CO-nivåer vid 18 stationära mätstationer i Kalifornien. Kohorten omfattade fler än 125 000 födslar (1989-1993). Mödrarna bodde inom en radie på ca 3 km från mätstationerna. Exponering för >5,5 ppm CO i omgivningsluften under tredje trimestern var associerad med en signifikant ökad risk för låg födelsevikt (OR 1,22, 95% KI 1,03-1,44). Efter justering för samtidig exponering för NO<sub>2</sub>, PM10 och ozon, ökade OR för CO till 1,38 men var inte längre signifikant (95% KI 0.86-2.22) (67). Riskestimaten kontrollerades för mödrarnas utbildningsnivå och enligt författarna gjordes en indirekt justering för rökning eftersom moderns ålder, etnicitet och utbildning är faktorer som påverkar rökvanor hos gravida kvinnor. I en uppföljningsstudie 2005 (kohortstorlek 106 000 födslar, 1994-2000) erhöles en relativ risk på 1,10 (95% KI 1.03-1.18) per 1 ppm ökning av CO i luften under havandeskapets 6 sista månader. Efter justering för PM10 var sambandet emellertid inte längre signifikant (relativ risk 0.98, 95% KI 0.83-1.16) (88). Riskestimaten var kontrollerade för mödrarnas utbildning men inte för aktiv eller passiv rökning. Effekten av CO-exponering på för tidig födsel undersöktes av Ritz *et al.* 2000 (68) i en kohort omfattande mer än 97 000 födslar. Den relativa risken uppskattades till 1,12 (95% KI 1.04-1.21) per 3 ppm ökning av CO i luften under havandeskapets 6 sista månader efter justering för andra riskfaktorer och omgivningshalter av NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> och PM10 (68). Studien var otillräckligt kontrollerad för rökning och utbildningsnivå, och mödrarnas exponering kan ha varit högre än den koncentration som uppmättes vid de stationära mätstationerna.

Barn i Guatemala som exponerades i fosterlivet i tredje trimestern för rök från vedeldning inomhus, hade nedsatt neuropsykologisk prestationsförmåga i 6-7 årsåldern (27). CO mättes med passiva 48-timmars Gastec-rör fästa vid deltagarnas kläder och exponeringen var  $3,0 \pm 2,5$  ppm (variationsvidd 0,8-11,6 ppm, n = 20

mödrar) under andra trimestern och  $3,8 \pm 3,0$  ppm (variationsvidd 0,6-12,5 ppm,  $n = 39$  mödrar) under tredje trimestern. CO-nivåer mättes också för spädbarnen under de första 9 månaderna i livet ( $2,2 \pm 2,0$  ppm, variationsvidd 0,3-9,8 ppm,  $n = 39$  barn). Mödrarna intervjuades (med frågeformulär) för att samla information om demografi och hälsa, inkluderande ålder när barnet slutade amma, tillgångar i hemmet, moderns utbildning, exponering för passiv rökning under första levnadsåret, moderns och barnets historiska exponering etc. Vid den neuropsykologiska bedömningen när barnen var i 6 till 7-årsåldern, mättes CO-halten i utandningsluft (medelvärde  $2,3 \pm 0,9$  ppm, alla under 5 ppm) för att upptäcka eventuell akut exponering. Den neuropsykologiska bedömningen baserades på flera test och inkluderande t.ex. grovmotorik, finmotorik och koordination, arbetsminne och uppmärksamhet, kort- och långtidsminne, visuospatial integration etc. Resultaten jämfördes med ojusterade och åldersmatchade medelresultat i utvecklade länder. Barnens resultat i 4 av 11 neuropsykologiska test var signifikant omvänt associerade med moderns exponering i tredje trimestern. De 4 testen prövade visuospatial integration, korttidsminne, långtidsminne respektive finmotorik. CO-exponering under tredje trimestern hade en större påverkan på barnens neuropsykologiska förmåga än CO-exponering i andra trimestern eller under de första 9 månaderna efter födseln. Författarna föreslår att detta beror på att mödrarnas medelexponering för CO och variationsvidden var högre under tredje trimestern än under andra trimestern och spädbarnsperioden (27). Studien har emellertid flera svagheter, t.ex. mättes inte andra potentiellt farliga ämnen i röken från vedeldning, mödrarna tog av sig mätutrustningen när de badade bastu (vilket skedde ungefär en gång i veckan) och korta exponeringstoppar, t.ex. upp till 150 ppm CO vid matlagning, registreras inte av den passiva mätutrustningen. Vidare var hushållen i studien belägna >2600 meter över havet och barn som lever där är redan utsatta för stress pga. den låga syrenivån, vilket kan ha påverkat resultaten (27). Möjliga förväxlingsfaktorer ("confounders"), inkluderande andra exponeringar (PAH, bly, pesticider) och moderns intelligens, mättes inte (27). Enligt författarna var kohorten etniskt och åldersmässig unikt homogen.

Studier har visat att pre- och postnatal exponering för tobaksrök (som innehåller CO) ökar risken för beteendemässiga och kognitiva effekter hos människa (91). Prenatal exponering för tobaksrök har också kopplats till hörselnedsättning, t.ex. försämrad hörsel vid test i nyföddhetsperioden och ensidig hörselnedsättning hos ungdomar. Hörselnedsättning orsakad av prenatal exponering kan också bidra till de observerade kognitiva och beteendemässiga effekterna (91).

#### *Djurdata*

Avkomman till kaniner som exponerats för 90 ppm CO under dräktigheten hade minskad födelsevikt och ökad neonatal dödlighet (62). Avkomman till råttor som exponerades för 150 ppm CO under dräktigheten hade minskad födelsevikt och minskad viktuppgång. Neurobeteendetest och biokemiska tester visade minskad rörelseaktivitet innan avvänjningen, förändrad katekolaminomsättning och minskning av totalprotein i hjärnan vid födseln (30).

Minskad kroppsvikt observerades i en studie av råttungar som exponerades för 75-300 ppm CO in utero och upp till dag 10 postnatalt (79). Vidare orsakade CO-exponeringen lägre lillhjärnevikt och totalmängden gammaaminosmörtsyra (GABA) i lillhjärnan var minskad dag 10 och 21 postnatalt. Dessa resultat antyder att utvecklingen av lillhjärnan och mognaden av GABA-neuron är känsliga för CO-exponering tidigt i livet (79).

Effekter av CO på utvecklingen av CNS har observerats i ett antal studier. Effekter på "aerial righting reflex" (förmåga till rättvändning under fritt fall) observerades dag 14 postnatalt hos möss exponerade för 65 eller 125 ppm prenatalt. Försämring av "righting reflex" (förmåga att vända från ryggläge) och negativ geotaxis (prövar vestibulär och proprioceptiv funktion) observerades dag 1 respektive dag 10 vid exponering för 125 ppm (74). Försening av utvecklingen av negativ geotaxis och orienteringsförmåga ("homing behavior") har också setts hos råttungar exponerade för 150 ppm CO prenatalt (31).

Försämring av minne och inlärningsförmåga sågs i ett test av undvikandebeteende hos råttungar exponerade för 150 ppm under dräktigheten (55). Försämring av aktivt undvikande sågs i ett två-vägs aktivt undvikandetest hos 90 dagar och 18 månader gamla råttor efter exponering av modern för 150 ppm under dräktigheten. Inga effekter sågs i en lägre exponerad (75 ppm) grupp (24).

Exponering för CO (12, 25 eller 50 ppm) postnatalt från dag 8 till dag 27 gav en minskning av c-Fos-uttrycket centralt i colliculus inferior (ett område i hjärnan med hörselfunktioner) hos råttor. Djuren matades via en intragastrisk kanyl för att minimera individuell variation. c-Fos användes som markör för att c-Fos är funktionellt viktig för neuronal aktivering. Resultaten utvärderades med hjälp av automatisk bildanalys av immunohistologiska bilder (85). Författarna poängterar vikten av långtidsexponering och drar slutsatsen att låg CO-exponering (så låg som 12 ppm) kan skada utvecklingen av hörselsystemet hos råttor (85). Semikvantitativa immunocyto kemiska metoder användes och klara effekter sågs vid alla tre exponeringsnivåer men inget dos-responssamband.

Hos nyfödda råttor exponerade för CO (12, 25, 50 eller 100 ppm) i fosterlivet observerades minskade amplituder av aktionspotentialen i åttonde kranialnerven (nervus vestibulocohlearis). Den otoakustiska emissionsamplituden var reducerad efter exponering för 50 ppm, men inte vid lägre koncentrationer (77).

I en annan studie exponerades 10 dagar gamla musungar (CD-1) för 0 (kontroll), 5 eller 100 ppm CO i 3 timmar. Totalt undersöktes 348 musungar, både hanar och honor (20). Att extrapolera från djur till människa när utvecklingen av hjärnan sker är osäkert, men det är rimligt att anta att hjärnutvecklingen hos 10 dagar gamla möss tidsmässigt motsvarar hjärnutvecklingen mot slutet av tredje trimestern och nyföddhetsperioden hos människa (20, 21). Författarna fann att CO-exponering så låg som 5 ppm orsakade en hämning av utvecklingen av neuroapoptos i hippocampus och neocortex (hämmad cytokrom c frisättning, minskad kaspas-3/7 aktivitet, minskat antal kaspas-3-positiva celler och TUNEL-positiva cellkärnor). Minne, inläring och socialt beteende testades 4-5 veckor efter exponeringen (5 och 100 ppm), och visade tecken på nedsatt minnesinlagring och

försämrat spatialt arbetsminne. Exponerade möss (5 och 100 ppm) visade också tecken på försämrat socialt beteende och ökat undvikandebeteende (20). Frisättningen av cytokrom c till cytosolen från mitokondrierna är ett av de första stegen i den cellegna signalvägen för att initiera apoptos (20). Två senare studier från samma forskargrupp, med liknande experimentellt försöksupplägg, visade att CO-halter så låga som 5 ppm i en timme orsakade oxidativ stress och påverkade apoptosen i vissa delar av hjärnan hos 7 dagar gamla möss (18, 19).

I en studie av utvecklingen av det perifera hörselsystemet hos råttor exponerade för 25 ppm CO postnatalt (dag 8-22) sågs svullna nervterminaler i de inre hårcellerna. Ingen effekt sågs vid 12 ppm (51). Prenatal (dag 5-20) eller pre- (dag 5-20) och postnatal (dag 5-20) exponering för 25 ppm CO orsakade en minskning i neuroglobinnivåer (kvantifierad med en immunocytochemisk metod) i spiralligamentet och spiralganglioceller i snäckan (cochlean) i innerörat. Cytokrom c halterna var också minskade i spiralligamentet, spiralganglioceller och i stödjeceller. Inga signifikanta förändringar sågs hos råttor som enbart exponerats postnatalt (dag 5-20) (54).

Hos råttor som exponerats prenatalt, pre- och postnatalt, eller postnatalt (dag 5-20 prenatalt respektive dag 5-20 postnatalt) för 25 ppm CO sågs tecken på oxidativ stress i lillhjärnan i form av ökade nivåer av superoxiddismutas (SOD1 och SOD2) och hemoxygenas (HO-1) i lillhjärnebarken och en ökning av inducerbar kväveoxidsyntas (iNOS) och nitrotyrosin i blodkärl och purkinjeceller. Kraftigast effekt sågs efter prenatal och pre- och postnatal exponering (53). Halterna av SOD1 och SOD2 var också ökade i stria vascularis och i blodkärl hos ungar exponerade för 25 ppm CO pre- och postnatalt men inte hos ungar som enbart exponerats prenatalt. iNOS och nitrotyrosin var ökade i blodkärl i snäckan hos råttor i båda exponeringsgrupperna (52).

Minskning av myelinskidornas tjocklek i ischiasnerven observerades hos 40 och 90 dagar gamla råttor som exponerats in utero för 75 och 150 ppm CO (16). En annan studie på råttor exponerade för 75 eller 100 ppm CO dag 0-20 i fosterlivet, visade effekter på utvecklingen av natriumkanaler (17).

CO-exponering (60-157 ppm) under dräktigheten resulterade i en dosberoende ökning i absolut och relativ hjärtvikt hos nyfödda råttungar (63, 66).

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

Höga koncentrationer av CO, resulterande i COHb-nivåer på 50-60%, är ofta dödliga. Emellertid kan låga nivåer av CO leda till allvarliga effekter hos känsliga grupper så som foster eller personer med hjärt-kärlsjukdom (40). Symptom vid höga exponeringsnivåer för CO är t.ex. huvudvärk, yrsel, illamående, förvirring och koma.

Genotoxicitet har observerats hos djur som exponerats för höga CO-koncentrationer (500-3500 ppm) (46).

Vid lägre nivåer orsakar CO andra effekter som kardiovaskulära effekter och effekter på centrala nervsystemets utveckling.

### *Kardiovaskulära effekter*

P-vågsavvikelser har setts hos friska individer efter exponering för 15 eller 50 ppm CO (2,4 respektive 7,1% COHb) (23). Den kliniska relevansen av dessa fynd är dock osäker då den statistiska analysen och kontroll av förväxlingsfaktor saknas och de CO-inducerade vektorsförändringarna var mycket små och inte konsistenta mellan individer. Vidare är små P-vågsavvikelser inte ovanliga och kan orsakas av stress. Emellertid har effekter på hjärtat setts hos apor som exponerats för 100 ppm CO (23 timmar/dag under 12 eller 24 veckor, COHb 12%). EKG visade högre P-vågsamplituder hos apor med och utan infarkt och högre frekvens av inverterad T-våg hos apor med infarkt (26).

Minskad lungventilation vid maximal ansträngning har setts hos friska frivilliga försökspersoner efter exponering för 75 eller 100 ppm CO (3,4 respektive 4,3% COHb). Vid 100 ppm (4,3% COHb) sågs även minskad maximal aerob kapacitet (38). Vidare har minskad maximal arbetskaperitet och träningstid observerats hos friska försökspersoner vid COHb-nivåer på 5,1% (2).

CO-exponering har visats minska tiden till utvecklingen av kärlekskramp (myokardiell ischemi) hos patienter med kranskärlssjukdom. Minskad tid till kärlekskrampsymptom och ischemiska ST-förändringar har rapporterats efter ett arbetsprov vid COHb-nivåer på 2 och 3,9% (CO-exponeringen varierade mellan 42 och 202 ppm, respektive 143 och 357 ppm) (4).

Kammarflimmer efter CO-exponering har rapporterats i flera djurstudier (9, 10, 25). Vidare har effekter på hemodynamiska parametrar så som hjärtfrekvens, hjärtminutvolym, koronart perfusionstryck och kontraktilitet, visats på råttor efter CO-exponering (29, 42). P-vågsavvikelser har också observerats hos apor (26). Hos hundar orsakade exponering för 50 eller 100 ppm förändringar av hjärtrytmen, hjärt dilatation och fettdegeneration av hjärtmuskeln. Effekter på CNS observerades också men författarna ansåg att de var sekundära till effekterna på hjärtat (65).

### *Utvecklingseffekter*

CO överförs till fostret via placenta och eftersom fetalt Hb har högre affinitet till CO än maternellt Hb och för att gravida kvinnor producerar mer CO endogent anses fostret vara mer känsligt för CO-exponering jämfört med vuxna. För tidig födsel, minskad fostertillväxt och påverkan på nervsystemets utveckling har förknippats med ökade nivåer av CO i luftföroreningar (50). Luftföroreningar innehåller många komponenter med liknande effekter och som samvarierar, vilket gör bedömningen av enskilda ämnens roll osäker. Liknande effekter på nervsystemets utveckling har emellertid observerats i djurstudier, t.ex. hos råttor exponerade för 150 ppm CO under fostertiden (30). Lägre aktivitet under digivningsperioden, effekter på lillhjärnan och försening av utvecklingen har visats hos djur exponerade för CO. Försämring av inlärningsförmåga och minne har setts hos hanråttor som exponerats för 150 ppm under fostertiden (55). Hos möss som dag 10 postnalt exponerats i 3 timmar för 5 ppm CO sågs en hämning av neuroapoptos i hjärnan och senare en försämring av inlärningsförmåga, minne och socialt beteende (20). Två ytterligare studier av samma forskargrupp (7 dagar gamla möss



exponerades för 5 ppm CO i 1 timme) stöder resultaten (18, 19). Kriteriegruppen noterar att dessa tre studier utförts av samma forskargrupp och med samma experimentella försöksupställning.

Permanenta förändringar i det centrala hörselsystemet har observerats hos råttungar som exponerats för 12, 25 eller 50 ppm CO dag 8-22 postnatalt (51, 85) och i råttor som exponerats för 50 ppm CO dag 6-22 postnatalt (77). Hos råttungar exponerade för 25 ppm CO prenatalt (dag 5-20) eller pre- (dag 5-20) och postnatalt (dag 5-20) sågs effekter på nervceller i snäckan (54).

Hos barn i Guatemala har effekter på nervsystemets utveckling observerats som signifikant korrelerade med inomhusnivåer av CO i rök från vedeldning (i medeltal 0,6-12,5 ppm CO) under tredje trimestern (men inte med CO under andra trimestern eller spädbarnsperioden). Postnatal exponering för CO var alltså mindre väl korrelerad till effekterna, och med tanke på kinetiken för CO så stärks COs roll för uppkomsten av effekterna jämfört med andra ämnen i rök från vedeldning som nämns i artikeln. Barnen hade försämrade neuropsykologiska prestationsförmågor vid 6-7 års ålder (27). Författarna drar slutsatsen att även om studien inte i sig är konklusiv så antyder den att WHO:s 24-timmars gränsvärde ("Air Quality guideline") på 7 mg/m<sup>3</sup> (6,1 ppm) inte är tillräckligt skyddande. Studien har flera svagheter, t.ex. mättes inte andra potentiellt farliga ämnen i röken från vedeldning. Möjliga förväxlingsfaktorer, inkluderande andra exponeringar (PAH, bly, pesticider), och moderns intelligens mättes inte (27). Dessutom registreras inte korta exponeringstoppar med den använda mätmetoden. Vidare är barn som lever på över 2000 meters höjd redan utsatta för stress pga. den låga syrenivån, en faktor som kan ha påverkat resultaten.

### *Ototoxicitet*

Flera studier har visat att CO-exponering orsakat hörselnedsättning, ofta i kombination med buller. Exponeringsnivåer på 16-35 ppm CO i kombination med buller, har t.ex. orsakat hörselnedsättning hos två personer (41). Flera djurstudier har också visat på en kombinerad effekt av CO och buller på hörseln (41).

### **Slutsatser**

Baserat på djurdata är den kritiska effekten vid CO-exponering effekter på utvecklingen av nervsystemet. Effekter på neuroapoptos, utvecklingen av hjärnan, inlärningsförmåga och minne har visats i möss som exponerats postnatalt (dag 10) för 5 ppm CO i 3 timmar eller (dag 7) för 5 ppm i 1 timme. Permanenta förändringar i hörselsystemet har observerats hos råttungar exponerade postnatalt (dag 8-27) för 12 ppm CO. I en liten observationsstudie sågs effekter på utvecklingen av nervsystemet hos barn vars mödrar exponerats för CO i rök från vedeldning under graviditeten. Jämfört med vuxna anses fostret vara mer känsligt för CO-exponering.

Vid något högre exponeringsnivåer orsakar CO kardiovaskulära effekter, t.ex. har minskad lungventilation observerats hos friska frivilliga försökspersoner vid

maximal ansträngning efter exponering för 75 eller 100 ppm CO, och minskad tid till kärlkrampssymptom och ischemiska ST-sänkningar har setts hos patienter med kranskärlssjukdom i ett arbetsprov vid exponeringsnivåer på 42-202 ppm CO (2% COHb) respektive 143-357 ppm CO (3,9% COHb). I hundar har förändringar i hjärtrytm, hjärtdilatation och fettdegeneration av hjärtmuskeln setts vid exponering för 50 ppm CO.

Exponering för CO i kombination med buller kan leda till hörselnedsättning. Dödsfall har förekommit vid extremt höga korttidsexponeringar för CO.

### Potentiella intressekonflikter

Gunnar Johanson (ledamot) har angivit att han deltagit i framtagandet av Nordiska Expertgruppens kriteriedokument om CO, publicerad 2012.

### References

1. Adams KF, Koch G, Chatterjee B, Goldstein GM, O'Neil JJ, Bromberg PA, Sheps DS. Acute elevation of blood carboxyhemoglobin to 6% impairs exercise performance and aggravates symptoms in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:900-909.
2. Adir Y, Merdler A, Ben Haim S, Front A, Harduf R, Bitterman H. Effects of exposure to low concentrations of carbon monoxide on exercise performance and myocardial perfusion in young healthy men. *Occup Environ Med* 1999;56:535-538.
3. Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, Dahms TE, Gottlieb SO, Hackney JD, Pagano M, Selvester RH, Walden SM, Warren J. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989;321:1426-1432.
4. Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, Dahms TE, Gottlieb SO, Hackney JD, Pagano M, Selvester RH, Walden SM, Warren J. Effects of carbon monoxide on myocardial ischemia. *Environ Health Perspect* 1991;91:89-132.
5. Amitai Y, Zlotogorski Z, Golan-Katzav V, Wexler A, Gross D. Neuropsychological impairment from acute low-level exposure to carbon monoxide. *Arch Neurol* 1998;55:845-848.
6. Anderson EW, Andelman RJ, Strauch JM, Fortuin NJ, Knelson JH. Effect of low-level carbon monoxide exposure on onset and duration of angina pectoris. A study in ten patients with ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 1973;79:46-50.
7. Antonsson AB, Christensson B, Berge J, Sjögren B. Fatal carbon monoxide intoxication after acetylene gas welding of pipes. *Ann Occup Hyg* 2013;57:662-666.
8. Aronow WS, Charter R, Seacat G. Effect of 4% carboxyhemoglobin on human performance in cardiac patients. *Prev Med* 1979;8:562-566.
9. Aronow WS, Stemmer EA, Wood B, Zweig S, Tsao KP, Raggio L. Carbon monoxide and ventricular fibrillation threshold in dogs with acute myocardial injury. *Am Heart J* 1978;95:754-756.
10. Aronow WS, Stemmer EA, Zweig S. Carbon monoxide and ventricular fibrillation threshold in normal dogs. *Arch Environ Health* 1979;34:184-186.
11. ATSDR. *Toxicological profile for carbon monoxide*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia 2012:1-347.
12. Benignus VA. Behavioral effects of carbon monoxide: meta analyses and extrapolations. *J Appl Physiol* 1994;76:1310-1316.

13. Brown SD, Piantadosi CA. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J Clin Invest* 1992;89:666-672.
14. Bruce EN, Bruce MC. A multicompartment model of carboxyhemoglobin and carboxymyoglobin responses to inhalation of carbon monoxide. *J Appl Physiol* 2003;95:1235-1247.
15. Bruce MC, Bruce EN. Analysis of factors that influence rates of carbon monoxide uptake, distribution, and washout from blood and extravascular tissues using a multicompartment model. *J Appl Physiol* 2006;100:1171-1180.
16. Carratu MR, Cagiano R, Desantis S, Labate M, Tattoli M, Trabace L, Cuomo V. Prenatal exposure to low levels of carbon monoxide alters sciatic nerve myelination in rat offspring. *Life Sci* 2000;67:1759-1772.
17. Carratu MR, Renna G, Giustino A, De Salvia MA, Cuomo V. Changes in peripheral nervous system activity produced in rats by prenatal exposure to carbon monoxide. *Arch Toxicol* 1993;67:297-301.
18. Cheng Y, Levy RJ. Subclinical carbon monoxide limits apoptosis in the developing brain after isoflurane exposure. *Anesth Analg* 2014;118:1284-1292.
19. Cheng Y, Mitchell-Flack MJ, Wang A, Levy RJ. Carbon monoxide modulates cytochrome oxidase activity and oxidative stress in the developing murine brain during isoflurane exposure. *Free Radic Biol Med* 2015;86:191-199.
20. Cheng Y, Thomas A, Mardini F, Bianchi SL, Tang JX, Peng J, Wei H, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG, Levy RJ. Neurodevelopmental consequences of sub-clinical carbon monoxide exposure in newborn mice. *PLoS One* 2012;7:e32029. (12 pp)
21. Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand KJ. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology* 2007;28:931-937.
22. Crocker PJ, Walker JS. Pediatric carbon monoxide toxicity. *J Emerg Med* 1985;3:443-448.
23. Davies DM, Smith DJ. Electrocardiographic changes in healthy men during continuous low-level carbon monoxide exposure. *Environ Res* 1980;21:197-206.
24. De Salvia MA, Cagiano R, Carratu MR, Di Giovanni V, Trabace L, Cuomo V. Irreversible impairment of active avoidance behavior in rats prenatally exposed to mild concentrations of carbon monoxide. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;122:66-71.
25. DeBias DA, Banerjee CM, Birkhead NC, Greene CH, Scott SD, Harrer WV. Effects of carbon monoxide inhalation on ventricular fibrillation. *Arch Environ Health* 1976;31:42-46.
26. DeBias DA, Banerjee CM, Birkhead NC, Harrer WV, Kazal LA. Carbon monoxide inhalation effects following myocardial infarction in monkeys. *Arch Environ Health* 1973;27:161-167.
27. Dix-Cooper L, Eskenazi B, Romero C, Balmes J, Smith KR. Neurodevelopmental performance among school age children in rural Guatemala is associated with prenatal and postnatal exposure to carbon monoxide, a marker for exposure to woodsmoke. *Neurotoxicology* 2012;33:246-254.
28. Emhofer W, Lichtenegger K, Haslinger W, Hofbauer H, Schmutzer-Roseneder I, Aigenbauer S, Lienhard M. Ventilation of carbon monoxide from a biomass pellet storage tank--a study of the effects of variation of temperature and cross-ventilation on the efficiency of natural ventilation. *Ann Occup Hyg* 2015;59:79-90.
29. Favory R, Lancel S, Tissier S, Mathieu D, Decoster B, Neviere R. Myocardial dysfunction and potential cardiac hypoxia in rats induced by carbon monoxide inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:320-325.
30. Fechter LD, Annau Z. Toxicity of mild prenatal carbon monoxide exposure. *Science* 1977;197:680-682.
31. Fechter LD, Annau Z. Prenatal carbon monoxide exposure alters behavioral development. *Neurobehav Toxicol* 1980;2:7-11.

32. Gauthier S, Grass H, Lory M, Kramer T, Thali M, Bartsch C. Lethal carbon monoxide poisoning in wood pellet storerooms--two cases and a review of the literature. *Ann Occup Hyg* 2012;56:755-763.
33. Guyatt AR, Holmes MA, Cumming G. Can carbon monoxide be absorbed from the upper respiratory tract in man? *Eur J Respir Dis* 1981;62:383-390.
34. Haab P. The effect of carbon monoxide on respiration. *Experientia* 1990;46:1202-1206.
35. Hampson NB, Dunn SL. Carbon monoxide poisoning from portable electrical generators. *J Emerg Med* 2015;49:125-129.
36. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1095-1101.
37. Hirsch T, Weiland SK, von Mutius E, Safeca AF, Grafe H, Csaplovics E, Duhme H, Keil U, Leupold W. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. *Eur Respir J* 1999;14:669-677.
38. Horvath SM, Raven PB, Dahms TE, Gray DJ. Maximal aerobic capacity at different levels of carboxyhemoglobin. *J Appl Physiol* 1975;38:300-303.
39. Hwang BF, Lee YL, Lin YC, Jaakkola JJ, Guo YL. Traffic related air pollution as a determinant of asthma among Taiwanese school children. *Thorax* 2005;60:467-473.
40. IPCS. Carbon Monoxide. *Environmental Health Criteria 213*. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, 1999:1-464.
41. Johnson A-C, Morata TC. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment*. Arbete och Hälsa 2010;44(4):1-177. Göteborgs Universitet.
42. Kanten WE, Penney DG, Francisco K, Thill JE. Hemodynamic responses to acute carboxyhemoglobinemia in the rat. *Am J Physiol* 1983;244:H320-327.
43. Kizakevich PN, McCartney ML, Hazucha MJ, Sleet LH, Jochem WJ, Hackney AC, Bolick K. Noninvasive ambulatory assessment of cardiac function in healthy men exposed to carbon monoxide during upper and lower body exercise. *Eur J Appl Physiol* 2000;83:7-16.
44. Klasner AE, Smith SR, Thompson MW, Scalzo AJ. Carbon monoxide mass exposure in a pediatric population. *Acad Emerg Med* 1998;5:992-996.
45. Kleinman MT, Davidson DM, Vandagriff RB, Caiozzo VJ, Whittenberger JL. Effects of short-term exposure to carbon monoxide in subjects with coronary artery disease. *Arch Environ Health* 1989;44:361-369.
46. Kwak HM, Yang YH, Lee MS. Cytogenetic effects on mouse fetus of acute and chronic transplacental in vivo exposure to carbon monoxide: induction of micronuclei and sister chromatid exchanges. *Yonsei Med J* 1986;27:205-212.
47. Lai CY, Chou MC, Lin CL, Kao CH. Increased risk of Parkinson disease in patients with carbon monoxide intoxication: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e869. (6 pp)
48. Lee C, Robinson P, Chelladurai J. Reversible sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;66:297-301.
49. Leonhart T. Gengasepoken i Sverige 1939-1945. Kontroversiell förgiftningsepidemi lade grund för yrkesmedicinen. *Läkartidningen* 2005;102:1061-1067.
50. Levy RJ. Carbon monoxide pollution and neurodevelopment: A public health concern. *Neurotoxicol Teratol* 2015;49:31-40.
51. Lopez I, Acuna D, Webber DS, Korsak RA, Edmond J. Mild carbon monoxide exposure diminishes selectively the integrity of the cochlea of the developing rat. *J Neurosci Res* 2003;74:666-675.
52. Lopez IA, Acuna D, Beltran-Parrazal L, Espinosa-Jeffrey A, Edmond J. Oxidative stress and the deleterious consequences to the rat cochlea after prenatal chronic mild exposure to carbon monoxide in air. *Neuroscience* 2008;151:854-867.

53. Lopez IA, Acuna D, Beltran-Parrazal L, Lopez IE, Amarnani A, Cortes M, Edmond J. Evidence for oxidative stress in the developing cerebellum of the rat after chronic mild carbon monoxide exposure (0.0025% in air). *BMC Neurosci* 2009;10:53. (18 pp).
54. Lopez IA, Acuna D, Shahram Y, Mowlds D, Ngan AM, Rungvivatjarus T, Sharma Y, Edmond J. Neuroglobin expression in the cochlea of rat pups exposed to chronic very mild carbon monoxide (25 ppm) in air during and after the prenatal period. *Brain Res* 2010;1327:56-68.
55. Mactutus CF, Fechter LD. Moderate prenatal carbon monoxide exposure produces persistent, and apparently permanent, memory deficits in rats. *Teratology* 1985;31:1-12.
56. Mehrparvar AH, Davari MH, Mollasadeghi A, Vahidi MR, Mostaghaci M, Bahaloo M, Shokouh P. Hearing loss due to carbon monoxide poisoning. *Case Rep Otolaryngol* 2013;2013:940187. (3 pp)
57. Montelius J (red). Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. Diklormetan (Metylenklorid). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden, 34. Arbeta och Hälsa* 2015;49(1):91-118. Göteborgs Universitet.
58. Mullen NA, Li J, Russell ML, Spears M, Less BD, Singer BC. Results of the California Healthy Homes Indoor Air Quality Study of 2011-2013: impact of natural gas appliances on air pollutant concentrations. *Indoor Air* 2016;26:231-245.
59. NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). NIOSH Manual of Analytical Methods, Fourth Edition. Carbon monoxide, method 6640. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/6604.pdf>.
60. Norman CA, Halton DM. Is carbon monoxide a workplace teratogen? A review and evaluation of the literature. *Ann Occup Hyg* 1990;34:335-347.
61. Owens EO. Endogenous carbon monoxide production in disease. *Clin Biochem* 2010;43:1183-1188.
62. Penney DG. Acute carbon monoxide poisoning in an animal model: the effects of altered glucose on morbidity and mortality. *Toxicology* 1993;80:85-101.
63. Penney DG, Baylerian MS, Thill JE, Yedavally S, Fanning CM. Cardiac response of the fetal rat to carbon monoxide exposure. *Am J Physiol* 1983;244:H289-297.
64. Pillion JP. Sensorineural hearing loss following carbon monoxide poisoning. *Case Rep Pediatr* 2012;2012:231230. (3 pp)
65. Preziosi TJ, Lindenberg R, Levy D, Christenson M. An experimental investigation in animals of the functional and morphologic effects of single and repeated exposures to high and low concentrations of carbon monoxide. *Ann N Y Acad Sci* 1970;174:369-384.
66. Prigge E, Hochrainer D. Effects of carbon monoxide inhalation on erythropoiesis and cardiac hypertrophy in fetal rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;42:225-228.
67. Ritz B, Yu F. The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children born in southern California between 1989 and 1993. *Environ Health Perspect* 1999;107:17-25.
68. Ritz B, Yu F, Chapa G, Fruin S. Effect of air pollution on preterm birth among children born in Southern California between 1989 and 1993. *Epidemiology* 2000;11:502-511.
69. Roderique JD, Josef CS, Feldman MJ, Spiess BD. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. *Toxicology* 2015;334:45-58.
70. Rodgers PA, Vreman HJ, Dennery PA, Stevenson DK. Sources of carbon monoxide (CO) in biological systems and applications of CO detection technologies. *Semin Perinatol* 1994;18:2-10.
71. Sari I, Zengin S, Ozer O, Davutoglu V, Yildirim C, Aksoy M. Chronic carbon monoxide exposure increases electrocardiographic P-wave and QT dispersion. *Inhal Toxicol* 2008;20:879-884.

72. Sheps DS, Herbst MC, Hinderliter AL, Adams KF, Ekelund LG, O'Neil JJ, Goldstein GM, Bromberg PA, Dalton JL, Ballenger MN, Davis SM, Koch GG. Production of arrhythmias by elevated carboxyhemoglobin in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1990;113:343-351.
73. Shimazu T, Ikeuchi H, Sugimoto H, Goodwin CW, Mason AD, Jr., Pruitt BA, Jr. Half-life of blood carboxyhemoglobin after short-term and long-term exposure to carbon monoxide. *J Trauma* 2000;49:126-131.
74. Singh J. Early behavioral alterations in mice following prenatal carbon monoxide exposure. *Neurotoxicology* 1986;7:475-481.
75. Sircar K, Clower J, Shin MK, Bailey C, King M, Yip F. Carbon monoxide poisoning deaths in the United States, 1999 to 2012. *Am J Emerg Med* 2015;33:1140-1145.
76. Socialstyrelsen. Förbränningsdrivna ismaskiner. Utredningsunderlag om kolmonoxid och kvävedioxid i ishallar. Socialstyrelsen 2003:1-55.
77. Stockard-Sullivan JE, Korsak RA, Webber DS, Edmond J. Mild carbon monoxide exposure and auditory function in the developing rat. *J Neurosci Res* 2003;74:644-654.
78. Stockmann-Juvala H. Carbon Monoxide. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 147. Carbon monoxide.* Arbeta och Hälsa 2012;46(7):1-78. Göteborgs Universitet.
79. Storm JE, Valdes JJ, Fechter LD. Postnatal alterations in cerebellar GABA content, GABA uptake and morphology following exposure to carbon monoxide early in development. *Dev Neurosci* 1986;8:251-261.
80. Svedberg U, Petrini C, Johanson G. Oxygen depletion and formation of toxic gases following sea transportation of logs and wood chips. *Ann Occup Hyg* 2009;53:779-787.
81. 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.
82. Sykes OT, Walker E. The neurotoxicology of carbon monoxide - Historical perspective and review. *Cortex* 2016;74:440-448.
83. US EPA. *Air quality criteria for carbon monoxide.* California Environmental Protection Agency 2000, EPA 600/P-99/001F. (295 pp)
84. Wang P, Zeng T, Zhang CL, Gao XC, Liu Z, Xie KQ, Chi ZF. Lipid peroxidation was involved in the memory impairment of carbon monoxide-induced delayed neuron damage. *Neurochem Res* 2009;34:1293-1298.
85. Webber DS, Korsak RA, Sininger LK, Sampogna SL, Edmond J. Mild carbon monoxide exposure impairs the developing auditory system of the rat. *J Neurosci Res* 2003;74:655-665.
86. Weiss HR, Cohen JA. Effects of low levels of carbon monoxide on rat brain and muscle tissue PO<sub>2</sub>. *Environ Physiol Biochem* 1974;4:31-39.
87. WHO. *Air Quality Guidelines for Europe*, 2nd ed. World Health Organisation, Regional Office for Europe, Copenhagen 2000. WHO Regional Publications, European Series, No. 91. (288 pp)
88. Wilhelm M, Ritz B. Local variations in CO and particulate air pollution and adverse birth outcomes in Los Angeles County, California, USA. *Environ Health Perspect* 2005;113:1212-1221.
89. Vyskocil A, Truchon G, Leroux T, Lemay F, Gendron M, Gagnon F, Majidi NE, Boudjerida A, Lim S, Emond C, Viau C. A weight of evidence approach for the assessment of the ototoxic potential of industrial chemicals. *Toxicol Ind Health* 2012;28:796-819.
90. Zavorsky GS, Tesler J, Rucker J, Fedorko L, Duffin J, Fisher JA. Rates of carbon monoxide elimination in males and females. *Physiol Rep* 2014;2:e12237. (10 pp)
91. Zhou S, Rosenthal DG, Sherman S, Zelikoff J, Gordon T, Weitzman M. Physical, behavioral, and cognitive effects of prenatal tobacco and postnatal secondhand smoke exposure. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2014;44:219-241.

## Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 35. Arbete och Hälsa 2017;51(4),1-60. Göteborgs Universitet.

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 vid Arbetsmiljöverket under perioden januari 2015 till och med juni 2016.

Nyckelord: Hygieniskt gränsvärde, Kolmonoxid, Riskvärdering, Skärvätske aerosol, Toxikologi, Vetenskapligt underlag.

## Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 35. Arbete och Hälsa 2017;51(4),1-60. University of Gothenburg, Sweden.

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 Swedish Criteria Group for Occupational Standards at the Swedish Work Environment Authority from January, 2015 through June, 2016.

Key Words: Carbon monoxide, Consensus report, Cutting fluid aerosols, Metal working fluid, MWF, Occupational exposure limit (OEL), Risk assessment, Scientific basis, Toxicology.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. XXXV" will be published in Arbete och Hälsa 2017;51(5).

BILAGA

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

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH år:volym(nr)	Nr. i serien av vetenskapliga underlag
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
Alicykliska kolväten, C <sub>5</sub> -C <sub>15</sub>	1984-04-25	1984:43	5
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983:35	4
Alifatiska kolväten, C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub>	1983-06-01	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
Aluminium och aluminiumföreningar	2013-12-04	2015:49(1)	34
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 och antimonföreningar	1999-12-08	2000:21	21
Antrakinon	1987-11-26	1988:31	9
Arsenik, oorganisk	1980-12-09	1982:8	2
reviderat	1984-02-15	1984:43	5
Arsin	1987-10-20	1988:31	9
Asbest	1981-10-21	1982:23	3
Asfaltrök	2010-04-14	2011:45(3)	31
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
Bitumenrök	2010-04-14	2011:45(3)	31
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	1990-09-05	1992:2	12
reviderat	2004-12-08	2005:16	26
Bomullsdamm	1986-02-19	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
1-Butylacetat	1984-06-06	1984:43	5
Butylacetater	1998-02-11	1998:24	19
n-Butylakrylat	2011-09-28	2012:46(6)	32
Butylamin	1982-08-25	1983:35	4
Butylglykol	1982-10-06	1983:35	4
$\gamma$ -Butyrolakton	2004-06-02	2004:16	25
Cyanamid	1998-09-30	1999:25	20
Cyanoakrylater	1997-03-05	1997:24	18
Cyanväte	2001-02-07	2001:19	22
Cykloalkaner, C5-C15	1984-04-25	1984:43	5
Cyklohexanon	1982-03-10	1982:23	3
reviderat	1999-02-24	1999:25	20
Cyklohexanonperoxid	1985-02-13	1985:31	6
Cyklohexylamin	1990-02-07	1991:7	11
Desfluran	1998-05-27	1998:24	19
Diacetonalkohol	1988-12-14	1989:31	10
4,4'-Diaminodifenylmetan (MDA)	1987-06-16	1987:38	8
reviderat	2001-10-03	2002:18	23
4,4'-diamino-3-3'-diklorofenylmetan (MOCA)	2004-02-04	2004:16	25
1,2-Dibrom-3-klorpropan (DBCP)	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
reviderat	2011-02-16	2012:46(6)	32
2-Dietylamoetanol (DEAE)	1995-01-25	1995:18	16
Dietylglykol	1992-09-16	1993:36	14
Dietylglykolbutyleter +acetat	1995-01-25	1995:18	16
Dietylglykoletyleter + acetat	1996-12-11	1997:24	18
Dietylglykolisobutyleter	1995-01-25	1995:18	16
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24	17
Dietylentriamin	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	1995-01-25	1995:18	16
Difenylamin	1995-01-25	1995:18	16

4,4'- Difenylnmetandiisocyanat (MDI)	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22
Diisocyanater	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22
Diisopropylamin	1990-02-07	1991:7	11
Diklorbensener	1998-02-11	1998:24	19
Diklordifluormetan	1982-06-02	1982:23	3
1,2-Dikloretan	1980-02-29	1981:19	1
Diklormetan	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	2014-12-10	2015:49(1)	34
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
Dimetylammin	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 (DMF)	1983-03-23	1983:35	4
reviderat	2014-12-10	2015:49(1)	34
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
Epiklorhydrin	2013-10-02	2013:47(8)	33
Enzymer, industriella	1996-06-05	1996:24	17
Etanolamin	1991-09-05	1992:46	13
reviderat	2012-05-30	2012:46(6)	32
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
reviderat	2011-02-16	2012:46(6)	32
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
Etylenglykoletyleter + acetat	2008-02-06	2009:43(1)	29
Etylenglykolmetyleter + acetat	1999-06-02	1999:25	20
Etylenglykolisopropyleter + acetat	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
Fibrer, naturliga kristallina (utom asbest)	1991-06-12	1992:2	12
Fibrer, oorganiska syntetiska	1981-03-04	1982:8	2
reviderat	1987-12-01	1988:31	9
Fibrer, syntetiska oorganiska och organiska	1990-05-30	1991:7	11
Fluorider	2004-09-15	2005:16	26
Fluorväte	1984-04-25	1984:43	5
reviderat	2004-09-15	2005:16	26
reviderat	2014-09-01	2015:49(1)	34
Formaldehyd	1979-11-20	1981:19	1
reviderat	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	2010-06-09	2011:45(3)	31
Formamid	1989-12-12	1991:7	11
Fosforklorider	1998-09-30	1999:25	20
Fosforoxider	1998-02-11	1998:24	19
Fosforsyra	2009-06-03	2010:44(2)	30
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	1998-09-30	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
Hexaklorethan	1993-09-15	1994:29	15
Hexametylendiisocyanat (HDI)	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
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
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
Isopropanol	1981-12-09	1982:23	3
Isopropylamin	1990-02-07	1991:7	11
Isopropylbensen	1982-06-02	1982:23	3
Isopropylglykol	1994-11-16	1995:18	16
Järndimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	11
Kadmium	1980-01-18	1981:19	1
reviderat	1984-02-15	1984:43	5
reviderat	1992-05-13	1992:46	13
reviderat	2003-02-05	2003:15	24
Kalciumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Kalciumhydroxid	1999-02-24	1999:25	20
Kalciumnitrid	1993-01-27	1993:36	14
Kalciumoxid	1999-02-24	1999:25	20
Kaliumaluminiumfluorid	1997-06-04	1997:24	18
Kaliumcyanid	2001-02-07	2001:19	22
Kaliumdikromat	2000-05-24	2000:21	21
Kaliumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Kaliumhydroxid	2000-03-15	2000:21	21
Kaprolaktam	1989-10-31	1991:7	11
Katekol	1991-09-04	1992:46	13
Klor	1980-12-09	1982:8	2
Klorbensen	1992-09-16	1993:36	14
reviderat	2003-04-02	2003:15	24
o-Klorbensylidenmalononitril	1994-06-01	1994:29	15
Klordifluormetan	1982-06-02	1982:23	3
Klordioxid	1980-12-09	1982:8	2
Klorfenoler	1985-09-04	1986:34	7
Klorkresol	1990-12-12	1992:2	12
Kloropren	1986-04-16	1986:34	7
Kobolt	1982-10-27	1983:35	4
reviderat	2003-10-22	2004:16	25
Koldioxid	2011-06-15	2012:46(6)	32

Kolmonoxid	1981-12-09	1982:23	3
reviderat	2016-06-16	2017;51(4)	35
Koppar	1981-10-21	1982:23	3
Kreosot	1988-10-26	1989:31	10
reviderat	2007-12-05	2009:43(1)	29
Kresol	1998-02-11	1998:24	19
Krom	1979-12-14	1981:19	1
reviderat	1993-05-26	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
reviderat	2012-12-31	2013;47(8)	33
Kvicksilver, oorganiskt	1984-04-25	1984:43	5
Kväveoxider	1985-12-11	1986:34	7
Kväveoxid	1985-12-11	1986:34	7
reviderat	2007-06-13	2008:42(3)	28
Kvävedioxid	1985-12-11	1986:34	7
reviderat	2007-09-12	2008:42(3)	28
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
Litium med föreningar	2003-06-04	2003:15	24
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
Metylacetat	1990-03-28	1991:7	11
Metylamin	1982-08-25	1983:35	4
Metylamylalkohol	1993-03-17	1993:36	14
Metylbromid	1988-04-27	1988:31	9
4,4'-Metylendianilin (MDA)	1987-06-16	1987:38	8
reviderat	2001-10-03	2002:18	23
4,4'-Metylen-di-(2-kloroanilin) (MOCA)	2004-02-04	2004:16	25
Metylenklorid	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	2014-12-10	2015;49(1)	34
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	1992-03-04	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
reviderat	2012-12-05	2013:47(8)	33
Metyl-t-butyleter	1987-11-26	1988:31	9
reviderat	1998-09-30	1999:25	20
$\alpha$ -Metylstyren	2000-11-01	2001:19	22
Mjöldamm	1997-12-10	1998:24	19
Molybden	1982-10-27	1983:35	4
reviderat	2009-02-04	2010:44(2)	30
Monoklorbensen	1992-09-16	1993:36	14
Monoklorättiksyra	1991-02-20	1992:2	12
Monometylhydrazin	1992-03-04	1992:46	13
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
1,5-Naftylendiisocyanat	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
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
reviderat	2008-06-04	2009:43(1)	29
reviderat	2010-09-29	2011:45(3)	31

Oxalsyra	1988-02-24	1988:31	9
Ozon	1987-04-28	1987:38	8
reviderat	2007-02-07	2008:42(3)	28
Pappersdamm	1990-02-07	1991:7	11
Penicilliner	2005-11-23	2006:9	27
Pentaerytritol	1994-11-16	1995:18	16
1,1,1,2,2-Pentafluoretan	1999-02-24	1999:25	20
Pentaklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
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
Propylenglykoldinitrat	1983-05-04	1983:35	4
Propylenglykolmonometyleter + acetat	1986-10-28	1987:38	8
Propylenoxid	1986-06-11	1986:34	7
Pyridin	1992-05-13	1992:46	13
Resorcinol	1991-09-04	1992:46	13
Salpetersyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
Saltsyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
Selen och selenföreningar	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
Skärvätske aerosol	2016-06-16	2017;51(4)	35
Spannmålsdamm	1988-12-14	1989:31	10
reviderat	2009-02-04	2010;44(2)	30
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
reviderat	2009-04-01	2010;44(2)	30
Svaveldioxid	1985-04-25	1985:31	6
Svavelfluorider	1990-03-28	1991:7	11
Svavelsyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
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
Terpentin	1987-02-17	1987:38	8
Tetrabrometan	1990-05-30	1991:7	11
Tetraetyltiuramdisulfid	1989-10-31	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
2,3,4,6-Tetraklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
Tetrametyltiuramdisulfid	1989-10-31	1991:7	11
Tetranitrometan	1989-04-04	1989:31	10
Thiram	1989-10-31	1991:7	11
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
Toluendiisocyanat (TDI)	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
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
2,4,5-Triklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
2,4,6- Triklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
Triklorfluormetan	1982-06-02	1982:23	3
Triklorbensener	1992-09-16	1993:36	14
1,1,2-Triklor-1,2,2-trifluoretan	1982-06-02	1982:23	3
Trimellitsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	11
Trimetylolpropan	1994-11-16	1995:18	16
Trinitrotoluen	1991-04-17	1992:2	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
reviderat	2004-09-15	2005:16	26
reviderat	2014-09-01	2015:49(1)	34
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 maj 2017.