


NR 2010;44(2)

## Vetenskapligt Underlag

View metadata, citation and similar papers at [core.ac.uk](http://core.ac.uk)

brought to you by  CORE

provided by Göteborgs universitets publikationer - e-publicering och e-arkiv

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

ARBETE OCH HÄLSA |  
ISBN 978-91-85971-19-0

VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE  
ISSN 0346-7821



GÖTEBORGS  
UNIVERSITET



ARBETSMILJÖ  
VERKET

## **Arbete och Hälsa**

Skriftserien Arbete och Hälsa ges ut av Arbets- och miljömedicin vid Göteborgs universitet. I serien publiceras vetenskapliga originalarbeten, översiktsartiklar, kriteriedokument, och doktorsavhandlingar. Samtliga publikationer är refereegranskade.

Arbete och Hälsa har en bred målgrupp och ser gärna artiklar inom skilda områden.

Instruktioner och mall för utformning av manus finns att hämta på Arbets- och miljömedicins hemsida <http://www.amm.se/aoh>

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

### **Arbete och Hälsa**

Chefredaktör: Kjell Torén

Redaktion: Maria Albin, Ewa Wigaeus Tornqvist, Marianne Törner, Lotta Dellve, Roger Persson och Kristin Svendsen  
Redaktionsassistent: Cina Holmer,  
Teknisk redaktör: Cina Holmer

© Göteborgs universitet & författare 2010  
Göteborgs universitet, 405 30 Göteborg

ISBN 978-91-85971-19-0

ISSN 0346-7821

<http://www.amm.se/aoh>

Tryckt hos Geson Hylte Tryck, Göteborg

### **Redaktionsråd:**

Tor Aasen, Bergen  
Gunnar Ahlborg, Göteborg  
Kristina Alexanderson, Stockholm  
Berit Bakke, Oslo  
Lars Barregård, Göteborg  
Jens Peter Bonde, Köpenhamn  
Jörgen Eklund, Linköping  
Mats Eklöf, Göteborg  
Mats Hagberg, Göteborg  
Kari Heldal, Oslo  
Kristina Jakobsson, Lund  
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  
Staffan Skerfving, Lund  
Gerd Sällsten, Göteborg  
Allan Toomingas, Stockholm  
Ewa Wikström, Göteborg  
Eva Vingård, Uppsala

# 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 Arblin, Chemical abstracts, Cheminfo, Medline, Nioshtic, RTECS och Toxline. 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 30:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden juli 2008 till och med juni 2009. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 115).

Johan Högberg  
Ordförande

Johan Montelius  
Sekreterare

## Kriteriegruppen sammansättning i juni 2009

Maria Albin		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund
Cecilia Andersson	Observatör	Industriarbetsgivarna
Anders Boman		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Jonas Brisman		Arbets- och miljömedicin, Göteborg
Per Eriksson		Institutionen för Evolutionsbiologi, Uppsala Universitet
Sten Flodström		Kemikalieinspektionen
Lars Erik Folkesson	Observatör	Metallindustriarbetareförbundet
Sten Gellerstedt	Observatör	LO
Per Gustavsson		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Märিত Hammarström	Observatör	Industriarbetsgivarna
Johan Högberg	Ordförande	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Anders Iregren		Arbetsmiljöverket
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjkh, Umeå
Kjell Larsson		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Carola Lidén		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Johan Montelius	Sekreterare	Arbetsmiljöverket
Gun Nise		Institutionen för Folkhälso- vetenskap, 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
Olof Vesterberg		

# Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
Molybden och molybdenföreningar <sup>1</sup>	1
Spannmålsdamm <sup>2</sup>	25
Styren <sup>3</sup>	44
Svavelsyra, saltsyra, salpetersyra och fosforsyra <sup>4</sup>	89
Sammanfattning	114
Summary	114
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	115

---

<sup>1</sup> Utkast av Birgitta Lindell, Arbetsmiljöverket.

<sup>2</sup> Utkast av Henrik Nordman, Arbetshälsoinstitutet, Helsingfors, Finland.  
Översatt från engelska av Anders Iregren och Johan Montelius, Arbetsmiljöverket.

<sup>3</sup> Utkast av Agneta Rannug, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet,  
Anders Iregren, Arbetsmiljöverket och Johan Montelius, Arbetsmiljöverket.

<sup>4</sup> Utkast av Jill Järnberg, Arbetsmiljöverket.



# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Molybden och molybdenföreningar

**2009-02-04**

Litteratursökning har skett i mars 2007 på Arblin, Cheminfo, Cisdoc, HSDB, Hselin, Medline, Mhidas, Nioshtic, Oshline, Rilosh, Riskline och Toxline. Sökningen kompletterades i januari och juli 2008 på Toxline, inklusive Pubmed, och SPIN databasen. Kriteriegruppen har 1983 publicerat ett vetenskapligt underlag om molybden (65).

### Kemisk-fysikaliska data

Ämne/formel	CAS nr	Mol. vikt	Smältp. (°C)	Kokp. (°C)	Löslighet i vatten
Molybden/Mo	7439-98-7	95,95	2629	4612	olösligt
Molybdendisulfid/MoS <sub>2</sub>	1317-33-5	160,08	1185	450 <sup>a</sup> i luft <sup>b</sup>	olösligt
Molybdendioxid/MoO <sub>2</sub>	18868-43-4	127,94	-	-	olösligt
Molybdentrioxid/MoO <sub>3</sub>	1313-27-5	143,95	795	1155 <sup>a</sup>	1,07 g/l (18 °C) <sup>c</sup> 0,49 g/l (28 °C) <sup>c</sup>
Ammoniummolybdat/ (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> MoO <sub>4</sub>	13106-76-8	196,03	- <sup>b</sup>	-	400 g/l (20 °C) varmt vatten <sup>b</sup>
Ammoniumheptamolybdat (ammoniumparamolybdat)/ (NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub>	12027-67-7	1163,79	- <sup>b</sup> tetrahydr. <sup>d</sup> : -H <sub>2</sub> O, 90	- tetrahydr.: 190 <sup>b</sup>	- tetrahydr.: 430 g/l varmt vatten <sup>b</sup>
Natriummolybdat/Na <sub>2</sub> MoO <sub>4</sub>	7631-95-0	205,92	687	-	443 g/l (20 °C)
Natriummolybdat, dihydrat/ Na <sub>2</sub> MoO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	10102-40-6	241,95	-2H <sub>2</sub> O, 100	-	562 g/l (kallt vatten)
Kalciummolybdat/CaMoO <sub>4</sub>	7789-82-4	200,01	965	-	olösligt varmt vatten <sup>b</sup>
Molybdenpentaklorid/MoCl <sub>5</sub>	10241-05-1	273,21	194	268	- <sup>b</sup>
Ammoniumtetratiomolybdat/ (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> MoS <sub>4</sub>	15060-55-6	260,26	-	-	-

<sup>a</sup>sublimerar, <sup>b</sup>sönderfaller, <sup>c</sup>olika uppgifter föreligger, <sup>d</sup>CAS nr: 12054-85-2.  
Data i tabellen från ref. 13, 14, 36, 67.

Molybden är en silvervit metall (kristallin form) eller ett gråsvart pulver. Det föreligger i naturen som mineral och det mest betydelsefulla molybdenmineralet är molybdenglans (molybdenit), dvs. molybdendisulfid. De viktigaste oxidations-talen för molybden i föreningar är +II, +III, +IV och +VI. Molybdenföreningar är vanligen olösliga i vatten eller sönderfaller, men vissa molybdater, som ammonium- och natriummolybdat, är lösliga (14, 28, 36, 67). Molybdenpenta-klorid kan reagera med vatten och fuktig luft (bildar klorvätegas) och har upp-givits som frätande (<http://nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/1311.pdf>). De vanligaste föreningarna i arbetsmiljön är molybdentrioxid och molybdater (65). Totalt användes 932 ton molybdentrioxid i Sverige år 2005. Ämnet förekommer i 44 produkter (SPIN databasen, <http://195.215.251.229/DotNetNuke/default.aspx>).

### Användning, förekomst

Molybdentrioxid används för framställning av molybden. Molybden utnyttjas främst vid produktion av olika typer stål och varmhållfasta legeringar för högtemperatursanvändning. Det förekommer t.ex. inom bil- och flygindustri, vid maskintillverkning, inom elektrisk industri och vid svetsning. Vid produktion av rostfritt stål (1999) har molybdenhalter (totaldamm)  $\leq 2,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  och  $\leq 4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  vid personburen respektive stationär provtagning uppmätts i stålsmältverk (smältning i ljusbågsugn) (27). Molybdenhalter omkring  $100\text{-}300 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (totaldamm) rapporterades i en studie med personburen provtagning under ett arbetsskift (13 provtagningar à 30 minuter, en person) i samband med svetsning av rostfritt stål (50). Vid svetsning med belagda elektroder och gasbågsvetsning i låglegerat och rostfritt stål uppmättes molybdenhalter på  $0,2\text{-}18 \mu\text{g}/\text{m}^3$  i andningszonen (som totaldamm) under 1970-talet (18 mätillfällen) (69, 70, 71). Mycket högre molybdenhalter i luft har dock påvisats i andra sammanhang.  $1,5\text{-}7,9 \text{ mg Mo}/\text{m}^3$  (totaldamm) rapporterades hos en person vid slipning, skärning och upphettning av molybdenmetall vid mätning i andningszonen (70-200 minuter), med en bakgrunds nivå på  $0,7 \text{ mg Mo}/\text{m}^3$  vid stationär provtagning (ca 5 timmar) (61). I en fabrik med framställning av molybdenoxider (ur molybdendisulfid) var molybdenhalten i luft (totaldamm) vid stationär provtagning mellan  $3$  och  $33 \text{ mg}/\text{m}^3$  och 8 timmars tidsvägt medelvärde (8 h-TWA)  $9,5 \text{ mg Mo}/\text{m}^3$ . Halten respirabelt damm vid stationär mätning var  $1\text{-}4,5 \text{ mg Mo}/\text{m}^3$  (75).

Molybden används också inom glasindustri och keramisk industri t.ex. i elektroder, blandare, ugsndelar och pigment och vid emaljeringsarbete. Molybdentrioxid och lösliga molybdater som natriummolybdat och natriummolybdat dihydrat används som korrosionsskyddsmedel. Molybden inklusive föreningar (bl.a. molybdendisulfid, molybdentrioxid, molybdendioxid) är också viktiga som katalysatorer i många industriella processer t.ex. inom olje-/gasindustri. Molybdenoxider och molybdater kan vidare tillsättas plaster som flamskyddsmedel. Natriummolybdat har rapporterats förekomma i avisningsmedel. Andra användningsområden för molybden är vid tillverkning av läder och konstgödsel. Molybdendisulfid har speciell användning som smörjmedel (2, 14, 36, 65, 67; SPIN databasen, <http://195.215.251.229/DotNetNuke/default.aspx>).



Ammoniumtetratiomolybdat har använts för att motverka ackumulation av koppar i kroppen t.ex. vid Wilsons sjukdom. De senaste åren har tetratiomolybdat (ammoniumsaltet och analoger) även föreslagits, och i viss mån prövats, som läkemedel bl.a. för cancersjukdomar och inflammatoriska sjukdomar. Totaldoser (induktionsdoser) omkring 120-240 mg/dag har getts peroralt vid cancerterapi (ammoniumtetratiomolybdat) (10, 12, 37, 67).

Molybden är ett essentiellt ämne (spårämne) för både människa, djur och växter (2, 65). Det ingår i flera enzymer bl.a. sulfitoxidas, som oxiderar sulfid till sulfat och som är nödvändigt för metabolism av svavelinnehållande aminosyror, och xantinoxidas (xantindehydrogenas) som är aktivt vid purinmetabolism och oxiderar hypoxantin och xantin till urinsyra (44, 67, 75). Viktiga molybdenkällor är spannmål, mjölk, mejeriprodukter och grönsaker. Dagligt intag har uppskattats till ca 0,1-0,2 mg och plasmakoncentrationen av molybden är vanligen 0,3-1,1 µg/l, men kan stiga till 2-4 µg/l när intaget via föda är ovanligt högt (0,5-1,5 mg/dag) (67).

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

Molybden och dess föreningar kan tas upp från mag-tarmkanalen. Data över vissa olösliga föreningar, som molybdenedisulfid, indikerar mycket dåligt upptag, medan lösliga molybdenföreningar absorberas mycket bra. Djurdata visar ett upptag på 40-85% för sexvärda föreningar vid engångsadministration (17, 67). Upptaget vid inhalation beror på löslighet och partikelstorlek. Få kvantitativa data föreligger, men försök på marsvin, mus och råttor indikerar att sexvärda molybdenföreningar t.ex. molybdentrioxid absorberas väl vid inhalation (14, 17, 49, 67). I en studie angavs blodkoncentrationen av molybden (medelvärde) till cirka 800, 1800 och 6000 µg/l hos hanråttor och 350, 650 och 2400 µg/l hos honråttor vid inhalations-exponering för 6,7, 20 respektive 67 mg Mo/m<sup>3</sup>, som trioxid. Hos hanmus respektive honmus var molybdenkoncentrationen i blod (medelvärde) vid motsvarande lufthalter omkring 100, 210 och 770 respektive 70, 200 och 520 µg/l (49). Inget märkbart upptag av molybden sågs i en äldre studie på marsvin vid inhalationsexponering för molybden som disulfid (damm) vid exponeringsnivåer omkring 285 mg Mo/m<sup>3</sup> (17). Molybdenhalter upp till 365 µg/l (plasma) rapporterades i en studie hos arbetare exponerade för bl.a. molybdentrioxid, men det är oklart om upptaget skett via lungor eller både via lungor och mag-tarmkanal. Molybdenhalt i luft (8 h-TWA, totaldamm) var 9,5 mg Mo/m<sup>3</sup> (75).

I blodet är molybden bundet som molybdat till röda blodkroppar och plasmaproteiner. Ämnet distribueras snabbt till olika vävnader bl.a. lever, njurar och skelett, medan låga nivåer återfinns i fettväv. Molybden kan också passera placentarriären (14, 67). Få data över metabolism av molybden har påträffats i litteraturen men det är känt att molybden passerar cellmembran som molybdat och i cellen, i en kopparberoende process, bildar en kofaktor ("Moco") som sedan infogas i vissa enzymer, bl.a. xantinoxidas och sulfitoxidas. Oförmåga att bilda denna kofaktor leder till död. Sulfitoxidas aktiveras i samband med att kofaktorn tillförs, medan xantinoxidas kräver ytterligare ett steg (addition av svavel) för

aktivering (44). Biologisk halveringstid av molybden hos människa har uppgivits vara i storleksordningen veckor och utsöndring sker som molybdat, främst i urin (14). Molybden kan även utsöndras via bröstmjök (14). Vid försök på får med intravenös injektion av radioaktivt märkt di-, tri- respektive tetratiomolybdat har indikerats att ämnena undergår stegvis hydrolys och bildning av molybdat och därefter utsöndras, främst i urin (41).

Tetratiomolybdat som ges peroralt tillsammans med föda bildar ett komplex med koppar och födoämnesproteiner i mag-tarmkanalen, varvid upptaget av koppar förhindras i stor utsträckning. Vid intag mellan måltider tas tetratiomolybdat upp i blodet och bildar ett komplex med albumin och fritt koppar i serum, varvid koppar (komplexbundet) blir otillgängligt för cellulärt upptag (56). I ett jämförande försök på råttor med radioaktivt märkt koppar ( $^{64}\text{Cu}$ ) givet peroralt och 12 ppm Mo i födan, som ammoniumtetratiomolybdat eller natriummolybdat, visades att tetratiomolybdat reducerade kopparupptaget i mycket stor utsträckning, medan upptaget inte påverkades av natriummolybdat. Även distributionen av upptaget koppar påverkades av tetratiomolybdat (45).

## **Toxicitet**

### *Humandata*

Ett komplext förhållande mellan molybden, koppar och sulfat råder i kroppen. Vid exponering för molybden kan den normala balansen mellan molybden och koppar rubbas med kopparbrist som följd, speciellt om sulfatintaget är otillräckligt. Serumnivån av det kopparinnehållande enzymet ceruloplasmin kan användas som mått på kroppens kopparstatus. Anemi, neutropeni och osteoporos har uppgivits som huvuddrag vid allvarlig kopparbrist (den första indikationen på klinisk kopparbrist är reducerat antal blodkroppar, främst anemi). Hög urinsyrhalt i serum på grund av ökad aktivitet av enzymet xantinoxidas har vidare rapporterats vid förhöjda nivåer av molybden (10, 14, 53, 56, 65, 67, 75).

Vid användning av tetratiomolybdat som cancerläkemedel (hämning av kärlnybildning) har bl.a. benmargssuppression och biverkningar i form av anemi och/eller leukopeni rapporterats (10, 12, 53). Samma typ av biverkningar (samt leverpåverkan) har setts vid behandling av Wilsons sjukdom med tetratiomolybdat (tabell 1). I en sådan studie noterades också att ingen av patienterna (genomsnittsdoser av ammoniumtetratiomolybdat: 100-300 mg/dag) hade onormala halter av urinsyra i serum (11).

Ett fall av akut förgiftning vid intag av ammoniumheptamolybdat har rapporterats (tabell 1). Den drabbade kvinnan intog ca en halv sked av ämnet utspätt i kaffe. Strax efter fick hon magsmärtor, våldsamma blodiga kräkningar och kraftigt diarré. Vid ankomst till sjukhus påvisades allvarlig gastrit. Efter något/några dygn sågs njurpåverkan (framför allt tubulär) och måttlig anemi. Fullständig normalisering av uppmätta parametrar (njurskada, anemi) påvisades efter 2 månader. Författarna gör bedömningen att blodförlust kan ha bidragit till anemin (6).

Ökad incidens av ett giktliknande tillstånd har rapporterats hos människor boende i ett område i Armenien med höga molybdnivåer i jord och växter. Kalkylerat dagligt intag för befolkningen i detta område var 10-15 mg molybden mot 1-2 mg molybden i ett kontrollområde. Dagligt intag av koppar var också något reducerat hos de mer molybdenexponerade (5-10 mg vs. 10-15 mg). Ökade urinsyranivåer i serum korrelerade med ökade halter molybden och med ökad aktivitet av xantinoxidas. Urinsyranivåerna i serum hos de sjuka (n=17) var i genomsnitt 81 mg/l, jämfört med 53 mg/l hos friska (n=35) boende i området och 38 mg/l hos kontroller från ett annat område (n=5). Medelnivån av koppar i blod var lite (signifikant) minskad hos sjuka individer. Även leverförstoring, störningar i mag-tarmkanalen och njursjukdom rapporterades hos de sjuka, men inga närmare detaljer har uppgivits föreligga (Kovalskii *et al.* 1961, citerad i 14 och 75).

Akut inflammation i en mellanfotsled och måttligt ökat serumurat (564  $\mu\text{mol/l}$ ; 95 mg/l) konstaterades hos en 36-årig industrielektriker med exponering för molybden. Han fick senare smärtor från skuldror, handleder och vrister (ej av reumatiskt ursprung). Serumurat sjönk successivt under 2 år till 482  $\mu\text{mol/l}$  (81 mg/l) och under denna period upphörde också patientens exponering för molybden. Exponering hade tidigare förelegat vid slipning, skärning och upphettning av molybdenmetall. Mätningar (totaldamm) i samband med en rekonstruktion av hans arbetsuppgifter visade nivåer på 1,6-10 mg/m<sup>3</sup> (1,5-7,9 mg Mo/m<sup>3</sup>) i andningszonen (70-200 minuter) och en bakgrunds nivå på 0,9 mg/m<sup>3</sup> (0,7 mg Mo/m<sup>3</sup>) vid stationär provtagning (ca 5 timmar). Tre veckor efter rekonstruktionen upplevde patienten en andra attack av akut artrit i vristen. Serumurat var då 484  $\mu\text{mol/l}$  (81 mg/l) och han fick en definitiv gikt diagnos. Enligt författarna kan ett samband med yrkesmässig molybdenexponering misstänkas, men inte fastställas (61).

I en studie över 25 molybdenexponerade arbetare rapporterade 18 i frågeformulär att de hade upplevt någon typ av hälsoproblem t.ex. ledsmärter, ryggvärk, ospecifika hud- och hårförändringar och diarré (tabell 1). Det uppgavs dock att inga bevis för molybdeninducerad gikt kunde utläsas av svaren, men omsättningen av arbetare var hög. Blodbilden ("complete blood counts") var enligt författarna "normal" och normal lungfunktion i lungfunktionstester sågs hos 20 av 25 arbetare. Resultat från kontrollgruppen (24 studenter) redovisas inte i denna del av studien. Förhöjt värde (sic!) på ceruloplasmin i serum hos arbetare (medelvärde: 50,5 mg/dl vs. 30,5 mg/dl) rapporterades och medelhalterna av urinsyra var 59 mg/l (arbetare) respektive 50 mg/l (kontroller). Molybdenhalten i plasma var mellan 9 och 365  $\mu\text{g/l}$  hos arbetare och upp till 34  $\mu\text{g/l}$  hos kontroller. Ingen direkt korrelation sågs mellan molybden, urinsyra och ceruloplasmin i plasma/serum. I fabriken framställdes molybdenoxider ur molybdenedisulfid (även ammoniumdimolybdat, ammoniumheptamolybdat, natriummolybdat och kalciummolybdat uppgavs förekomma). Molybdenhalt i luft vid stationär provtagning (i totaldamm) var mellan 3 och 33 mg/m<sup>3</sup> och beräknad genomsnittsexponering 9,5 mg Mo/m<sup>3</sup> (8 h-TWA). Halt i respirabelt damm ( $\leq 10 \mu\text{m}$ ) vid stationär mätning var mellan 1 och 4,5 mg Mo/m<sup>3</sup> (huvudsakligen lösliga

molybdenoxider). Daglig kroppsbörda av lösliga molybdenpartiklar beräknades till 10,2 mg molybden, baserat på halten 1,02 mg Mo/m<sup>3</sup> (respirabelt damm) (75). De data som redovisas i studien medger ej bedömning av om eventuella samband mellan molybdenexponering och symptom förelåg hos någon enskild individ, men normala nivåer av urinsyra i serum och normal blodbild talar emot ett sådant samband generellt.

Av 19 arbetare, som exponerats för mellan 1 och 25 mg/m<sup>3</sup> molybdenmetall och molybdentrioxid under 4-7 år, rapporterades 3 lida av symptom som andnings-svårigheter och frekvent hosta. Dammlunga (tidiga stadier) verifierades genom lungröntgen (14). I en sen studie jämfördes 43 arbetare med inhalationsexponering för molybdentrioxid med 23 oexponerade arbetare. Exponeringen uppgavs bestå av fint och ultrafint (diameter <250 nm) damm, men inga lufthalter anges i studien. 33 exponerade uppgav luftvägssymptom (bröstsmärta, andnöd, hosta) som varat under mer än 6 veckor, medan 10 var asymptomatiska. Tydliga tecken på interstitiell lungsjukdom sågs ej vid lungröntgen, men ”diskreta” förändringar noterades hos 29/33 respektive 5/10 exponerade. I kontrollgruppen var lung-röntgen normalt. Lungfunktionstester visade bättre resultat för exponerade än för kontrollgrupp. Cytologisk undersökning av bronkoalveolär lavage (BAL) indikerade möjligen subklinisk alveolit hos exponerade arbetare med luftvägs-symptom (54).

I en stor studie med lapptestning av många metallsalter rapporterades positivt resultat med 2% molybdenpentaklorid hos 6/211 personer och med 2% ammoniummolybdat hos 3/208 personer. En person testade positivt med båda testsubstanserna. 3 av de 8 patienterna arbetade med metall (14). I en studie med 80 frivilliga försökspersoner visade 2 sensibilisering vid lapptestning med 1% molybdenpentaklorid i vatten (20). Allergireaktion sågs vidare hos 1/128 patienter med höftprotes (innehållande metall) vid lapptestning med 1% ammonium-molybdat i vatten och hos 4/131 patienter med stentimplantat (av rostfritt stål) vid lapptestning med 0,5% molybdenpentaklorid i vaselin (35, 68). Vid utvärdering av data sammanställda av tyska dermatologiska kliniker 1992-1999 rapporterades positivt resultat i lapptest med 1% ammoniumheptamolybdat i vatten hos 3/787 patienter. Dessutom noterades 7 tveksamma/irritationsreaktioner (14, 23).

### *Djurdata*

Stora speciesskillnader föreligger när det gäller toxiska effekter av molybden. Ett komplext förhållande föreligger mellan intag av koppar, molybden och sulfat, men idisslare anses vara speciellt känsliga för höga halter molybden i födan, troligen beroende på bildning av tiomolybdat i den sulfidrika miljön i våmmen (14, 36, 65, 75). Molybdenförgiftning kan ge liknande symptom som kopparbrist med t.ex. anemi, diarré, viktnedgång, ledabnormiteter, osteoporos och reproduktionsproblem, samt njurskada (4, 33, 48, 57, 67, 75).

Toxiciteten av olösliga respektive lösliga molybdenföreningar jämfördes i en äldre studie på råttor. Inga dödsfall eller tecken på toxicitet sågs när ≤500 mg Mo/djur/dag gavs som molybdenendisulfid i föda under 44 dagar, medan djuren blev

påtagligt påverkade vid upprepad exponering för höga doser kalciummolybdat, molybdtrioxid och ammoniumheptamolybdat tetrahydrat. Letal dos för 50% av djuren vid upprepad exponering beräknades till ca 100 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (kalciummolybdat), 125 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (molybdtrioxid) och 333 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (ammoniumheptamolybdat tetrahydrat) (17). I en annan råttstudie visades att ekvimolära koncentrationer (0,8 mmol/100 g föda; ca 77 mg Mo/100 g föda) av natriummolybdat, molybdtrioxid och molybdenpentaklorid under 4 veckor gav betydligt försämrad viktökning och ökad aktivitet av alkaliska fosfataser. Detta förelåg i lika hög grad för molybdat och trioxid och i något mindre grad för pentaklorid. Kaliumtetratiomolybdat var betydligt mer toxiskt och alla djur dog efter 4 veckor (73). En studie på marsvin med administration av ammoniummolybdat eller tiomolybdat, främst tetratiomolybdat, i dricksvatten (260 µmol Mo/l; 25 mg Mo/l) före och under dräktighet visade också att tiomolybdat gav mer påtagliga effekter (diarré, dödsfall) än molybdat (25). I en jämförande råttstudie med tillsats av 12 mg Mo/kg föda under 11 dagar noterades betydligt försämrad viktökning och total hämning av ceruloplasminaktiviteten i plasma vid administration av ammoniumtetratiomolybdat, medan inga sådana effekter sågs med natriummolybdat (46).

I en studie med administration av 6 mg Mo/kg föda (ca 0,6 mg Mo/kg kroppsvikt/dag, om man antar födointag 100 g/kg kroppsvikt/dag), som ammoniumtetratiomolybdat, till hanrätta under 5 veckor observerades anemi, diarré, skelettskador, försämrad tillväxt och missfärgning av hår. Skelettskada sågs även hos 1/6 djur som fått 4 mg Mo/kg föda (ca 0,4 mg Mo/kg kroppsvikt/dag). Kopparinnehållet i basfödan var dock ganska lågt (3 mg/kg) i denna studie (46). I en annan studie på rätta sågs försämrad tillväxt vid administration av natriummolybdat dihydrat i föda under flera månader. Detta noterades hos handjur som fått 20 mg molybden/kg föda (ca 2 mg Mo/kg kroppsvikt/dag) och hos hondjur vid 80 mg/kg föda (ca 8 mg Mo/kg kroppsvikt/dag). Anemi sågs ej i någon dosgrupp (båda könen) (29, 74). I en sen studie med sonmatning där 1, 4 eller 12 mg ammoniumtetratiomolybdat/kg kroppsvikt/dag (0,4, 1,5 och 4,5 mg Mo/kg kroppsvikt/dag) gavs till honrätta under ca 1 månad (före och under början av dräktighet) och till hanrätta under 2 månader rapporterades, inga kliniska tecken på toxicitet vid någon dosnivå. Signifikant lägre kroppsvikt och födointag, samt mild anemi, sågs hos hanrätta vid högdosnivån (40). Njureffekter studerades specifikt i en annan studie vid 8 veckors sonmatning med ammoniumheptamolybdat tetrahydrat (40 och 80 mg Mo/kg kroppsvikt/dag) till hanrätta. Försämrad tillväxt med lägre kroppsvikt ( $p < 0,001$ ) och något lägre njurvikt sågs vid högdosnivån. Mätning av olika parametrar för njurfunktion indikerade också mild kronisk njursvikt med försämrad glomerulär filtration och effekter på distala tubuli vid administration av 80 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (8).

I inhalationsstudier med olika molybdenföreningar exponerades marsvin 1 timme/dag, 5 dagar/vecka under 5 veckor (17). Vid exponering för i genomsnitt 286 mg Mo/m<sup>3</sup> som molybdenendisulfidamm rapporterades ökad andningsfrekvens under exponeringen, men inga övriga tecken på toxicitet (1/25 djur dog efter tre

exponeringar). Analysdata visade inget upptag av molybden-disulfid. Exponering för 159 mg Mo/m<sup>3</sup> som neutraliserat kalciummolybdat gav inga kliniska tecken på toxicitet, men 5/24 djur dog under försöket (lunginflammation förekom, men om det var exponeringsrelaterat framgår ej). Förhöjda molybdenhalter förelåg framför allt i lungorna, men även i ben och njurar. Vid exponering för molybden-trioxid-damm motsvarande 205 mg Mo/m<sup>3</sup> var exponeringen mycket irriterande (ögon, näsborrar). Diarré, vikt-förlust, muskelinkoordination och håravfall rapporterades också, liksom förändringar i lever, mjälte och lungor, och hälften av djuren dog. Förhöjda halter molybden i njurar, ben, mjälte och lever påvisades. Små mängder molybden fanns även i lungorna. I försök med molybden-trioxid som rök (53 mg Mo/m<sup>3</sup> och 191 mg Mo/m<sup>3</sup>) dog dock endast ett djur vid den högsta exponerings-nivån och inga övriga tecken på toxicitet noterades. Analysdata visade låga nivåer av molybden i alla undersökta vävnader inklusive lungor (2, 17).

I en modern inhalationsstudie på råtta och mus med exponering för molybden-trioxid i lufthalter mellan 3 och 300 mg/m<sup>3</sup>, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 14 dagar noterades signifikant lägre vikt vid 100 mg/m<sup>3</sup> (endast hanråtta) och 300 mg/m<sup>3</sup> (båda djurslagen, båda könen), men inga kliniska tecken på toxicitet (49). Vid 13 veckors exponering för molybden-trioxiddamm (mus, råtta) i lufthalter mellan 1 och 100 mg/m<sup>3</sup> sågs ingen signifikant påverkan på kroppsvikter eller organvikter, kliniska tecken på toxicitet eller signifikanta exponerings-relaterade skillnader vid histopatologisk, hematologisk eller klinisk-kemisk undersökning. Signifikant ökade kopparhalter i levern rapporterades dock hos mus (hondjur: 30 mg/m<sup>3</sup>; båda könen: 100 mg/m<sup>3</sup>). Vid exponering (råtta, mus) för 10, 30 eller 100 mg molybden-trioxid/m<sup>3</sup> (ca 6,7, 20 respektive 67 mg Mo/m<sup>3</sup>) under 2 år observerades inga typiska symtom på molybdentoxicitet, t.ex. diarré eller anemi eller toxikologiskt signifikanta skillnader avseende bentäthet eller ”krökning” av lårbenet, men vid histopatologisk undersökning påvisades exponeringsrelaterade förändringar i luftvägarna. Hos råtta påvisades ökad incidens av kronisk alveolär inflammation vid de båda högsta exponeringsnivåerna (mycket mild-måttlig; graden och incidensen ökade med dosen). Ökad incidens av hyalindegeneration av respiratoriskt epitel och luktepitel samt skivepitelsmetaplasi av struplocksepitel sågs också vid alla lufthalter; se tabell 2, men förändringarna bedömdes utgöra ospecifika försvarsmekanismer/adaptation. Även hos mus noterades likartade, smärre förändringar i nos och struphuvud (ospecifika eller tecken på för-svar/adaptation), men ej kronisk inflammation i alveolerna (49).

Inga immunotoxiska effekter sågs i möss som exponerats för 1-100 ppm (primärt antikroppssvar) eller 1-25 ppm (fagocytosaktivitet och subpopulationer av lymfocyter i mjälte, lymfknotor och perifert blod) molybdenpentaklorid i födan i 14 dagar. Den kontaktallergena sensibiliseringspotentialen av molybdenpenta-klorid testades också i en modifierad LLNA (Local Lymph Node Assay) (1). Författarna drog slutsatsen av sensibiliseringsförsöket att molybdenpentaklorid är en svag ospecifik kontaktirritant, men den enda slutsatsen som kan dras av detta försök är att under dessa försöksbetingelser har molybdenpentaklorid en svagare sensibiliseringspotetial än det starka experimentella kontaktallergenet oxazolone

(positiv kontroll). I GPMT (Guinea Pig Maximisation Test) bedömdes molybdenpentaklorid vara ett potent kontaktallergen (17 av 20 positiva djur; 3 av 20 i kontrollen), medan natriummolybdat pentahydrat inte var det (7). Natriummolybdat har rapporterats förorsaka primär irritation. En 20%-ig lösning gav rodnad av ögats bindhinna. Kalciummolybdat gav ingen hudirritation och ingen signifikant ögonirritation vid test på kanin. Närmare detaljer om studierna föreligger ej (36).

Antinflammatoriska effekter av tetratiomolybdat har visats i djurmodeller t.ex. i form av skydd mot doxorubicin-inducerad hjärtskada. Stark hämning av inflammatoriska cytokiner (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) och hämning av IL-2, en immunreglerande cytokin har uppgivits. Tetratiomolybdat har även rapporterats kunna skydda mot bleomycininducerad lungfibros och leverskada från t.ex. koltetra-klorid (24).

Vid *in vitro* försök på råttleverceller med nanopartiklar (30 nm, 150 nm) av molybdtrioxid (24 timmar) visades cytotoxicitet, uttryckt som läckage av laktatdehydrogenas och försämrad mitokondriefunktion vid 250  $\mu\text{g/ml}$ , men ej vid  $\leq 100$   $\mu\text{g/ml}$  (gäller båda partikelstorlekarna) (26).

### Mutagenicitet, genotoxicitet

Molybdtrioxid var inte mutagen på *Salmonella typhimurium* TA97, 98, 100, 1535 eller 1537 med eller utan metabolisk aktivering (49, 76). Negativt resultat med molybdtrioxid rapporterades också vid försök på *B. subtilis* i rec-assay *in vitro* (31, 32). Inte heller påvisades ökad incidens SCE eller kromosomabberationer på CHO-celler *in vitro* med eller utan metabolisk aktivering (49). Prövning med molybdtrioxid på SHE-celler *in vitro* i mikrokärntest (250-750  $\mu\text{g/ml}$ ) och i ett celltransformationstest (50-200  $\mu\text{g/ml}$ ) gav dock positivt resultat vid de högre dosnivåerna (19, 34). Matthews *et al.* (42) bedömde molybdtrioxid som inaktivt i celltransformationstest på BALB/c-3T3 celler (2,3-11 mM).

Ammoniumheptamolybdat var mutagen på *E. coli* bakterier (2-10 mM) och svagt genotoxiskt/genotoxiskt på *B. subtilis* (rec-assay) vid prövning *in vitro* (31, 32, 47). I en kortfattat beskriven studie uppgavs dock ammoniumheptamolybdat hexahydrat som ej mutagen i bakterietest (*S. typhimurium*, *E. coli*) (3). I en annan typ av bakterietest (profaginduktion i mikroscreentest), som mäter DNA skada, visades att natriummolybdat var svagt positivt utan metabolisk aktivering (59) och comutagen effekt rapporterades i en *in vitro* studie på *E. coli* bakterier (ökade antalet mutanter inducerade av UV ljus vid koncentrationer  $\geq 100$   $\mu\text{M}$ ) (58). Natriummolybdat var dock ej genotoxiskt i SOS kromotest på *E. coli* bakterier vid testning utan metabolisk aktivering (52). Vidare bedömdes natriummolybdat dihydrat som ej aktivt i ett bakteriellt bioluminescencetest (72). I test på jästsvamp med natriummolybdat (40-150 mM) rapporterades påverkan på celldelning (meios), uttryckt som dosberoende ökning av diploida sporer (63). Mutationer och andra genetiska förändringar (genkonversion) påvisades ej i en annan studie på jästceller vid prövning med natriummolybdat och ammoniummolybdat (62). I test för mikrokärninduktion på humanlymfocyter *in vitro* var både ammonium-

heptamolybdat tetrahydrat (0,1-2 mM) och natriummolybdat monohydrat (0,1-5 mM) positiva (66).

Molybdenpentaklorid rapporterades vara negativt i bakterietester för genotoxicitet *in vitro* (*B. subtilis*, rec-assay; *E. coli* SOS kromotest) (47, 52).

Molybdendisulfid rapporterades vara negativt i rec-assay på *B. subtilis in vitro* (31, 32) och positivt i celltransformationstest (SA7/SHE) *in vitro* (62-1000 µg/ml) (22).

Få *in vivo* studier föreligger. Mutagen effekt på könsceller har studerats i dominant letaltest. Natriummolybdat monohydrat gavs till hanmöss (200 eller 400 mg/kg kroppsvikt/dag, injektion i bukhålan, 2 dagar), som sedan parades med obehandlade honor under en tvåmånadersperiod. Dosberoende ökning av post-implantationsförlust (10,6%, 16,3% vs 6,7% i kontrollgruppen) sågs och effekten var mest märkbar första veckan efter injektionerna (66). I samma studie bedömdes natriummolybdat monohydrat som svagt genotoxiskt i mikrokärntestet på mus efter injektion i bukhålan under två dagar (200, 400 mg/kg kroppsvikt) (66). Molybdentriklorid har påvisats som genotoxiskt vid prövning på bananflugor *in vivo* (10-50 mM peroralt under larvstadiet) (51).

Sammanfattningsvis har molybdenföreningar uppgivits vara svagt mutagena vid höga koncentrationer i några men inte alla bakterietester. En del resultat från tester med mammalieceller *in vitro* är negativa, men positiva resultat vid höga koncentrationer har rapporterats bl.a. från mikrokärntest i hamsterceller och i humana lymfocyter. Svagt positivt resultat sågs även *in vivo* i mikrokärntest och i dominant letal test på mus.

I en engelsk sammanfattning av en äldre rysk studie (5) uppges att signifikant högre frekvens kromosomförändringar ("rearrangements") i perifera lymfocyter sågs vid cytogenetisk undersökning av arbetare exponerade för molybden och molybdenföreningar, jämfört med kontroller. Närmare granskning av den ryska texten ger vid handen att celler från 47 personer exponerade för molybden, molybdenit eller ammoniumparamolybdat eller ammoniumparamolybdat och molybdentrioxid och 23 kontroller analyserades och att avvikelser hos exponerade vanligen var av kromatidtyp (ej numeriska eller strukturella kromosomförändringar). Det uppges att lufthalterna (mättid anges ej) av molybden respektive ammoniumparamolybdat var 1,5-10,2 mg/m<sup>3</sup> respektive 0,9-8,4 mg/m<sup>3</sup>. I det senare fallet vanligen 3,6-6,2 mg/m<sup>3</sup>. Uppmätta lufthalter av molybdentrioxid och molybdenit var <23,5 mg/m<sup>3</sup> respektive <54 mg/m<sup>3</sup>.

## **Carcinogenicitet**

I en sjukhusbaserad fall-kontrollstudie (15) med 478 lungcancerfall och 536 kontroller, intervjuades fall och kontroller om yrke, arbetsuppgifter och självskattad exponering, rökvanor och hobbies. Exponering för 16 olika, visade eller misstänkta, lungcarcinogener klassades med en arbetsuppgift-exponeringsmatris (ja/nej, varaktighet), men inga data över lufthalter eller blodnivåer redovisas i studien. Man fann för dem som enligt denna klassning någon gång varit exponerade för molybden yrkesmässigt en fördubblad risk



för lungcancer (oddskvot 2,1; 95% KI 1,2-3,7) baserat på 52 exponerade fall och 34 exponerade kontroller. Analysen var justerad för rökning, socioekonomi och utbildning. Då fallens anställningstid delades i tertiler såg man vid en jämförelse med de oexponerade den kraftigaste riskökningen i den högsta tertilen (>21 år; oddskvot 3,3; 95% KI 1,3-8,3), för de mellersta och lägsta tertilerna var oddskvoterna måttligt men ej signifikant förhöjda (1,8 respektive 1,6). Det är något anmärkningsvärt att man trots att exponeringsprevalenserna var relativt höga, inte fann någon riskökning förknippad med exponering för etablerade lungcancerogener som asbest (161 exponerade fall/169 exponerade kontroller) eller PAH (235 exponerade fall/233 exponerade kontroller). Det kan bero på att exponeringen varit lågradig, men detta går inte vidare att bedöma eftersom exponeringsintensitet inte klassificerats i studien. Sammanfattningsvis är studien svårbedömd, då deltagarfrekvensen ej rapporteras och effekt ej återfinnes i studien av välkända lungcancerogener, trots att exponeringen varit relativt vanlig. Vidare var andelen som klassats som yrkesmässigt molybdexponerade anmärkningsvärt hög (86 av totalt 1014 som ingick i studien).

I en cancerstudie (49) exponerades F344/N råttor och B6C3F<sub>1</sub> mus för 10, 30 eller 100 mg molybdtrioxid/m<sup>3</sup> (motsvarar 6,7, 20 respektive 67 mg Mo/m<sup>3</sup>), 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 2 år (tabell 2). Incidensen av alveolära/bronkiolära adenom eller carcinom ökade hos hanrättor med en marginellt signifikant positiv trend, men var i samma storleksordning som hos historiska kontroller. Hos hanmus sågs signifikant ökad incidens av alveolära/bronkiolära carcinom vid alla dosnivåer (kontroll: 2/50; 10 mg/m<sup>3</sup>: 16/50; 30 mg/m<sup>3</sup>: 14/49; 100 mg/m<sup>3</sup>: 10/50). Vid de båda lägre dosnivåerna var även incidensen av alveolära/bronkiolära adenom eller carcinom (kombinerat) signifikant ökade (27/50, 21/49 vs. 11/50). Honmus hade signifikant ökade incidenser av alveolära/bronkiolära adenom vid 30 och 100 mg/m<sup>3</sup> (8/49, 9/49 vs. 1/50) och adenom eller carcinom kombinerat vid 100 mg/m<sup>3</sup> (15/49 vs. 3/50). NTP anger att studien gav visst stöd (some evidence) för att anse att molybdtrioxid var carcinogen på hanmus och honmus, medan beläggen för carcinogen aktivitet av ämnet hos hanrättor var tveksamma (equivocal evidence) och inga bevis förelåg för carcinogen aktivitet hos honrättor.

Signifikant ökning av lungadenom rapporterades på mus vid injektioner i bukhålan 3 gånger/vecka av maximalt tolererbar dos av molybdtrioxid i natriumkloridlösning (19 injektioner; totaldos: 4,75 g/kg kroppsvikt) och ämnet bedömdes som svagt carcinogen. Vid lägre totaldoser (0,95 och 2,74 g/kg kroppsvikt) inducerades ej signifikant ökad incidens av lungtumörer (64). Värdet av denna typ av experimentella studier är dock omdiskuterat (65).

Minskad tumörincidens har rapporterats hos försöksdjur som fått olika carcinogena nitrosoföreningar och natriummolybdat i dricksvatten/föda. Den skyddande effekten av molybden anses bl.a. bero på ökad avgiftning genom denitrosering. Viss anticarcinogen effekt på grund av att molybden ökar urinutsöndringen av koppar och sänker kopparnivåerna i serum kan också föreligga (49). Försök med tetratiomolybdat (binder koppar) indikerar dock att det kopparinnehållande enzymet superoxid-dismutas 1 (SOD1) kan hämmas

intracellulärt i endotelceller, med hämmad cellproliferation och hämmad kärlnybildning som följd, innan någon systemisk minskning av kopparnivåerna kan mätas. I tumörceller kan intracellulär hämning av SOD1 ge såväl hämmad cellproliferation som celledöd (30).

Molybden och molybdenföreningar är inte klassificerade avseende carcinogenicitet av IARC (International Agency for Research on Cancer).

## **Reproduktionseffekter**

### *Humanstudier*

I en nyligen publicerad studie (43) undersöktes sambandet mellan halten av olika metaller i blod och spermiekvalitet hos 219 män som tillsammans med sin partner uppsökt infertilitetsklinik. Bland männen fanns både normala och avvikande spermiefynd, eftersom fertilitetsproblemen också kunde bero på partnern. De spermieparametrar som studerades var volym, antal, koncentration, andel rörliga spermier och morfologi. Referensvärden, exempelvis spermiekoncentration 20 miljoner/ml, användes för klassificering (större än/mindre än). Blodprov analyserades med avseende på molybden, arsenik, kadmium, krom, koppar, bly, mangan, kvicksilver, selen, tallium och zink och baserat på blodhalterna gjordes en indelning i minst 3 grupper för varje metall för att undersöka dosberoende samband med studerade parametrar. Detektionsgränsen (LOD) för molybden i blod var 1,0 µg/l, och 30% av proverna hade nivåer >LOD. Personer med molybdenhalter under LOD utgjorde den lågexponerade gruppen (referensgruppen). Personer med detekterbara nivåer av molybden delades in i två lika stora grupper, medelxponerade (70-85 percentilen) och högexponerade (>85 percentilen). Det högsta molybdenblodvärde som uppmättes i studien var 5,4 µg/l. Flera olika statistiska strategier användes och i analyserna togs hänsyn till rökning, ålder och förekomst av andra metaller i blod. Signifikanta eller antydda samband och dosberoende trender mellan ökad molybdenhalt i blod och ökad risk för subnormal spermiekoncentration respektive spermimorfologi rapporterades, medan samband för andra metaller med spermiekvalitet inte var lika konsistenta som för molybden. T.ex. var justerade oddskvoter (molybden) hos medelxponerade respektive högexponerade 1,4 (95% KI 0,5-3,7) och 3,5 (95% KI 1,1-11) för spermiekoncentration, och 0,8 (95% KI 0,3-1,9) respektive 2,6 (95% KI 1,0-7,0) för morfologi. Interaktion mellan molybden och låga blodnivåer av koppar eller zink indikerades också i studien, men med vida konfidensintervall. Författarna sammanfattar dock att fler och större epidemiologiska studier, samt mekanistiska studier, behövs för att bekräfta resultaten och påpekar en del svagheter i studien, t.ex. att bara ett blodprov och ett semenprov togs från varje deltagare och att endast en mindre andel blodprov innehöll detekterbara mängder molybden. De anger vidare att hög regional variabilitet för molybden i blod kan tänkas föreligga hos allmänbefolkning (43). Någon analys av exponeringsförhållandena är inte gjorda, men kostfaktorer diskuteras. Möjligheten att t.ex. kopparbrist eller endogena metabola förändringar skulle kunna förklara

variationen i molybdnivåer diskuteras inte. Relevansen av studien för bedömning av molybden är osäker.

### *Djurstudier*

Vid 13 veckors inhalationsexponering för 10, 30 eller 100 mg molybdtrioxid/m<sup>3</sup> (motsvarar 6,7, 20 respektive 67 mg Mo/m<sup>3</sup>), 6,5 timmar/dag, 5 dagar/vecka, rapporterades ingen signifikant påverkan på antal spermier eller spermierörlighet hos råttor eller mus. Inga klart exponeringsrelaterade förändringar sågs heller vid histopatologisk undersökning av reproduktionsorganen (t.ex. testiklar, bitestiklar, prostata, sädesblåsor, livmoder, äggstockar) vid motsvarande exponering för molybdtrioxid under 2 år. Molybdenkoncentrationen i blod (medelvärde) i 2-årsstudien med molybdtrioxid rapporterades till cirka 220, 800, 1800 och 6000 µg/l hos hanråttor och 60, 350, 650 och 2400 µg/l hos honråttor, vid 0, 6,7, 20 respektive 67 mg Mo/m<sup>3</sup>. Molybdenkoncentrationen i blod hos mus vid motsvarande lufthalter var betydligt lägre (49).

Effekter på fertiliteten hos hanråttor undersöktes i en studie vid sonmatning med 10, 30 eller 50 mg natriummolybdat/kg kroppsvikt (ca 4,7, 14 och 23,3 mg Mo/kg kroppsvikt), 5 dagar/vecka under 60 dagar. Vid dosnivåer  $\geq 14$  mg Mo/kg kroppsvikt observerades bl.a. degenerativa förändringar av testiklar, minskat antal spermier, lägre spermierörlighet och ökad andel onormala spermier. Reducerad fertilitet, ökning av pre- och postimplantationsförluster, minskat antal levande foster och lägre värden på vikt och längd hos foster noterades också (undersökt vid 14 mg Mo/kg kroppsvikt; parning med obehandlade honor) (55). I en äldre studie rapporterades infertilitet hos hanråttor när natriummolybdat dihydrat gavs från avvänjning och flera månader framåt, vid dosnivån 80 mg molybden/kg föda, men ej 20 mg molybden/kg föda (ca 8 respektive 2 mg Mo/kg kroppsvikt/dag, om man antar födoämnesintag 100 g/kg kroppsvikt/dag). Histologisk undersökning av testiklar från infertila djur visade degenerativa förändringar (29, 74).

Vid sonmatning med ammoniumtetratiomolybdat i doser om 1, 4 eller 12 mg/kg kroppsvikt/dag (0,4, 1,5 och 4,5 mg Mo/kg kroppsvikt/dag) till hanråttor under 2 månader var NOEL i studien avseende både systemiska effekter och reproduktionseffekter 1,5 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (signifikant minskning av ceruloplasmin i serum sågs dock vid alla doser). Vid högdosnivån sågs mild anemi, histopatologiska förändringar i testiklar och bitestiklar, lägre antal spermier, betydligt sämre spermierörlighet och <9% morfologiskt normala spermier. Påverkan på reproduktionsfunktionen, uttryckt som dräktiga hondjur, noterades dock inte vid någon dos efter behandling av handjur under 4 veckor (40).

Vid administration av natriummolybdat dihydrat i dricksvatten (5, 10, 50 eller 100 mg Mo/l) till honråttor, från avvänjningen och under 2-3 månader (till dag 21 under dräktigheten), påvisades förlängd östruscykel i dosgrupper som fått  $\geq 10$  mg Mo/l dricksvatten ( $\geq 1,6$  mg Mo/kg kroppsvikt/dag, om man antar en råttvikt på 100 g), men ingen påverkan på fertiliteten. Vid dräktighet efter parning med obehandlade hanar rapporterades ökning av resorptioner och något mindre utvecklade foster (histologisk undersökning) i de grupper som fått  $\geq 10$  mg Mo/l

dricksvatten. Vid nivåer >10 mg Mo/l förelåg även signifikant minskad foster- vikt och mindre foster. Inga signifikanta effekter (östruscykel, embryotoxicitet, fosterutveckling) sågs vid den lägsta dosnivån, 0,9 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (NOAEL). Det uppgavs att födan innehöll adekvata mängder koppar (18, 74). I en tregenerationsstudie på mus med kontinuerlig administration av lösligt molybdat i dricksvatten sågs effekter på reproduktionen (störst påverkan på F<sub>3</sub> generationen) vid samma nivå, 10 mg Mo/l (ca 1,5 mg Mo/kg kroppsvikt/dag, om man antar intag av 150 ml vatten/kg kroppsvikt/dag). I F<sub>3</sub> generationen noterades ökat antal ”dvärgar” (11/123 vs. 0/230 kontroller) och flera par i denna generation miss- lyckades med att fortplanta sig. Ökning av tidiga dödsfall (ungar) påvisades i F<sub>1</sub> (15/238 vs. 0/209 kontroller) och F<sub>3</sub> generationen (34/123 vs. 1/230 kontroller) och i F<sub>2</sub> generationen noterades bl.a. 5 döda kullar (0 i kontrollgruppen) (60, 74).

Hos marsvin som fått ammoniummolybdat i dricksvatten (260 µmol Mo/l; 25 mg Mo/l) före och under dräktighet sågs inga effekter på östruscykeln och 10/12 respektive 21/23 levande födda ungar fanns i molybdat- respektive kontroll- grupperna (4/8 honor i molybdatgruppen blev dräktiga). I samma studie var endast 3/37 ungar levande födda hos marsvin som fått lika mycket molybden (260 µmol Mo/l) som tiomolybdat (främst tetratiomolybdat) före och under dräktighet eller enbart under dräktighet. 130 µmol Mo/l (12,5 mg Mo/l), som tiomolybdat, gav 10/21 respektive 18/19 (administration enbart under dräktighet) levande födda. Dosberoende effekter som t.ex. diarré och dödsfall observerades i tiomolybdat- grupperna (mödrarna), men däremot sågs inga effekter på östruscykeln (25).

Vid sondmatning av ammoniumtetratiomolybdat i doser om 1, 4 eller 12 mg/kg kroppsvikt/dag (0,4, 1,5 och 4,5 mg Mo/kg kroppsvikt/dag) till honråtta under upp till 1 månad (till dag 6 under dräktighet) visades inga kliniska tecken på toxicitet eller signifikanta effekter på studerade parametrar (t.ex. östruscykel, parning, fertilitet, implantationer, resorptioner, antal foster) (40). Samma författare uppgav i ett abstrakt att embryotoxicitet, fostertoxicitet eller teratogenicitet ej förelåg hos råtta vid daglig peroral administration av ämnet, dag 6-17 under dräktighet, vid doser på 2 eller 6 mg/kg kroppsvikt, medan 20 mg/kg kroppsvikt/dag (7,4 mg Mo/kg kroppsvikt/dag) gav ökning av resorberade foster (38). I ett annat abstrakt avrapporterades resultaten från ett kaninförsök med peroral administration av 6, 20 eller 60 mg ammoniumtetratiomolybdat/kg kroppsvikt/dag (2,2, 7,4, 22 mg Mo/kg kroppsvikt/dag), dag 7-20 under dräktighet. Signifikant minskat antal röda blodkroppar (mödrar), ökat antal resorptioner och spontanabort hos 50% av djuren sågs i högdosgruppen (även ett djur i mellandosgruppen fick spontanabort). Dosberoende ökning av en missbildning (”carpal/tarsal flexure”) observerades också (vid 7,4 och 22 mg Mo/kg kroppsvikt/dag) (39).

Får som vid upprepade tillfällen behandlats med ammoniumtetratiomolybdat (1,7 mg/kg kroppsvikt intravenöst eller 3,4 mg/kg kroppsvikt subkutant) efter kopparförgiftning tillfrisknade, men fick endokrina störningar och fertilitets- problem. Molybden var ökat i bl.a. hypofys och binjurar, där patologiska förändringar observerades (hypofysatrofi eller degeneration med uttömning av ACTH, LH och FSH, binjurebarksatrofi). Testikelatrofi (minskad spermatogenes)

och äggstocksdegeneration förelåg också. Författarna anger att tiomolybdat sannolikt binds till koppar i hypofysen/hypotalamus och därmed hämmar aktiviteten av ett kopparberoende enzym som är centralt för bioaktivering av peptidhormoner t.ex. hypofyshormoner, vilket kan leda till patologiska förändringar i reproduktionsorganen och försämrad reproduktionsförmåga (21).

Cytotoxicitet av nanopartiklar (30 nm) av molybdtrioxid har studerats *in vitro* på musspermatogonier (5-100 µg/ml; 48 timmar). Distinkt cellmorfologisk påverkan observerades ej i faskontrastmikroskop, men apoptosförsök indikerade ökad apoptos vid koncentrationer >25 µg/ml. Minskad mitokondriefunktion noterades vid koncentrationer ≥50 µg/ml, medan ökat läckage av laktatdehydrogenas sågs redan vid 5 µg/ml. Ingen signifikant påverkan på cellulär metabol aktivitet (mitokondriefunktion) eller membranfunktion (laktatdehydrogenas-läckage) observerades vid motsvarande försök med lösligt natriummolybdat (9).

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

Tillgängliga humandata tillåter inte någon bedömning av dos-respons- eller dos-effektsamband för molybdenmetall och övriga här behandlade molybdenföreningar vid yrkesmässig exponering. Vid användning av ammoniumtetratiomolybdat som cancerläkemedel (induktionsdoser motsvarande ca 0,6-1,3 mg Mo/kg kroppsvikt/dag) har kopparbristrelaterade biverkningar, främst i form av anemi och/eller leukopeni, rapporterats. Samma typ av biverkningar samt leverpåverkan har setts vid behandling av patienter med Wilsons sjukdom (tabell 1).

Molybdenförgiftning hos djur har rapporterats ge liknande symptom som kopparbrist, t.ex. anemi, diarré, viktnedgång, ledabnormiteter, osteoporos och reproduktionsproblem, samt njurskada (4, 33, 48, 57, 67, 75). Ett komplext förhållande föreligger dock mellan intag av koppar, molybden och sulfat och det är stora skillnader i känslighet mellan arter. Idisslare anses vara speciellt känsliga för höga halter molybden i födan på grund av bildning av tiomolybdat i våmmen (14, 36, 65, 75). Några studier på råttor, mus och marsvin med peroral administration av relativt låga doser av tetratiomolybdat respektive lösligt molybdat sammanfattas nedan. Inhalationsstudier på försöksdjur saknas i stor utsträckning, men befintliga data sammanfattas nedan och i tabell 2.

#### *Tetratiomolybdat - peroralt*

Anemi, diarré, skelettskador, försämrad tillväxt och missfärgning av hår har rapporterats vid administration av ammoniumtetratiomolybdat i föda till hanråttor vid dosnivåer motsvarande omkring 0,4-0,6 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (4-6 mg Mo/kg föda) (46). Kopparinnehållet i födan var dock ganska lågt (3 mg/kg) i denna studie. I en nyare studie var NOEL för systemiska effekter och reproduktionseffekter hos hanråttor ca 1,5 mg Mo/kg kroppsvikt/dag vid sondmatning med ammoniumtetratiomolybdat och LOEL ca 4,5 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (lägre kroppsvikt, mild anemi, effekter på testiklar och spermier). Hos honråttor var NOEL för systemisk toxicitet och reproduktionstoxicitet 4,5 mg Mo/kg kroppsvikt/dag.

vikt/dag (40). LOEL för reproduktionstoxicitet (resorptioner, missbildningar) hos hondjur (råtta, kanin), angivet i två abstrakt, motsvarade 7,4 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (38, 39). En studie på marsvin visade dosberoende påverkan på mödrar och reproduktion vid tillsats av 130 respektive 260  $\mu\text{mol Mo/l}$  (12,5 och 25 mg Mo/l) i dricksvatten, som tiomolybdat (främst tetratiomolybdat) (25).

#### *Lösligt molybdat - peroralt*

Förlängd östruscykel, men ingen påverkan på fertiliteten påvisades vid administration av natriummolybdat dihydrat i dricksvatten till honråtta vid doser motsvarande  $\geq 1,6$  mg Mo/kg kroppsvikt/dag ( $\geq 10$  mg Mo/l). Vid samma nivåer sågs ökning av resorptioner och något mindre utvecklade foster. NOAEL i studien kan anges till 0,9 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (18, 74). Effekter på reproduktionen (tidiga dödsfall, misslyckad fortplantning) observerades också i en studie på mus vid kontinuerlig administration i dricksvatten under tre generationer av ca 1,5 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (10 mg Mo/l) som lösligt molybdat (60, 74). I en annan studie med administration av natriummolybdat dihydrat i föda sågs försämrad tillväxt, hos hanråtta vid doser motsvarande ca 2 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (20 mg Mo/kg föda) och hos honråtta vid ca 8 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (80 mg Mo/kg föda). 8 mg Mo/kg kroppsvikt/dag gav även degenerativa förändringar i testiklarna och infertilitet hos hanråtta (29, 74). I en nyare studie observerades inga signifikanta effekter på testiklar och spermier vid sondmatning med natriummolybdat vid doser motsvarande 4,7 mg Mo/kg kroppsvikt/dag. Sådana effekter och försämrad fertilitet och reproduktion sågs vid ca 14 mg Mo/kg kroppsvikt/dag (55).

#### *Molybdentrioxid - inhalation*

Vid långtidsexponering (inhalation) observerades ökad incidens av lungtumörer hos mus vid lufthalter  $\geq 10$  mg/m<sup>3</sup> ( $\geq 6,7$  mg Mo/m<sup>3</sup>), men dos-respons-samband förelåg ej. Dosberoende, mycket milda till måttliga inflammatoriska förändringar i lungorna sågs hos råtta vid motsvarande exponering för  $\geq 30$  mg/m<sup>3</sup> ( $\geq 20$  mg Mo/m<sup>3</sup>) (49). Inga typiska symptom på molybdentoxicitet (t.ex. anemi, håravfall, diarré) observerades hos mus eller råtta vid lufthalter  $\leq 100$  mg/m<sup>3</sup> ( $\leq 67$  mg Mo/m<sup>3</sup>). Påverkan på kroppsvikt, men inga kliniska tecken på toxicitet, påvisades hos mus och råtta vid korttidsexponering för 300 mg/m<sup>3</sup> (200 mg Mo/m<sup>3</sup>) (49). En gammal studie uppgav dock stark irritation, diarré, viktförlust, muskelinordination, håravfall och dödsfall hos 50% av djuren (marsvin) vid ungefär samma lufthalter (ca 200 mg Mo/m<sup>3</sup>) (17).

#### *Molybdendisulfid - inhalation*

Ökad andningshastighet hos marsvin under exponeringen, men inga övriga tecken på toxicitet, rapporterades i en äldre studie vid korttidsexponering för molybdendisulfid vid en lufthalt på omkring 290 mg Mo/m<sup>3</sup> (17).

## Slutsatser

Data är alltför knapphändiga för att kunna fastställa kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för molybden och här behandlade molybdenföreningar. Vid administration av tetratiomolybdat som läkemedel har biverkningar främst förelegat i form av anemi och/eller leukopeni.

Djurdata indikerar att lösliga molybdenföreningar, inkluderande molybden-trioxid, är mer toxiska än svårlösliga molybdenföreningar. Effekter på reproduktionen har setts i några studier på mus och råtta vid intag av lösligt molybdat i dricksvatten, vid dagliga doser motsvarande omkring 1,5 mg Mo/kg kroppsvikt. I en studie påvisades lungtumörer hos mus vid långtidsexponering för molybden-trioxid, hos handjur redan vid lufthalter på 10 mg/m<sup>3</sup> (6,7 mg Mo/m<sup>3</sup>), och visst stöd kan anses föreligga för att molybden-trioxid ger tumörer hos hanmus och honmus. Beläggen för carcinogen aktivitet av ämnet hos hanråtta var tveksamma och inga bevis förelåg för carcinogen aktivitet hos honråtta.

**Tabell 1.** Observationer på människa i samband med exponering för molybdenföreningar.

Typ av exponering/ämne	Exponering	Beräknad dos Mo/kg kroppsvikt <sup>a</sup>	Observationer	Ref.
Yrkesexponering: molybdenit, molybdenoxider, lösliga molybdat	stationärt: 1-4,5 mg Mo/m <sup>3</sup> , respirabelt damm; 9,5 mg Mo/m <sup>3</sup> , totaldamm (8-h TWA)	0,15 mg Mo/kg kroppsvikt/dag <sup>b</sup>	Normal blodbild, normalt serumurat (diverse symptom med oklar relevans).	75
Som läkemedel (vid cancer): ammonium-tetratiomolybdat	120-240 mg/dag <sup>c</sup> peroralt	0,6-1,3 mg Mo/kg kroppsvikt/dag <sup>c</sup>	Biverkningar <sup>d</sup> : främst anemi och/eller leukopeni.	10, 12
Som läkemedel (vid Wilsons sjukdom <sup>e</sup> ): ammonium-tetratiomolybdat	100-300 mg/dag <sup>f</sup> peroralt	0,5-1,6 mg Mo/kg kroppsvikt/dag <sup>f</sup>	Normalt serumurat; biverkningar: anemi, leukopeni, trombocytopeni, förhöjda värden på ASAT, ALAT och alkaliska fosfataser.	11
Förgiftning: ammoniumheptamolybdat ( <i>fallbeskrivning</i> )	ca ½ sked som pulver, peroralt	60-180 mg Mo/kg kroppsvikt <sup>g</sup>	Magsmärtor, blodiga kräkningar, kraftig diarré, njurpåverkan, anemi.	6

<sup>a</sup> Antar 100% upptag vid peroral administration och vid inhalation samt kroppsvikt 70 kg (om ej annat anges).

<sup>b</sup> Baserat på den av författarna beräknade dagliga kroppsbördan på 10,2 mg Mo/dag (1,02 mg Mo/m<sup>3</sup> som respirabelt damm, 10 m<sup>3</sup>).

<sup>c</sup> Induktionsdoser.

<sup>d</sup> Relativt sällsynt vid ceruloplasmnivåer i serum på 10-15 mg/dl.

<sup>e</sup> Sjukdom som karakteriseras av kopparackumulering i levern, leverskada, hjärnskada och lågt ceruloplasmin i blod (16, 44).

<sup>f</sup> Genomsnittsdoser.

<sup>g</sup> Under förutsättning att densiteten för ammoniumheptamolybdat är samma som för ammoniumheptamolybdat tetrahydrat, 2,5 g/ml (13), en halv sked är 2,5-7,5 ml och kroppsvikten 60 kg.



**Tabell 2.** Samband mellan exponering och effekt vid inhalationsexponering för några oorganiska molybdenföreningar.

Exponering		som Mo (mg/m <sup>3</sup> )	Djurart	Effekt	Ref.
<i>MoO<sub>3</sub></i>					
3 mg/m <sup>3</sup>	6,5 tim/d, 5 d/v, 13 v	2	råtta, mus	Inga signifikanta effekter på kropps-/organvikt eller vid histopatologisk, hematologisk, klinisk-kemisk undersökning, inga kliniska tecken på toxicitet, inga effekter på spermier.	49
10 mg/m <sup>3</sup>	6,5 tim/d, 5 d/v, 13 v	6,7	råtta, mus	Dito.	49
10 mg/m <sup>3</sup> (MMAD* 1,5 µm)	6 tim/d, 5 d/v, 2 år	6,7	råtta	Ökad incidens av mycket milda icke neoplastiska förändringar i luftvägarna (skivepitelmetaplasi av struplocksepitel; hyalindeneration av respiratoriskt nosepitel och luktepitel (hondjur)).	49
10 mg/m <sup>3</sup> (MMAD* 1,3 µm)	6 tim/d, 5 d/v, 2 år	6,7	mus	Ökad incidens av lungtumörer: <i>handjur</i> : alveolära/bronkiolära carcinom (16/50 vs. 2/50), alveolära/bronkiolära adenom/carcinom (27/50 vs. 11/50). Ökad incidens av mycket milda icke neoplastiska förändringar i luftvägarna (skivepitelmetaplasi av struplocksepitel, metaplasi av alveolarepitel).	49
30 mg/m <sup>3</sup>	6,5 tim/d, 5 d/v, 13 v	20	råtta	Inga signifikanta effekter på kropps-/organvikt, vid histopatologisk, hematologisk eller klinisk-kemisk undersökning, inga kliniska tecken på toxicitet, inga effekter på spermier.	49
30 mg/m <sup>3</sup>	6,5 tim/d, 5 d/v, 13 v	20	mus	Signifikant ökade kopparhalter i levern (hondjur); i övrigt inga effekter (se ovan, råtta).	49
30 mg/m <sup>3</sup> (MMAD* 1,6 µm)	6 tim/d, 5 d/v, 2 år	20	råtta	Ökad incidens av mycket milda-måttliga icke neoplastiska förändringar i luftvägarna (hyalindeneration av respiratoriskt nosepitel, skivepitelmetaplasi av struplocksepitel, kronisk alveolär inflammation; hyalindeneration av luktepitel (hondjur)).	49
30 mg/m <sup>3</sup> (MMAD* 1,4 µm)	6 tim/d, 5 d/v, 2 år	20	mus	Ökad incidens av lungtumörer: <i>handjur</i> : alveolära/bronkiolära carcinom (14/49 vs. 2/50), alveolära/bronkiolära adenom/carcinom (21/49 vs. 11/50); <i>hondjur</i> : alveolära/bronkiolära adenom (8/49 vs. 1/50). Ökad incidens av mycket milda icke neoplastiska förändringar i luftvägarna (skivepitelmetaplasi av struplocksepitel, metaplasi av alveolarepitel).	49

**Tabell 2.** Fortsättning.

Exponering		som Mo (mg/m <sup>3</sup> )	Djurart	Effekt	Ref.
som rök	1 tim/d, 5 d/v, 5 v	53	marsvin	Inga tecken på toxicitet.	2, 17
100 mg/m <sup>3</sup>	6,5 tim/d, 5 d/v, 13 v	67	råtta	Inga signifikanta effekter på kropps-/organvikt, vid histopatologisk, hematologisk eller klinisk-kemisk undersökning, inga kliniska tecken på toxicitet.	49
100 mg/m <sup>3</sup>	6,5 tim/d, 5 d/v, 13 v	67	mus	Signifikant ökade kopparhalter i levern; i övrigt inga effekter (se ovan, råtta).	49
100 mg/m <sup>3</sup> (MMAD* 1,7 µm)	6 tim/d, 5 d/v, 2 år	67	råtta	Ökad incidens av lungtumörer: <i>handjur</i> : alveolära/bronkiolära adenom/carcinom (4/50** vs. 0/50). Ökad incidens av milda-måttliga icke neoplastiska förändringar i luftvägarna (hyalindegeneration av respiratoriskt nosepitel, skivepitelmetaplasi av struplocksepitel, kronisk alveolär inflammation; hyalindegeneration av luktepitel (hondjur)).	49
100 mg/m <sup>3</sup> (MMAD* 1,5 µm)	6 tim/d, 5 d/v, 2 år	67	mus	Ökad incidens av lungtumörer: <i>handjur</i> : alveolära/bronkiolära carcinom (10/50 vs. 2/50); <i>hondjur</i> : alveolära/ bronkiolära adenom/carcinom (15/49 vs. 3/50), alveolära/bronkiolära adenom (9/49 vs. 1/50). Ökad incidens av mycket milda-milda icke neoplastiska förändringar i luftvägarna (hyalindegeneration av respiratoriskt nosepitel, hyperplasi av epitel i struphuvud, skivepitelmetaplasi av struplocksepitel, metaplasi av alveolarepitel; hyalindegeneration av luktepitel (hondjur)).	49
som rök	1 tim/d, 5 d/v, 5 v	191	marsvin	Inga tecken på toxicitet, 1 djur dog.	2, 17
	1 tim/d, 5 d/v, 5 v	205	marsvin	Mycket irriterande för ögon och näsborrar, diarré, viktförlust, muskelinkoordination och håravfall; förändringar i lever (vakuolisering, nekrotiska foci), mjälte och lungor (exsudat), 26/51 djur dog.	2, 17
<u>CaMoO<sub>4</sub> neutraliserat</u>					
	1 tim/d, 5 d/v, 5 v	159	marsvin	Inga kliniska tecken på toxicitet, 5/24 djur dog (lunginflammation uppgavs förekomma, oklart om det var exponeringsrelaterat).	2, 17
<u>MoS<sub>2</sub></u>					
	1 tim/d, 5 d/v, 5 v	286	marsvin	Ökad andningshastighet, inga övriga tecken på toxicitet, 1/25 djur dog.	2, 17

\* medelvärde för aerodynamisk partikeldiameter.

\*\* i samma storleksordning som hos historiska kontroller.

## Referenser

1. Abdouh M, Krzystyniak K, Flipo D, Thérien HM, Fournier M. Cytometric profile of molybdenum-induced contact sensitization versus a strong allergen reaction to oxazolone in murine auricular lymph node (ALN) test. *Int J Immunopharmac* 1995;17:545-554.
2. ACGIH. Molybdenum and compounds. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. 7th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2003:6 pp.
3. Arlauskas A, Baker RSU, Bonin AM, Tandon RK, Crisp PT, Ellis J. Mutagenicity of metal ions in bacteria. *Environ Res* 1985;36:379-388.
4. Arrington LR, Davis GK. Molybdenum toxicity in the rabbit. *J Nutr* 1953;51:295-304.
5. Babaian EA, Bagramian SB, Pogolian AS. Effect of some chemical hazards involved in molybdenum production on the chromosome apparatus of experimental animals and of man. *Gig Tr Prof Zabol* 1980;9:33-36. (På ryska, engelsk sammanfattning)
6. Bindi P, Braun F, Rieder D, Gilson B, Nicolas B, Aymard B, Burnel D. Intoxication aigue à l'heptamolybdate d'ammonium: à propos d'un cas. *Rev Méd Interne* 1996;17:701-702. (På franska)
7. Boman A, Wahlberg JE, Hagelthorn G. Sensitizing potential of beryllium, copper and molybdenum compounds studied by the guinea pig maximization method. *Contact Derm* 1979;5:332-333.
8. Bompert G, Pécher C, Prévot D, Girolami JP. Mild renal failure induced by subchronic exposure to molybdenum: urinary kallikrein excretion as a marker of distal tubular effect. *Toxicol Lett* 1990;52:293-300.
9. Braydich-Stolle L, Hussain S, Schlager JJ, Hofmann MC. In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicol Sci* 2005;88:412-419.
10. Brewer GJ, Merajver SD. Cancer therapy with tetrathiomolybdate: Antiangiogenesis by lowering body copper - a review. *Integrative Cancer Therapies* 2002;1:327-337.
11. Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Askari F, Dick RB, Sitterly J, Fink JK. Treatment of Wilson Disease with ammonium tetrathiomolybdate. III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003;60:379-385.
12. Brewer GJ. Anticopper therapy against cancer and diseases of inflammation and fibrosis. *Drug Discovery Today* 2005;10:1103-1109.
13. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 55<sup>th</sup> ed. Weast RC, ed. Cleveland, Ohio: CRC Press, Inc, 1974.
14. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). *Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Occupational Toxicants*, Vol 18. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Molybdenum and its compounds. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2002:199-219.
15. Droste JH, Weyler JJ, van Meerbeeck JP, Vermeire PA, van Sprundel MP. Occupational risk factors of lung cancer: a hospital based case-control study. *Occup Environ Med* 1999;56:322-327.
16. Ellingsen DG, Horn N, Aaseth J. Copper. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT, eds. *Handbook on the toxicology of metals*. 3<sup>rd</sup> ed. Amsterdam: Academic Press, Inc., 2007:529-546.
17. Fairhall LT, Dunn RC, Sharpless NE, Pritchard EA. The toxicity of molybdenum. *Public Health Bulletin* No 293. U.S. Government Printing Office, Washington DC, 1945:5-36.
18. Fungwe TV, Buddingh F, Demick DS, Lox CD, Yang MT, Yang SP. The role of dietary molybdenum on estrous activity, fertility, reproduction and molybdenum and copper enzyme activities of female rats. *Nutr Res* 1990;10:515-524.

19. Gibson DP, Brauninger R, Shaffi HS, Kerckaert GA, LeBoeuf RA, Isfort RJ, Aardema MJ. Induction of micronuclei in Syrian hamster embryo cells: comparison to results in the SHE cell transformation assay for National Toxicology Program test chemicals. *Mutat Res* 1997;392:61-70.
20. Hattori M, Yokota A, Kako M, Katoh K, Abe Y, Kawaguchi T, Gotoh H, Wakita K, Suzuki H, Takeuchi T. Epidemiological survey of metal allergy. *Aichi-Gakuin Dent Sci* 1996;9:15-21.
21. Haywood S, Dincer Z, Jasani B, Loughran MJ. Molybdenum-associated pituitary endocrinopathy in sheep treated with ammonium tetrathiomolybdate. *J Comp Path* 2004;130:21-31.
22. Heidelberger C, Freeman AE, Pienta RJ, Sivak A, Bertram JS, Casto BC, Dunkel VC, Francis MW, Kakunaga T, Little JB, Schechtman LM. Cell transformation by chemical agents - a review and analysis of the literature. *Mutat Res* 1983;114:283-385.
23. Hillen U, Haude M, Erbel R, Goos M. Evaluation of metal allergies in patients with coronary stents. *Contact Derm* 2002;47:353-356.
24. Hou G, Dick R, Zeng C, Brewer GJ. Antitumor and anti-inflammatory effects of tetrathiomolybdate in comparison with tetrathiomolybdate. *Translat Res* 2007;149:260-264.
25. Howell JM, Shunxiang Y, Gawthorne JM. Effect of thiomolybdate and ammonium molybdate in pregnant guinea pigs and their offspring. *Res Vet Sci* 1993;55:224-230.
26. Hussain SM, Hess KL, Gearhart JM, Geiss KT, Schlager JJ. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicol in vitro* 2005;19:975-983.
27. Huvinen M, Uitti J, Oksa P, Palmroos P, Laippala P. Respiratory health effects of long-term exposure to different chromium species in stainless steel production. *Occup Med* 2002;52:203-212.
28. Hägg G. *Allmän och oorganisk kemi*, femte uppl. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1969:652-661.
29. Jeter MA, Davis GK. The effect of dietary molybdenum upon growth, hemoglobin, reproduction and lactation of rats. *J Nutr* 1954;54:215-220.
30. Juarez JC, Betancourt O, Pirie-Shepherd SR, Guan X, Price ML, Shaw DE, Mazar AP, Donate F. Copper binding by tetrathiomolybdate attenuates angiogenesis and tumor cell proliferation through the inhibition of superoxide dismutase 1. *Clin Cancer Res* 2006;12:4974-4982.
31. Kada T, Hirano K, Shirasu Y. Screening of environmental chemical mutagens by the rec-assay system with *Bacillus subtilis*. *Chem Mutagens* 1980;6:149-173.
32. Kanematsu N, Hara M, Kada T. Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 1980;77:109-116.
33. Keen CL, Uriu-Hare JY, Hawk SN, Jankowski MA, Daston GP, Kwik-Urbe CL, Rucker RB. Effect of copper deficiency on prenatal development and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1998;67 Suppl:1003S-1011S.
34. Kerckaert GA, LeBoeuf RA, Isfort RJ. Use of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for determining the carcinogenic potential of heavy metal compounds. *Fundam Appl Toxicol* 1996;34:67-72.
35. Köster R, Vieluf D, Kiehn M, Sommerauer M, Kähler J, Baldus S, Meinertz T. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *The Lancet* 2000;356:1895-1897.
36. Langård S. Chromium, molybdenum, and tungsten. In: Bingham E, Cohns B, Powell CH, eds. *Patty's Toxicology vol 3*. 5<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 2001:75-128.
37. Lowndes SA, Harris AL. The role of copper in tumour angiogenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005;10:299-310.

38. Lyubimov AV, Mercieca MD, Tomaszewski JE, Smith AC, Levine BS. The developmental toxicity of tetrathiomolybdate (TTM, NSC-714598) and protective effects of copper in rats. *Teratology* 2002;65:309.
39. Lyubimov AV, Mercieca MD, Smith AC, Tomaszewski JE, Levine BS. Oral developmental toxicity study of ammonium tetrathiomolybdate (NSC-714598) in rabbits. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003;67:328.
40. Lyubimov AV, Smith JA, Rousselle SD, Mercieca MD, Tomaszewski JE, Smith AC, Levine BS. The effects of tetrathiomolybdate (TTM, NSC-714598) and copper supplementation on fertility and early embryonic development in rats. *Reprod Toxicol* 2004;19:223-233.
41. Mason J, Lamand M, Hynes MJ. <sup>99</sup>Mo metabolism in sheep after the intravenous injection of (<sup>99</sup>Mo) thiomolybdates. *J Inorg Biochem* 1983;19:153-164.
42. Matthews EJ, Spalding JW, Tennant RW. Transformation of BALB/c-3T3 cells: V. Transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in Salmonella and carcinogenicity in rodent bioassays. *Environ Health Persp* 1993;101 Suppl 2:347-482.
43. Meeker JD, Rossano MG, Protas B, Diamond MP, Puscheck E, Daly D, Paneth N, Wirth JJ. Cadmium, lead, and other metals in relation to semen quality: Human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant. *Environ Health Persp* 2008;116:1473-1479.
44. Mendel RR, Bittner F. Cell biology of molybdenum. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:621-635.
45. Mills CF, El-Gallad TT, Bremner I, Wenham G. Copper and molybdenum absorption by rats given ammonium tetrathiomolybdate. *J Inorg Biochem* 1981;14:163-175.
46. Mills CF, El-Gallad TT, Bremner I. Effects of molybdate, sulfide, and tetrathiomolybdate on copper metabolism in rats. *J Inorg Biochem* 1981;14:189-207.
47. Nishioka H. Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res* 1975;31:185-189.
48. Novotny JA, Turnlund JR. Molybdenum intake influences molybdenum kinetics in men. *J Nutr* 2007;137:37-42.
49. NTP. *Toxicology and carcinogenesis studies of molybdenum trioxide (CAS No.1313-27-5) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (inhalation studies)*. NTP Technical Report Series no 462, DHHS (NIH) publication 97-3378. Research Triangle Park, NC; National Toxicology Program, 1997.
50. Nygren O. New approaches for assessment of occupational exposure to metals using on-site measurements. *J Environ Monit* 2002;4:623-627.
51. Ogawa HI, Shibahara T, Iwata H, Okada T, Tsuruta S, Kakimoto K, Sakata K, Kato Y, Ryo H, Itoh T, Fujikawa K. Genotoxic activities in vivo of cobaltous chloride and other metal chlorides as assayed in the Drosophila wing spot test. *Mutat Res* 1994;320:133-140.
52. Olivier P, Marzin D. Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutat Res* 1987;189:263-269.
53. Omoto A, Kawahito Y, Prudovsky I, Tubouchi Y, Kimura M, Ishino H, Wada M, Yoshida M, Kohno M, Yoshimura R, Yoshikawa T, Sano H. Copper chelation with tetrathiomolybdate suppresses adjuvant-induced arthritis and inflammation-associated cachexia in rats. *Arthritis Res Therap* 2005;7:R1174-R1182.
54. Ott HC, Prior C, Herold M, Riha M, Laufer G, Ott G. Respiratory symptoms and bronchoalveolar lavage abnormalities in molybdenum exposed workers. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116 Suppl 1:25-30.
55. Pandey R, Singh SP. Effects of molybdenum on fertility of male rats. *BioMetals* 2002;15:65-72.
56. Pass HI, Brewer GJ, Dick R, Carbone M, Merajver S. A phase II trial of tetrathiomolybdate after surgery for malignant mesothelioma: final results. *Ann Thorac Surg* 2008;86:383-390.
57. Pitt MA. Molybdenum toxicity: interactions between copper, molybdenum and sulphate. *Agents Actions* 1976;6:758-769.

58. Rossman TG, Molina M. The genetic toxicology of metal compounds: II. Enhancement of ultraviolet light-induced mutagenesis in *Escherichia coli* WP2. *Environ Mutagen* 1986;8:263-271.
59. Rossman TG, Molina M, Meyer L, Boone P, Klein CB, Wang Z, Li F, Lin WC, Kinney PL. Performance of 133 compounds in the lambda prophage induction endpoint of the microscreen assay and a comparison with *S. typhimurium* mutagenicity and rodent carcinogenicity assays. *Mutat Res* 1991;260:349-367.
60. Schroeder HA, Mitchener M. Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. *Arch Environ Health* 1971;23:102-106.
61. Seldén AI, Berg NP, Söderbergh A, Bergström BEO. Occupational molybdenum exposure and a gouty electrician. *Occup Med* 2005;55:145-148.
62. Singh I. Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1983;117:149-152.
63. Sora S, Luisa M, Carbone A, Pacciarini M, Magni GE. Disomic and diploid meiotic products induced in *Saccharomyces cerevisiae* by the salts of 27 elements. *Mutagenesis* 1986;1:21-28.
64. Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC, Thompson TL, Terry LS. Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 1976;36:1744-1747.
65. Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. Molybden. *Underlag för hygieniska gränsvärden. 4*. Arbete och Hälsa 1983;35:57-61. Arbetskyddsstyrelsen, Solna.
66. Titenko-Holland N, Shao J, Zhang L, Xi L, Ngo H, Shang N, Smith MT. Studies on the genotoxicity of molybdenum salts in human cells in vitro and in mice in vivo. *Environ Mol Mutagen* 1998;32:251-259.
67. Turnlund JR, Friberg LT. Molybdenum. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT, eds. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3<sup>rd</sup> ed. Amsterdam: Academic Press, Inc., 2007:731-741.
68. Török L, Greczy I, Ocsai H, Czako J. Investigation into the development of allergy to metal in recipients of implanted hip prostheses: a prospective study. *Eur J Dermatol* 1995;5:294-295.
69. Ulfvarson U, Hallne U, Bellander T, Sjögren B, Swensson Å. *Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 5. Svetsning i rostfritt stål med metallbågsvetsning och gasbågsvetsning*. Arbete och Hälsa 1978;8:1-86. Arbetskyddsverket, Stockholm.
70. Ulfvarson U, Hallne U, Bergström B, Hallberg B-O, Lantz S. *Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 6. Bågsvetsning av järnvägsräler vid statens järnvägar. Kartläggning av luftföroreningar*. Arbete och Hälsa 1978;14:1-38. Arbetskyddsverket, Stockholm.
71. Ulfvarson U, Hallne U, Bergström B, Hallberg B-O. *Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 7. Svetsning i verkstäder med metallbågsvetsning och gasbågsvetsning i omålat eller grundmålat stål. Kartläggning av luftföroreningar*. Arbete och Hälsa 1978;19:1-55. Arbetskyddsverket, Stockholm.
72. Ulitzur S, Barak M. Detection of genotoxicity of metallic compounds by the bacterial bioluminescence test. *J Biolumin Chemilumin* 1988;2:95-99.
73. Van Reen R. The specificity of the molybdate-sulfate interrelationship in rats. *J Nutr* 1959;68:243-250.
74. Vyskocil A, Viau C. Assessment of molybdenum toxicity in humans. *J Appl Toxicol* 1999;19:185-192.
75. Walravens PA, Moure-Eraso R, Solomons CC, Chappell WR, Bentley G. Biochemical abnormalities in workers exposed to molybdenum dust. *Arch Environ Health* 1979;34:302-308.
76. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1992;19 Suppl 21:2-141.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Spannmålsdamm

**2009-02-04**

Underlaget uppdaterar tidigare avgivet vetenskapligt underlag från 1989 (46) som i huvudsak baserades på ett kriteriedokument framtaget av NIOSH i USA i samarbete med den Svenska Kriteriegruppen (10). Litteratursökning har gjorts fram till slutet av 2008.

### **Sammansättning av spannmålsdamm**

Spannmålsdamm består till 60-80% av organiskt material och till 20-40% av oorganiskt material. Huvudkomponenterna i spannmålsdamm är fragment av sädeskorn (såsom bitar av kärnan), ogräsfrön och skal. Andra viktiga komponenter inkluderar mikroorganismer (bakterier och mögel), förrådsqualster, insekter och insektsdelar, hår, fjädrar och avföring från gnagare och fåglar, rester av bekämpningsmedel, växtgifter och gödningsmedel, kvarts, m.m. (16). Särskilt inom jordbruket är exponering för mikroorganismer och delar av mikroorganismer, speciellt endotoxiner, vanlig (34, 58). Sammansättningen av spannmål varierar beroende på flera faktorer. Viktiga faktorer inkluderar typen av säd, geografisk plats, årstid och förvaringstemperatur. Flera beståndsdelar av spannmålsdamm, till exempel den mikrobiella sammansättning, är beroende av odlingsförhållanden, årstid, luftfuktighet, temperatur, lagringsförhållanden, m.m. (16).

### **Exponering**

Exponering för spannmålsdamm förekommer inom jordbruket, vid beredning och hantering av djurfoder, och vid malning, transport och lagring av spannmål. I Sverige har totaldammsnivåer på över 50 mg/m<sup>3</sup> uppmätts i mottagningsgropar för spannmål när luckorna varit stängda och fläktarna igång (63). Hos stuveriarbetare som bar personburen mätutrustning, uppmättes vid lossning av spannmål igenomsnitt 5,6 till 9,5 mg/m<sup>3</sup> över ett arbetsskift (mätt som totaldamm) med toppexponeringar på upp till på 66 mg/m<sup>3</sup> (68). Under åren 1993 till 1994 genomförde Arbetskyddsstyrelsen parallella mätningar av totaldamm och inhalerbart damm vid 17 industrier som hanterade spannmål (2), se tabell 1. Mätningar utfördes

**Tabell 1.** Uppmätta halter av totaldamm och inhalerbart damm inom jordbruk, vid djurfoderhantering och vid arbete i kvarnar och spannmålssilos i Sverige 1993-1994, och relationen mellan uppmätta halter totaldamm och inhalerbart damm. Modifierad från ref. (2).

Typ av arbete eller arbetsplats	Totaldamm (mg/m <sup>3</sup> )		Inhalerbart damm (mg/m <sup>3</sup> )		Totaldamm/ Inhalerbart damm (regressions- koefficient)
	Högsta värde	Medelvärde (variationsvidd)	Högsta värde	Medelvärde (variationsvidd)	
Jordbruk	6,6	5,5 <sup>a</sup>	11,6	9,7 <sup>a</sup>	0,84 <sup>g</sup>
Djurfoderhantering	11,7	2,7 (1,6-4,3) <sup>b</sup>	27,9	11,1 (5,5-18,0) <sup>b</sup>	0,34 <sup>h</sup>
Kvarnar	20,6	3,3 (0,5-10,7) <sup>c</sup>	38,2	7,3 (1,2-21,4) <sup>c</sup>	0,57 <sup>h</sup> 0,42 <sup>g</sup> 0,22 <sup>h,i</sup>
Spannmålssilos	5,8	1,9 (0,7-4,8) <sup>d</sup>	21,7	4,9 (0,9-12,8) <sup>f</sup>	0,66 <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Baserat på en 3-timmarsmätning, resten av dagen förekom ingen exponering.

<sup>b</sup> Baserat på 6 heldagsmätningar vid 3 företag.

<sup>c</sup> Baserat på 17 heldagsmätningar vid 6 företag.

<sup>d</sup> Baserat på 6 heldagsmätningar vid 5 företag.

<sup>e</sup> Baserat på 16 heldagsmätningar vid 6 företag.

<sup>f</sup> Baserat på 7 heldagsmätningar vid 6 företag.

<sup>g</sup> Totaldamm mätt med 25 mm kassett.

<sup>h</sup> Totaldamm mätt med 37 mm kassett.

<sup>i</sup> Sopning och sikting.

vid olika arbetsuppgifter inom jordbruk och djurfoderhantering och vid arbete i kvarnar och spannmålssilos. Personburen mätutrustning användes. Totaldamm provtogs enligt den gamla metoden med Millipore-kassett med en filterdiameter på 25 respektive 37 mm, och jämfördes med den nya metoden för provtagning av inhalerbart damm med IOM-provtagare. Inom jordbruk förekom exponering för höga medelhalter inhalerbart spannmålsdamm under korta perioder. Vid tröskning, tippning och torkning uppmättes ett medelvärde på 9,7 mg/m<sup>3</sup> under tre timmar. Vid arbete med djurfoder varierade medelxponeringarna över en arbetsdag mellan 5,5 och 18,0 mg/m<sup>3</sup> (medel 11,1 mg inhalerbart damm/m<sup>3</sup>). Höga halter uppmättes vid underhållsarbeten. Motsvarande exponeringar vid arbete i kvarnar och spannmålssilos var 1,2 till 21,4 (7,3) respektive 0,9-12,8 (4,9) mg/m<sup>3</sup>. I spannmålssilos var dock produktionen låg under den dag då mätningarna utfördes och halterna var troligen högre under dagar med normal produktion. Arbetsuppgifter som utfördes från ett kontrollrum var förknippade med låga exponeringsnivåer. Resultaten sammanfattas i tabell 1. För ytterligare detaljer om exponeringsnivåer vid olika arbetsmoment i de olika arbetsmiljöerna med spannmålsdammsexponering hänvisas till ref. (2). Endotoxinhalter analyserades också i 8 spannmålsdammsprover från 4 kvarnar. Endotoxinnivåerna varierade



mellan 10 och 971 ng/m<sup>3</sup>. Något samband mellan höga dammhalter och höga endotoxinhalter kunde inte fastställas (2).

Arbetskyddsstyrelsens rapport (2) visar att provtagning med IOM-provtagare (inhalerbart damm), som överensstämmer med EU-standard EN 481:1993 och motsvarande svenska standard SS-EN 481, uppmäter signifikant högre dammnivåer än provtagning med Millipore-kassett (totaldamm), och att skillnaden i det flesta fall är linjär. Hur stor skillnaden är, är emellertid beroende av vilken sorts spannmålsdamm man mäter och av Millipore-kassetten diameter. Trettisju-mm-kassetten uppmäter högre nivåer än 25-mm-kassetten. Tabell 1 visar sambanden (regressionskoefficienterna) mellan totaldamm och inhalerbart damm inom jordbruk, vid djurfoderhantering och vid arbete i kvarnar och spannmålssilor. Skillnaderna är viktiga när man jämför äldre mätningar av totaldamm med nyare mätningar av inhalerbart damm.

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

Det finns inga data om upptag av spannmålsdamm eller dess deponering i lungorna.

### **Toxiska effekter**

De huvudsakliga hälsoeffekterna av inhalerat spannmålsdamm är irritations-symptom från luftvägarna, astma, akut och kronisk försämring av lungfunktionen som inte är förorsakad av astma, samt "grain fever" (16, 24, 27, 28). Förutom effekterna av spannmålsdamm, så har endotoxiner föreslagits som orsak till effekterna på andningsvägarna (34, 38, 57, 58). Mekanismerna bakom de akuta och de kroniska effekterna på luftvägarna är i stort sett okända. Både spannmålsdamm och endotoxiner kan inducera inflammatoriska svar, som indikeras av frisättandet av flera interleukiner, kemotaktisk faktor för neutrofila granulocyter, och en ökning av neutrofila granulocyter i kombination med en sänkning av FEV<sub>1</sub> (18, 39, 66). Sänkt pH ("acid stress") har rapporterats vara inblandad i de akuta effekterna på lungfunktion, medan oxidativ stress anses styra en del av de kroniska effekterna (23). "Grain fever" och astma, som är olika åkommor, behandlas i detta underlag under separata rubriker. Vad gäller spannmålsdamm kan studier av "grain fever" (som har god prognos) och astma, inte användas som underlag för ett hygieniskt gränsvärde. Indelningen i underrubriker i avsnittet om toxiska effekter förorsakar en del överlappningar i texten nedan. Dessutom finns det ett fåtal äldre fallrapporter avseende pneumokonios (dammlunga) hos hamnarbetare som hanterat huvudsakligen spannmål (30), allergisk alveolit (hypersensitivitetspneumonit, "farmer's lung" = tröskdammlunga) hos lantbrukare (21, 51) och allvarlig andnöd hos spannmålsarbetare (56).

#### *"Grain fever"*

"Grain fever" är en akut inhalationsrelaterad feber som också har klassats som akut toxisk alveolit (ODTS, "organic dust toxic syndrome") (54). Prevalensen av

”grain fever” har i olika studier varierat mellan 6% och 32% hos de exponerade arbetarna (16, 24, 61). ”Grain fever” karaktäriseras av frossa och feber, ofta tillsammans med huvudvärk, illamående, muskelsmärter, tryckkänsla över bröstet, andnöd, hosta och upphostningar. Vid symptom ses ofta leukocytos med flera omogna vita blodkroppar i perifert blod. Lungröntgenundersökning visar vanligen inga förändringar (26). När sex spannmålsarbetare och sex kontrollpersoner experimentellt utsattes för höga doser spannmålsdamm så fick alla tolv symptom på ”grain fever”. ”Grain fever” anses därför inte inducerad av någon specifik immunologisk mekanism. Man har föreslagit att ”grain fever” orsakas av exponering för endotoxiner (26).

### *Astma*

Det förekommer sensibilisering till olika beståndsdelar i spannmålsdamm. I de flesta fall av astma hos spannmålsarbetare har man dock inte kunnat identifiera den utlösande faktorn. IgE-medierad astma har dock rapporterats förorsakad av sensibilisering för vete (25) och kvalster som *Glycycophagus destructor* (20, 36) och *Lepidoglyphus destructor* (62). Sensibilisering av astmatiker bland spannmålsarbetare var för *Lepidoglyphus destructor* 12% av de undersökta och 4% visade dessutom sensibilisering även till ett annat förrådsqualster, *Acarus siro*. Studier av sensibilisering för spannmålsdamm bland exponerade arbetare har visat induktion av IgE-antikroppar påvisat med pricktest och specifika IgE-antikroppar i serum (50). Prevalensen av allergisk astma hos spannmålsarbetare förefaller vara relativt låg. Spannmålsexponering förorsakar även icke-allergisk astma. Endotoxiner har föreslagits vara orsak till de icke-allergiska astmatiska reaktionerna (3). En studie (14) av astma hos spannmålsarbetare i Vancouver, som inkluderade 669 exponerade och 560 kontorsanställda, visade att prevalensen av pågående astma i de båda grupperna endast var 2,4% respektive 2,7%. Eftersom prevalensen av atopiker endast var 17,3% hos spannmålsarbetarna medan den var 31,3% hos de kontorsanställda, så antog författarna att astmatiker sannolikt väljer bort arbete i spannmålsdamm då sådant arbete helt säkert försvårar en astma vare sig den är yrkesbetingad eller inte. Ytterligare en indikation på selektion är fyndet att pipande andning, se t.ex. Senthilselvan *et al.* (55), Peelen *et al.* (52), är ett av de vanligaste symptomen bland spannmålsarbetare och också signifikant oftare förekommer bland spannmålsexponerade än bland kontroller, medan astma förefaller vara mindre frekvent och inte mer vanligt bland de exponerade än bland de icke exponerade.

### *Akuta och kroniska effekter på andningsvägarna och ögonen*

#### Symptom från ögon och andningsvägarna

Tvärnittsstudier av doPico *et al.* (24, 27, 28) på spannmålsarbetare i Minnesota, USA och av Broder *et al.* (5, 7, 8, 9) and Corey *et al.* (19) i Thunder Bay, Kanada, under 1970- och 1980-talet, har påvisat en hög prevalens av symptom från andningsvägarna bland spannmålsarbetare.

I Minnesotastudien var exponeringsnivåerna mycket höga (medelnivåer 10,3-253 mg/m<sup>3</sup>), med 66% av mätningarna överstigande 15 mg/m<sup>3</sup>. Som en följd av detta var även symptomfrekvenserna höga, och 88,6% av spannmålsarbetarna rapporterade ett eller flera symptom från luftvägarna. Typiska symptom var hosta, upphostningar, pipande andning, andnöd, tryckkänsla över bröstet, nästäppa och ögonirritation (24).

I en senare studie från Minnesota jämfördes spannmålsarbetare med icke exponerade kommunalarbetare (28). Lungfunktionsparametrar (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>25-75</sub>, FEV<sub>50</sub>, diffusionskapacitet) mättes i studien. Symptom från och obstruktion i (försämring av FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>25-75</sub> och FEV<sub>50</sub>) andningsvägarna var vanligare hos de exponerade. Det rapporterades även att sannolikheten att ha symptom från luftvägarna, särskilt kronisk bronkit och pipande andning under arbete, är oberoende av och vanligen större än sannolikheten att få dessa symptom av rökning.

En studie (27) av symptom i relation till exponering hos 283 spannmålsarbetare och 192 kommunalarbetare visade signifikant högre förekomst av hosta (48 vs. 32%), upphostningar (38 vs. 19%), pipande andning (13 vs. 9%), andnöd (12 vs. 6%), nästäppa (38 vs. 26%) och ögonirritation (13 vs. 6%) hos spannmålsarbetarna. Av 209 totaldammsmätningar var 93% lägre än 10 mg/m<sup>3</sup> och 86% lägre än 5 mg/m<sup>3</sup>, med ett medelvärde av 3,3 ± 7,0 mg/m<sup>3</sup>. Vid exponeringsnivåer >5 mg/m<sup>3</sup> var ökningen av prevalenserna för hosta, upphostningar och andnöd klart signifikanta.

Respiratoriska symptom och lungfunktion (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub>) undersöktes 1977 hos 441 spannmålsarbetare och 180 kommunalarbetare i Thunder Bay, Kanada, (5). Tre år senare, 1980, gjordes en uppföljande undersökning (9). I den uppföljande studien deltog 315 spannmålsarbetare och 107 kommunalarbetare. Resten var pensionerade, hade bytt arbete eller dök inte upp till uppföljningsundersökningen. Resultaten jämfördes med de från 1977. Dammexponeringen mättes med en dammavskiljare/cyklon av nylon och en filterkassett som hade en porstorlek på 0,8 µm. Den respirabla fraktionen samlades upp på filtret, medan den icke-respirabla fraktionen samlades i cyklonen (19). År 1977 var exponeringen 0,4-1,6 mg/m<sup>3</sup> för reparablett och 3,6-36,8 mg/m<sup>3</sup> för icke-respirabelt damm. År 1980 hade nivåerna minskat till 0,2-1,4 mg/m<sup>3</sup>, respektive 0,1-2,0 mg/m<sup>3</sup>. Data för arbetarna som deltog i studien 1977 men slutat före studien 1980 jämfördes med data för dem som var kvar och undersöktes igen 1980. De arbetare som hade slutat var signifikant yngre, hade kortare anställningstid, mer ögonirritation, hosta, slem och andfåddhet än de som var kvar på arbetsplatsen. Kommunalarbetarna som hade slutat var också yngre och hade kortare anställningstid än de som fortfarande var anställda, men visade inga skillnader i prevalensen av symptom. År 1980 fann man bara små skillnader mellan de exponerade och kontrollerna. Detta resultat måste dock tolkas försiktigt, eftersom healthy-worker-effekten är så påtaglig (9). I Thunder Bay-studierna mättes exponeringen som den respirabla respektive den icke-respirabla fraktionen av damm. Summan av dessa två fraktioner kan grovt jämföras med inhalerbart

damm, även om den sannolikt är något lägre. Studien visade också på en kraftig selektion bland de arbetare som var utsatta för spannmålsdamm.

År 1978 och 1979 undersöktes 47 nyanställda spannmålsarbetare i samband med anställningen, och de undersöktes åter två och en halv månad senare. Som kontroller undersöktes 21 kommunalarbetare på liknande sätt (8). Data avseende exponeringen presenterades inte. Jämfört med kommunalarbetarna visade spannmålsarbetarna en stark ökning i prevalensen av symptom som hosta, slemproduktion och irritation i ögonen mellan de två undersökningstillfällena. Små men konsistenta minskningar av lungfunktionsparametrar som FVC, TLC och FEV<sub>1</sub> och andra flödes hastigheter påvisades, men endast minskningen av FEV<sub>1</sub> var signifikant. Förändringarna var lika bland rökare och icke-rökare. I en annan studie av arbetare från Thunder Bay som varit friställda i några månader, visades symptomen från luftvägarna vara delvis reversibla, medan symptomen återkom när de återvände till sitt tidigare arbete (6).

En senare studie av symptomprevalenser presenterade en jämförelse mellan förhållanden i spannmålsindustri i Nederländerna och Kanada (52). Den nederländska studien i djurfoderindustrin omfattade 315 arbetare från två djurfodersilor och 12 fabriker för produktion av djurfoder (57), och 78 arbetare från samma fabriker som testades 4 år senare (60). I de nederländska spannmåls-silorna arbetade 438 personer. Exponeringen i de nederländska studierna mättes som inhalerbart damm (57, 60). Den kanadensiska spannmålsindustrin representerades av 339 arbetare anställda vid fem spannmålssilor (35), samt av 67 hamnarbetare (22). I de kanadensiska studierna mättes exponeringen som totaldamm (35). En jämförelse mellan de två provtagningsmetoderna visade att den nederländska gav ungefär dubbelt så höga halter som den kanadensiska. Kumulativ exponering beräknades med användning av exponeringsdata för olika jobb-kategorier. Vid tolkning av de höga prevalenserna av symptom hos de kanadensiska hamnarbetarna, trots låga exponeringsnivåer, måste hänsyn tas till skillnaden i de olika provtagningsmetoderna (Tabell 2). De kanadensiska hamnarbetarna var inte exponerade dagligen, och de utsattes för höga toppar av dammexponering som varierade över arbetsdagen (Tabell 2). Symptomen hos de nederländska arbetarna visade ett dos-responssamband. Det är notabelt att pipande andning (någonsin) var det vanligaste symptomet hos de nederländska djurfoder- och spannmålsarbetarna, liksom hos de kanadensiska hamnarbetarna. Denna jämförande studie visar liknande typer och frekvenser av symptom relaterade till exponering för spannmålsdamm i två olika länder (52).

### Akuta effekter på lungfunktionen

En viss del av spannmålsdammexponerade arbetare visar en försämring av lungfunktionen över skift. Magnituden av denna minskning av FEV<sub>1</sub> varierar mellan olika studier (12, 27). Försämringen har dock varit signifikant större än hos icke exponerade kontrollpersoner (19). Sex män som hanterade korn följdes under

**Tabell 2.** Prevalens av respiratoriska symptom hos nederländska och kanadensiska spannmålsarbetare (52).

Symptom och exponering	Nederländsk djurfoderindustri N = 390 (%) <sup>a</sup>	Nederländska spannmålssilor N = 438 (%) <sup>a</sup>	Kanadensiska spannmålssilor N = 339 (%) <sup>b</sup>	Kanadensiska hamnarbetare N = 67 (%) <sup>c</sup>
Kronisk hosta	8	11	14	15
Kronisk slemproduktion	4	10	19	24
Andfåddhet	5	10	17	6
Pipande andning (någonsin)	15	24	18	30
Pipande andning (frekvent)	5	12	6	9
Aktuell exponering, medelvärde (SD), inhalerbart* eller total**damm, mg/m <sup>3</sup>	7,9 (9,6)*	44,6 (23,7)*	3,5 (2,0)**	2,0 (0,8)**
Kumulativ exponering, medelvärde (SD) totaldamm, mg x år/m <sup>3</sup>	108,5 (127,3)	643,6 (406,9)	157,6 (134,1)	22,3 (26,7)

<sup>a</sup> Smid *et al.* (57), Tielemans *et al.* (60).

<sup>b</sup> Huy *et al.* (35).

<sup>c</sup> Dimich-Ward *et al.* (22).

två dagar då man mätte flöde-volym kurvor varannan timma. Alla sex visade minskningar i lungkapacitet med upp till 800 ml. En liknande minskning av lungkapaciteten sågs hos fem frivilliga manliga försökspersoner som inte tidigare var exponerade för korndamm, efter att de tillbringat två timmar i en silo. Minskningar i lungkapacitet på mellan 200 och 800 ml kunde konstateras, och återhämtningen tog upp till tre dygn (47). I en studie av respiratoriska symptom och lungfunktion på 283 spannmålsarbetare exponerade för  $3,3 \pm 7,0$  mg/m<sup>3</sup>, sågs över skift en signifikant ökning av symptom och försämring av FEV<sub>1</sub>, FVC, Vmax<sub>50</sub> och Vmax<sub>75</sub>, jämfört med en kontrollgrupp på 192 kommunalarbetare (27).

Liknande försämring av FEV<sub>1</sub>, sågs hos tidigare oexponerade individer när de exponerades för höga halter av spannmålsdamm, vilket indikerar att minskningen i lungfunktion inte medieras via någon specifik immunologisk mekanism. Försämringen i FEV<sub>1</sub> var inte relaterad till hudreaktioner vid hudtest med spannmålsantigen (27, 31, 47).

Astmatiker föreföll ha en större försämring i lungfunktionsparametrar över ett skift än icke-astmatiska arbetare. Författarna till studien (33) föreslog att denna effekt kan vara beroende på en ökad reaktivitet i bronkerna. Luftvägsmotståndet

verkar inte vara relaterat till atopi (4). I en annan studie fann man dock inga korrelationer mellan minskning av FEV<sub>1</sub> över skiftet och bronkiell hyperreaktivitet eller eosinofili (32).

Endotoxiner kan vara en möjlig grupp av toxiska substanser i spannmålsdamm som påverkar lungfunktionen. Experimentella provokationstest med majsdamm, innehållande endotoxin, resulterade i samma grad av försämring av lungfunktionen (FEV<sub>1</sub>) som provokation med enbart endotoxin (ekvivalent mängd och koncentration) (17, 37).

Experimentella provokationstest med inhalation av spannmålsdamm har gett infiltration av neutrofila granulocyter i luftvägarna, både hos försöksdjur (39) och människa (66). Frisättning av kemotaktisk faktor för neutrofila granulocyter och IL-1 från makrofager är ytterligare en indikation på en icke-allergisk inflammatorisk reaktion (44, 66). I experimentella studier av mekanismerna bakom rekrytering av neutrofila granulocyter utvärderades förmågan hos extrakt av spannmålsdamm, majs, havre och soyabönor att direkt attrahera humana neutrofila granulocyter i en "blindwell neutrophil chemotaxis assay". Alla extrakten visade sig ha signifikant kemotaktisk aktivitet och i serum orsaka klyvning av komplementproteinerna C3 och properdin faktor B (PFB). Extrakten inducerade också bildning av C5a, en potent kemotaktisk faktor för neutrofila granulocyter, genom komplementaktivering (65).

I ett inhalations-provokationstest med buffrad salin och extrakt av majsdamm undersöktes 15 icke-rökande, icke-astmatiska, icke-atopiska manliga spannmålsarbetare. Jämfört med buffrad salin, gav inhalation av majsdammsextrakt en signifikant ökad luftvägsobstruktion som observerades inom 30 minuters exponering och varade i fem timmar. Extrakt av majsdamm gav upphov till en akut inflammatorisk reaktion, karaktäriserad av högre koncentrationer av neutrofila granulocyter, IL-1, IL-6, IL-8 och TNF-alpha i bronkoalveolärt lavage (BAL). Förändringen av interlukiner var även signifikant korrelerade till försämringen av FEV<sub>1</sub> (18).

Spannmålsarbetare i Port of Vancouver, Canada, undersöktes i en serie av fem studier (11, 12, 13, 31, 59). Relevanta exponeringsdata för denna serie av studier redovisas i Tabell 4. I en av dessa studier (12) såg man inga skillnader i rapporterade symptom från ögon, näsa, och luftvägar mellan 610 spannmålsarbetare och 136 kommunalanställda, trots att FEV<sub>1</sub> och FVC var lägre hos spannmålsarbetarna. I en undergrupp av 33 spannmålsarbetare (11) hade 22 personer både ökade respiratoriska symptom och nedsatt lungfunktion. Elva av dessa visade hyperreaktivitet i ett metakolintest, medan de övriga 11 hade symptom på kronisk bronkit. Alla var negativa i pricktest med spannmålsdamm.

### Kroniska effekter

Enarson *et al.* (31) rapporterade en 6-års prospektiv studie av en kohort bestående av alla spannmålsarbetare anställda vid fyra spannmålssilor i Kanada. Studien genomfördes 1975-1981 (11, 59). För att identifiera de viktigaste faktorerna som påverkade lungfunktion så genomfördes inom kohorten en fall-kontrollstudie på

81 arbetare. Fallen (27 arbetare) definierades som de 10% av arbetarna som visat den största försämringen av FEV<sub>1</sub> under studieperioden, medan kontroller blev de 54 arbetarna med den minsta försämringen. Varje fall matchades med två kontroller med avseende på ålder och rökvanor. Bland fallen var försämringen av FEV<sub>1</sub> i medeltal större än 100 ml/år. Det fanns en signifikant korrelation mellan risken att klassas som ett fall och medelvärdet på dammexponering i arbetet. Således var risken för att ha en minskning av FEV<sub>1</sub> större än 100 ml/år korrelerad till en exponering som i medeltal var större än 5 mg/m<sup>3</sup>. Risken korrelerade inte till vare sig atopi, astma eller förekomst av symptom från luftvägarna (31).

En annan studie (29) undersökte om kronisk bronkit och påverkan på lungfunktion var vanligare bland icke-rökande (aldrig rökt) spannmålsiloarbetare (N=90) än bland icke-rökande (aldrig rökt) oexponerade kontrollpersoner (N=90). Lungfunktion bestämdes med spirometri och flöde-volym kurvor. Prevalensen av kronisk bronkit, definierad som daglig produktion av slem under minst 3 månader/år i minst två år, var högre hos de exponerade (23,1%) än hos icke-rökande kontroller (3%) (p<0,01). Även obstruktion av luftflödet (maximalt mittexpiratoriskt flöde och maximalt expiratoriskt flöde vid 50% av vitalkapaciteten) var signifikant vanligare hos exponerade icke-rökare än hos kontroller. Inga exponeringsdata redovisades.

Den ursprungliga hälsoundersökningen, som genomfördes i Thunder Bay, Saskatchewan, Kanada 1977, och rapporterades av Broder *et al.* (5), jämförde 441 spannmålsarbetare med en kontrollgrupp bestående av 179 kommunalanställda. I en senare studie av Corey *et al.* (19) undersöktes lungkapacitet. Symptomskattningar insamlades med hjälp av frågeformulär. Spirometri (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>25</sub>, TLC, RV) genomfördes dagligen under en arbetsvecka på en undergrupp om 47 spannmålsarbetare och 15 kontroller (19). De genomsnittliga nivåerna av icke-inhalebar damm var 5,7 ±10,9 mg/m<sup>3</sup> och av inhalebar damm 0,9 ±0,7 mg/m<sup>3</sup>. Frekvenserna av hosta och av positiva hudreaktioner vid hudtest med spannmålsdamm var högre bland de spannmålsarbetare än bland kontrollerna. FEV<sub>1</sub>, FVC och FEV<sub>1</sub>/FVC försämrades från måndag till onsdag, och försämringen var bestående till fredag. Femtio procent av arbetarna hade en daglig reduktion om minst 923 ml/sekund av FEF<sub>50</sub> och 310 ml/sekund av FEF<sub>25</sub> för varje ökning med 1 mg/m<sup>3</sup> av respirabelt damm. Både FEV<sub>1</sub> och FVC minskade också signifikant mer bland spannmålsarbetarna, både över arbetsdagen och över arbetsveckan (19).

I studierna från Port of Vancouver (35) testades arbetare i spannmålsilovart tredje år från 1975 till 1988. Dammexponeringen undersöktes med personburen mätutrustning för totaldamm mellan åren 1974 och 1989. Totalt har 781 prover av totaldamm analyserats under de 16 åren, representerande 20 yrkeskategorier. Arbetare inkluderade i studien av Huy *et al.* (35) testades vid den femte uppföljningen år 1988, då man även registrerade en detaljerad individuell exponeringshistoria. Kompletta testresultat var tillgängliga för 498 spannmålsarbetare och 55 kommunalanställda som användes som kontrollgrupp. Longitudinella analyser genomfördes för 385 spannmålsarbetare och 52 kontrollpersoner, för vilka data

var tillgängliga från minst en tidigare undersökning. Symptom från andningsvägarna som efterfrågades i frågeformuläret var kronisk hosta, kronisk slemproduktion, pipande andning och andnöd. De spirometriska parametrarna omfattade FEV<sub>1</sub>, FVC, och MMEF. Baserat på exponeringsdata skapades fyra exponeringskategorier avseende spannmålsdamm: oexponerade, <4, 4-9, och >9 mg/m<sup>3</sup> (totaldamm). En uppskattning av kumulativ exponering beräknades för varje arbetare. Det fanns inga skillnader mellan de olika grupperna avseende rapporterad användning av andningsmask, förekomst av exponeringstopp, eller tid sedan senaste exponeringstopp. Exponeringsnivåerna hade minskat över åren från 1974, då de varierade mellan 1,4 och 97,8 mg/m<sup>3</sup>, till 1989, då de varierade mellan 0,1 och 79,6 mg/m<sup>3</sup>.

Huy *et al.* (35) rapporterade att slemproduktion var signifikant vanligare i alla exponerade grupper, alltså även i den lägst exponerade gruppen (<4 mg/m<sup>3</sup>), jämfört med kontrollgruppen. De medel- och högexponerade grupperna hade dessutom högre förekomst av andnöd än kontrollgruppen. Denna studie demonstrerade ett tydligt dos-respons samband för alla studerade symptom från andningsvägarna. Ökningen av symptom var mer uttalad hos icke-rökare och tidigare rökare än hos rökare.

Ett tydligt dos-respons samband mellan exponeringskategorier och lungfunktionsparametrar sågs också i studien av Huy *et al.* (35). I tvärsnittsanalysen av deltagarna från undersökningen 1988 var FEV<sub>1</sub> och FVC lägst i den högst exponerade gruppen. I gruppen med medelhög exponering (4-9 mg/m<sup>3</sup>) sågs en signifikant försämring i FEV<sub>1</sub>, och lägre nivåer av FVC och MMEF jämfört med den lågexponerade gruppen (< 4 mg/m<sup>3</sup>), liksom i jämförelse med kontrollerna. FVC var signifikant lägre (p<0,05) i den lågexponerade gruppen (< 4 mg/m<sup>3</sup>) jämfört med kontroller (5,04 l respektive 5,26 l) och ännu lägre i gruppen med medelhög exponering, 4,88 l (p<0,01). Även i den longitudinella jämförelsen såg man en större minskning i FVC än bland kontroller. Detsamma gäller för minskningen av FEV<sub>1</sub> och MMEF i den medelhögt exponerade gruppen. Emellertid så minskade lungkapaciteten i den lågexponerade gruppen långsammare än bland kontrollerna. Författarna har kommenterat att detta faktum kan bero på selektion bort från den exponerade gruppen av arbetare vars lungkapacitet snabbt minskar (35).

Eftersom resultaten avseende lungfunktion kan vara påverkade av de höga exponeringsnivåerna före 1978, så gjordes ytterligare jämförelser mellan arbetarna i de låg- och medelxponerade grupperna, där endast arbetare anställda efter 1978 togs med. Exponeringsnivåerna var då <10 mg/m<sup>3</sup>. Dessa analyser genomfördes med multipel regressionsanalys, och resultaten var identiska med dem baserade på hela den exponerade gruppen, dvs. lägre lungfunktionsvärden i tvärsnittstudien och snabbare försämring longitudinellt. Författarna anser därför att resultaten inte är beroende av de tidigare högre exponeringsnivåerna. Vid analyser av symptom och lungfunktion, fann man att andnöd var relaterat till lägre värden på FEV<sub>1</sub> och FVC (35).



Kennedy och medarbetare (40) genomförde ytterligare en studie på arbetarna från Port of Vancouver för att undersöka ifall och i vilken utsträckning minskningen av lungfunktion var reversibel efter pensionering. Man ville även se om försämringen av lungfunktionen möjligen också medförde funktionsnedsättning. Studien omfattade 82 pensionerade spannmålsarbetare och 54 pensionerade kommunalanställda. Samtliga hade deltagit i den tidigare uppföljningsstudien "Port of Vancouver grain elevator programme" med mätningar vart tredje år sedan 1975 som tidigare rapporterats av Huy *et al.* (35) och Chan-Yeung *et al.* (15). Förutom spirometri omfattade undersökningen lungröntgen, ett sex minuters gångtest och frågeformulär avseende symptom från andningsvägarna såväl som påverkan på aktiviteter i dagligt liv (ADL, "activities of daily living") Spannmålsarbetarna hade fortfarande mer andnöd (44% mot 11%) liksom lägre FEV<sub>1</sub> (78,6 mot 88,2% predicerat) och FVC (90,0 mot 97,7% predicerat) jämfört med kommunalanställda. Lungfunktionen hade inte förbättrats efter pensioneringen. Spannmålsarbetarna hade sämre resultat i gångtestet och högre poäng avseende försämring av ADL. Försämringen av lungfunktion hos spannmålsarbetarna påverkade alltså deras ADL (40).

Studierna från Port of Vancouver har även visat samband mellan försämring av FEV<sub>1</sub> över skift och storleken på framtida försämring av lungfunktionen. Försämringen av lungfunktion vid uppföljningen var större hos högexponerade arbetare (>9 mg/m<sup>3</sup>) som hade visat försämring över skift. I allmänhet så var den akuta minskningen över ett skift associerad med en större försämring av lungfunktionen vid uppföljningen än hos arbetare utan en akut reaktion på spannmålsdamm (41).

I en studie från Saskatchewan, Kanada, följdes lungfunktion hos arbetare i spannmålssilor i femton år, från 1978 till 1993 (49). Data avseende respiratoriska symptom och spirometri (FEV<sub>1</sub>, FVC) samlades in vart tredje år, och dessa perioder kallades cykler. För att predicera den årliga minskningen i FEV<sub>1</sub> och FVC använde man en "transitional model" med generaliserad skattningsekvation ("generalized estimating equations", GEE) (45). Exponeringsdata samlades inte in i denna studie. Undersökningen visade att föregående mätning av FEV<sub>1</sub> signifikant kunde predicera framtida FEV<sub>1</sub> för cyklerna II, III och V oavsett rökvanor. På liknande sätt så kunde föregående mätning av FVC predicera resultatet för FVC för cyklerna II, III och IV. Försämringen av FEV<sub>1</sub> och FVC var större i cyklerna II och III än i cyklerna IV och V. Den mindre nedgången i FEV<sub>1</sub> och FVC i cyklerna IV och V ansågs bero på förbättringar i kontrollen av exponering (49).

I en tvärsnittsstudie från Nederländerna av Jorna *et al.* (38) undersöktes 194 män exponerade för organiskt damm i 16,3 år i spannmålssilor vid fem djurfoderkvarnar. Man mätte lungfunktion i fyra exponeringsgrupper, där medexponeringen (aritmetiskt) var 0 (kontroller), 0-4, 4-9 och >9 mg/m<sup>3</sup>. Kontrollgruppen bestod av 55 arbetare som mycket sällan exponerades för spannmålsdamm, även om en del av dem tidigare varit exponerade. Exponeringen karakteriserades av en 50%-ig cut-off diameter för 30 µm partiklar (vilket ungefär motsvarar den inhalerbara dammfractionen) och endotoxinnivåer med en variationsvidd

av aritmetiska medelvärden mellan 0,4 och 29,1 ng/m<sup>3</sup>. Aktuell exponering baserades på 54 mätningar av inhalerbart damm och endotoxiner, medan kumulativ exponering uppskattades från personlig exponeringshistorik. Förutom spirometriska flöde-volymlkurvor, utfördes mätningar av impedans. De analyserade impedansparametrarna var resistans vid 8 Hz (R8) och 28 Hz (R28), differensen mellan R28 och R8 (frekvensberoende, FD), reaktans vid 8 Hz (X8) och resonansfrekvens (f<sub>0</sub>).

Resultaten som rapporterades av Jorna *et al.* (38) inkluderade multiple linjär regression, där kronisk bronkit och pipande andning (någonsin) var signifikant vanligare i alla exponerade grupper, även i den lägst exponerade gruppen (0-4 mg/m<sup>3</sup>), och ett klart dos-responssamband kunde ses. Kronisk bronkit var också relaterat till kumulativ exponering, medan andfåddhet var relaterat till aktuell endotoxinexponering. Pipande andning var relaterat både till endotoxin och till kumulativ exponering. Försämringen av lungfunktionen visade ett dos-responssamband med ökande exponering. Medelvärdet för FEV<sub>1</sub>, PEF (maximalt [peak] expiratoriskt flöde), MMEF (maximalt mittexpiratoriskt flöde) och FEF<sub>75</sub> (forcerat expiratoriskt flöde vid 75% av vitalkapaciteten) minskade signifikant med ökande exponering efter kontroll för variablerna ålder, längd och rökning. Även impedansparametrarna indikerade en obstruktion av luftflödet. R8 och f<sub>0</sub> ökade medan X8 minskade med ökande exponering. Regressionsanalyserna visade signifikanta skillnader i lungfunktionsparametrar (FEV<sub>1</sub>, PEF, MMEF, FEF<sub>75</sub>, R8, X8, FD och f<sub>0</sub>) mellan den lågexponerade gruppen (0-4 mg/m<sup>3</sup>) och kontrollgruppen, se tabell 3. I denna studie visade sig symptomen vara relaterade till försämrad lungfunktion. Symptom förenliga med kronisk bronkit var signifikant relaterade till en minskning av FEV<sub>1</sub> och MMEF. Även andfåddhet var relaterat till FEV<sub>1</sub>. Alla förändringar i lungfunktionsparametrar var snarare relaterade till endotoxinexponering än till exponering för inhalerbart damm (38).

Post *et al.* (53) rapporterade från Nederländerna en 5-års uppföljningsstudie av 140 spannmålssiloarbetare som var inkluderade i en tidigare studie av Smid *et al.* (57). Exponeringen karaktäriserades med åttatimmars mätningar av inhalerbart damm tagna i åtta olika anläggningar. Exponeringskategorierna var >10, 4-10, och <4 mg/m<sup>3</sup>, och motsvarande endotoxinnivåer >40, 20-40, och <20 ng/m<sup>3</sup>. Logistisk regressionsanalys visade att arbetare med en dammexponering på >4 mg/m<sup>3</sup> (eller endotoxin >20 ng/m<sup>3</sup>) 1986-88 hade vid uppföljningen en högre risk för en snabb minskning av FEV<sub>1</sub> (OR 3,3; 95%CI 1,02-10,3) jämfört med den lågexponerade gruppen (<4 mg/m<sup>3</sup>). Inga effekter kunde ses i den lågexponerade gruppen exponerad för <4mg/m<sup>3</sup> inhalerbart damm. Förekomst av respiratoriska symptom vid första mätningen var en mycket stark predicerande variabel för förlorad lungkapacitet vid tiden för uppföljningen, medan lungfunktionen inte var det. Författarna betonar nödvändigheten att ta hänsyn till de starka selektionsmekanismerna under studieperioden vid tolkning av resultaten (53).

**Tabell 3.** Medelvärden av lungfunktion hos kontrollpersoner och personer yrkesmässigt exponerade för spannmålsdamm indelade i exponeringskategorier avseende spannmålsdamm (38).

Lungfunktion	Kontroller n = 54 Medelvärde (±SEM)	0-4 mg/m <sup>3</sup> § n = 97 Medelvärde (±SEM)	4-9 mg/m <sup>3</sup> n = 17 Medelvärde (±SEM)	9 mg/m <sup>3</sup> n = 25 Medelvärde (±SEM)
FVC (l)	5,63 (0,12)	5,34 (0,08)	5,37 (0,20)	5,28 (0,21)
FEV <sub>1</sub> (l)	4,51 (0,11)	4,20 (0,08) *	4,10 (0,08) *	3,99 (0,20) ***
PEF (l/s)	12,3 (0,24)	11,5 (0,18) *	10,7 (0,35) **	10,4 (0,32) ***
MMEF (l/s)	4,45 (0,21)	3,80 (0,13) **	3,52 (0,40) **	3,30 (0,29) ***
FEF <sub>75</sub> (l/s)	9,54 (0,34)	8,74 (0,22) **	8,03 (0,61) **	7,38 (0,49) ***
R8	2,23 (0,09)	2,52 (0,09) **	2,54 (0,28) **	3,50 (0,34) ***
X8	-0,03 (0,03)	-0,08 (0,04) **	-0,24 (0,17) **	-0,50 (0,16) ***
FD	0,29 (0,04)	0,16 (0,06) *	0,07 (0,13) **	-0,43 (0,20) ***
F <sub>0</sub>	8,46 (0,20)	9,21 (0,35) *	10,9 (1,47) **	14,1 (1,48) ***

§ Exponeringskategorisering baserat på aritmetiska medelvärden. Statistisk bearbetning med linjär regressionsanalys justerad för ålder, längd, vikt och rökning.

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

\*\*\* p < 0,001

I jämförelsen mellan de holländska och de kanadensiska spannmålsindustrierna (som presenteras i sektionen Andnings- och ögonsymptom och tabell 2), såg man ett tydligt dos-responsförhållande mellan kumulativ exponering för spannmålsdamm och FEV<sub>1</sub> (52). Dammexponeringen varierade mycket mellan industrier, med den högsta exponeringen i holländska spannmåls-silor (medelvärde för aktuell exponering 44,6 mg/m<sup>3</sup> och kumulativ exponering 643 mg x år/m<sup>3</sup>) och den lägsta bland kanadensiska hamnarbetare (medelvärde för aktuell exponering 2,0 mg/m<sup>3</sup> och kumulativ exponering 22,3 mg x år/m<sup>3</sup>). Det måste dock observeras att metoderna för provtagning varierade mycket mellan länderna, där de kanadensiska gav mycket lägre mätvärden än de holländska. Man föreslog att värdena borde korrigeras med en faktor två för att jämna ut skillnaderna (52).

### Mutagenicitet

Inga data om mutagena effekter av spannmålsdamm har påträffats i litteraturen.

### Carcinogenicitet

Några få epidemiologiska studier avseende cancer hos spannmålsdammsexponerade grupper har publicerats. I Finland följdes alla yrkesverksamma personer, födda 1906 till 1945, under åren 1971 till 1995. Uppföljningen omfattade 30 miljoner personår. Exponeringsuppskattningarna baserades på data från folk och

bostadsräkningen. En ökning av larynxcancer, SIR = 3,55 (95%KI 3,0-7,72), sågs hos män, fr.a. hos män som arbetade i spannmålskvarnar, exponerade för fabriksdamm. Inget samband sågs mellan exponering och näscancer, lungcancer eller mesoteliom (43).

I en studie av 1325 avlidna medlemmar i "the American Federation of Grain Millers'" livförsäkringsprogram, var proportionell mortalitetskvot (PMR) ökad för cancer i lymfatiska och hematopoetiska systemet (PMR 149, 95%KI 106-209). Arbetare i spannmålskvarnar hade den högsta risken för lymfatiska och hematopoetiska tumörer (PMR = 202), fr.a. lymfosarkom och retikelcellssarkom (PMR = 216) och andra lymfatiska tumörer (PMR = 272). I den senare kategorin var tre myelom (förväntade fall <1) (1). Ett samband mellan jordbruksarbete och multipelt myelom har föreslagits i en serie av meta-analyser omfattande 32 peer-review-granskade studier publicerade mellan 1981 och 1996. En relativ risk på 1,23 (95%KI 1,14-1,32) påvisades. Den relativa risken för kvinnliga jordbrukare var 1,23 (95%KI = 1,17-1,29). Exponeringar som kan ha bidragit till förekomsten av myelom inkluderar pesticider och infektiösa mikroorganismer (42). En liknande ökning av incidensen av multipelt myelom påvisades i en kohort bestående av 140 208 svenska jordbrukare. Incidensen var ökad även i delar av Sverige där användningen av pesticider har varit mindre frekvent (64).

De grupper som undersökts i cancerstudierna har varit exponerade för komplexa, ospecifika blandningar. Det är därför omöjligt att dra några generella slutsatser om spannmålsdamms carcinogenicitet.

## **Reproduktionseffekter**

Inga data om reproduktionstoxiska effekter av spannmålsdamm har påträffats i litteraturen.

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

Relevanta data om samband mellan lufthalter av spannmålsdamm och observerade effekter är sammanfattade i tabell 4.

Flera studier har samstämmigt rapporterat indikationer på healthy-worker-effekt vid arbete i spannmålssilor (9, 15, 48, 53, 57, 67). Vid bedömningen av dos-effekt- och dos-responssamband bör man beakta att selektion ut från den exponerade arbetsmiljön leder till en underskattning av risken för den kvarvarande populationen. Detta kommer att försvaga eventuella samband mellan exponeringen och försämring av lungfunktion och andra effekter på hälsan, speciellt i tvärsnittsstudier. Astmatiker lämnar troligen exponerade arbetsmiljöer.

I långtidsstudier visar respiratoriska symptom och försämring av lungfunktionen ett dos-responssamband inom exponeringsgrupperna <4, 4-9,> 9 mg inhalerbart spannmålsdamm per m<sup>3</sup> (35, 38). Symptom som hosta, slemproduktion, "kronisk bronkit" och pipande andning var signifikant mer vanliga bland personer exponerade för <4 mg/m<sup>3</sup>, mätt som inhalerbart damm (38) eller som totaldamm (35).

**Tabell 4.** Effekter vid olika lufthalter av spannmålsdamm.

Exponering (mg/m <sup>3</sup> )	Effekter	Ref.
10,3-253 totaldamm	Kliande ögon, nästäppa, pipande andning, nysningar, hosta, slemupphostningar, kronisk bronkit.	24
0,9 ±0,7 respirabelt damm 5,7 ±10,9 icke-respirabelt damm	Bronkiell obstruktion och konstriktion av små luftvägar.	19
<5 (3,3 ±7,0) totaldamm	Högre prevalens hosta, upphostningar, andnöd, pipande andning, ögonirritation, nästäppa.	27
5,4-6,3 totaldamm	Irritation i ögon och näsa, hosta, andnöd.	13
>5 totaldamm	Snabb försämring av FEV <sub>1</sub> , mer än 100 ml/år.	31
0-4 inhalerbart damm dos-respons- samband (0-4, 4-9, >9)	"Kronisk bronkit" och "pipande andning (någonsin)" mer vanligt än i oexponerade kontroller. Försämring av FEV <sub>1</sub> , PEF, MMEF, FEF <sub>75</sub> .	38
<4 totaldamm	Mer slemproduktion och lägre FVC än i kontroller.	35
4-9 totaldamm	Slemproduktion, andnöd, försämring av FEV <sub>1</sub> , FVC, MMF.	
>4 inhalerbart damm	Snabb försämring av FEV <sub>1</sub> .	53

Symptom från andningsvägarna tydande på kronisk bronkit, liksom andnöd, var signifikant associerad med senare försämring av lungfunktionen (38).

Dos-responsstudier indikerar, efter justering för åldersberoende försämring av lungfunktionen, en försämring av forcerad vitalkapacitet (FVC) vid exponeringsnivåer <4 mg/m<sup>3</sup> mätt som totaldamm (35) och en försämring av forcerad expiratorisk volym (FEV<sub>1</sub>) vid exponeringsnivåer <4 mg/m<sup>3</sup> mätt som inhalerbart damm (38). Försämringen av lungfunktionen ökar med ökad exponering inom exponeringsintervallen <4, 4-9, >9 mg/m<sup>3</sup>, mätt som inhalerbart damm (38). Exponering för högre koncentrationer kan ha påverkat effekten på lungfunktionen men förmodligen inte mycket (35). Risken för en snabb nedgång i FEV<sub>1</sub> föreligger vid exponeringsnivåer >4 mg/m<sup>3</sup> inhalerbart damm (53). En signifikant försämring av FEV<sub>1</sub> och FVC hos arbetare exponerade för spannmålsdamm över arbetsdagen och över arbetsvevkan sågs vid exponeringsnivåer på 0,9 ±0,7 mg/m<sup>3</sup> respirabelt damm och 5,7 ±10,9 mg/m<sup>3</sup> icke-respirabelt damm (19).

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för spannmålsdamm är symptom från andningsvägarna och försämrad lungfunktion. Något NOAEL (no observed adverse effect level) eller LOAEL (lowest observed adverse effect level) kan inte fastställas, men effekter har visats vid exponeringsnivåer under 4 mg inhalerbart spannmålsdamm per m<sup>3</sup>.

## Referenser

1. Alavanja MCR, Rush AR, Stewart P, Blair A. Proportionate mortality study of workers in the grain industry. *JNCI* 1987;78:247-252.
2. Arbetarskyddsstyrelsen. *Mätningar 1993-1994 av exposition för organiskt damm*. Rapport 1995;3.
3. Baur X, Preisser A, Wegner R. Asthma durch Getreidestaub [Asthma due to grain dust]. *Pneumologie* 2003;57:335-339. (På tyska, engelskt abstrakt)
4. Blaski CA, Clapp WD, Thorne PS, Quinn TJ, Watt JL, Fress KL, Yagla SJ, Schwartz DA. The role of atopy in grain dust-induced airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:334-340.
5. Broder I, Mintz S, Hutcheon M, Corey P, Silverman F, Davies G, Leznoff A, Peress L, Thomas P. Comparison of respiratory variables in grain elevator workers and civic outside workers of Thunder Bay, Canada. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:193-203.
6. Broder I, Mintz S, Hutcheon MA, Corey PN, Kuzyk J. Effect of layoff and rehire on respiratory variables on grain elevator workers. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:601-608.
7. Broder I, Davies G, Hutcheon M, Leznoff A, Mintz S, Thomas P, Corey P. Variables of pulmonary allergy and inflammation in grain elevator workers. *J Occup Med* 1983;25:43-47.
8. Broder I, Hutcheon MA, Mintz S, Davies G, Leznoff A, Thomas P, Corey P. Changes in respiratory variables of grain handlers and civic workers during their initial months of employment. *Br J Ind Med* 1984;41:94-99.
9. Broder I, Carey P, Davies G, Hutcheon M, Mintz S, Inouye T, Hyland R, Leznoff A, Thomas P. Longitudinal study of grain elevator and control workers with demonstration of healthy worker effect. *J Occup Med* 1985;27:873-880.
10. Brown MA. *NIOH and NIOSH basis for an occupational health standard: Grain dust. Health hazards of storing, handling and shipping grain*. Arbete och Hälsa 1988;14:1-63. Arbetsmiljöstitutet, Solna.
11. Chan-Yeung M, Wong R, MacLean L. Respiratory abnormalities among grain elevator workers. *Chest* 1979;75:461-467.
12. Chan-Yeung M, Schulzer M, MacLean L, Dorken E, Grzybowski S. Epidemiologic health survey of grain elevator workers in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:329-338.
13. Chan-Yeung M, Schulzer M, MacLean L, Dorken E, Tan F, Lam S, Enarson D, Grzybowski S. A follow-up study of the grain elevator workers in the port of Vancouver. *Arch Environ Health* 1981;36:75-81.
14. Chan-Yeung M, Enarson DA. Prospective changes in lung function in grain elevator workers in large terminals in Vancouver. In: Dosman J, Cockcroft D, eds. *Principles of Health and Safety in Agriculture*. Academic Press, 1990:131-134.
15. Chan-Yeung M, Dimich-Ward H, Enarson DA, Kennedy SM. Five cross-sectional studies of grain elevator workers. *Am J Epidemiol* 1992;136:1269-1279.

16. Chan-Yeung M, Bernstein IL, von Essen S, Singh J, Schwartz DA. Acute airway diseases due to organic dust exposure. In: IL Bernstein, M Chan-Yeung, J-L Malo, DI Bernstein, eds. *Asthma in the Workplace*. 3rd ed. New York: Taylor & Francis, 2006:641-682.
17. Clapp WD, Thorne PS, Frees KL, Zhang X, Lux CR, Schwartz DA. The effects of inhalation of grain dust extract and endotoxin on upper and lower airways. *Chest* 1993;104:825-830.
18. Clapp WD, Becker S, Quay J, Watt JL, Thorne PS, Frees KL, Zhang X, Koren HS, Lux CR, Schwartz DA. Grain dust-induced airflow obstruction and inflammation of the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:611-617.
19. Corey P, Hutcheon M, Broder I, Mintz S. Grain elevator workers show work-related pulmonary function changes and dose-effect relationships with dust exposure. *Br J Ind Med* 1982;39:330-337.
20. Davies RJ, Green M, Schofield N. Recurrent nocturnal asthma after exposure to grain dust. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:1011-1019.
21. Dickie HA, Rankin J. Farmer's lung; an acute granulomatous interstitial pneumonitis occurring in agricultural workers. *J Am Med Assoc* 1958;167:1069-1076.
22. Dimich-Ward HD, Kennedy SM, Dittrick MA, DyBuncio A, Chan-Yeung M. Evaluation of the respiratory health of dock workers who load grain cargoes in British Columbia. *Occup Environ Med* 1995;52:273-278.
23. Do R, Bartlett KH, Dimich-Ward H, Chu W, Kennedy SM. Biomarkers of airway acidity and oxidative stress in exhaled breath condensate from grain workers. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1048-1054.
24. do Pico GA, Reddan W, Flaherty D, Tsiatis A, Peters ME, Rao P, Rankin J. Respiratory abnormalities among grain handlers: a clinical, physiologic, and immunologic study. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:915-927.
25. doPico GA, Jacobs S, Flaherty D, Rankin J. Pulmonary reaction to durum wheat; a constituent of grain dust. *Chest* 1982;81:55-61.
26. doPico GA, Flaherty D, Bhaansali P, Chavaje N. Grain fever syndrome induced by inhalation of airborne grain dust. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:435-443.
27. doPico GA, Reddan W, Anderson S, Flaherty D, Smalley E. Acute effects of grain dust exposure during a work shift. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:399-404.
28. do Pico GA, Reddan W, Tsiatis A, Peters ME, Rankin J. Epidemiologic study of clinical and physiologic parameters in grain handlers of northern United States. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:759-765.
29. Dosman JA, Cotton DJ, Graham BL, Li KY, Froh F, Barnett GD. Chronic bronchitis and decreased forced expiratory flow rates in lifetime nonsmoking grain workers. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:11-16.
30. Dunner L, Hermon R, Bagnall DJT. Pneumoconiosis in dockers dealing with grain and seeds. *Br J Radiol* 1946;19:506-511.
31. Enarson DA, Vedal S, Chan-Yeung M. Rapid decline in FEV<sub>1</sub> in grain handlers. Reaction to level of dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:814-817.
32. Enarson DA, Vedal S, Chan-Yeung M. Fate of grainhandlers with bronchial hyperreactivity. *Clin Invest Med* 1988;11:193-197.
33. Gimenez C, Fouad K, Choudat D, Laureillard J, Bouscaillou P, Leib E. Chronic and acute respiratory effects among grain mill workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:311-315.
34. Halstensen AS, Nordby KC, Wouters IM, Eduard W. Determinants of microbial exposure in grain farming. *Ann Occup Hyg* 2007;51:581-592.
35. Huy T, De Schipper K, Chan-Yeung M, Kennedy SM. Grain dust and lung function: exposure response relationships. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1314-1321.
36. Ingram CG, Jeffrey IG, Symington IS, Cuthbert OD. Bronchial provocation studies in farmers allergic to storage mites. *Lancet* 1979;11:1330-1332.

37. Jagielo PJ, Thorne PS, Watt JL, Frees KL, Quinn TJ, Schwartz DA. Grain dust and endotoxin inhalation challenges produce similar inflammatory responses in normal subjects. *Chest* 1996;110:263-270.
38. Jorna THJM, Borm PJA, Valks J, Houba R, Wouters EFM. Respiratory symptoms and lung function in animal feed workers. *Chest* 1994;106:1050-1055.
39. Keller GE, Lewis DM, Olenchock SA. Demonstration of inflammatory cell population changes in rat lungs in response to intratracheal instillation of spring wheat dust using lung enzymatic digestion and centrifugal elutriation. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 1987;10:219-226.
40. Kennedy SM, Dimich-Ward H, Desjardins A, Kassam A, Vedal S, Chan-Yeung M. Respiratory health among retired grain elevator workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:59-65.
41. Kennedy SM, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. Relationship between grain dust exposure and longitudinal changes in pulmonary function. In: *Human Sustainability in Agriculture: Health Safety and Environment*. Michigan: Lewis Publishers, 1995:13-18.
42. Khuder SA, Mutgi AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am J Ind Med* 1997;32:510-516.
43. Laakkonen A, Kyrrönen P, Kauppinen T, Pukkala EI. Occupational exposure to eight organic dusts and respiratory cancer among Finns. *Occup Environ Med* 2006;63:726-733.
44. Lewis DM, Mentech MS. Extracts of airborne grain dusts simulate interleukin-1 (IL-1) production by alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:A161.
45. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986;3:13-22.
46. Lundberg P (ed). Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden.. Spannmålsdamm. *Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden*. 10. Arbete och Hälsa 1989;31:38-48. Arbetslivsinstitutet, Solna.
47. McCarthy PE, Cockcroft AE, McDermott M. Lung function after exposure to barley dust. *Br J Ind Med* 1985;42:106-110.
48. Pahwa P, Senthilselvan A, McDuffie HH, Dosman JA. Longitudinal estimates of pulmonary function decline in grain workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:656-662.
49. Pahwa P, Senthilselvan A, McDuffie HH, Dosman JA. Longitudinal decline in lung function measurements among Saskatchewan grain workers. *Can Respir J* 2003;10:135-141.
50. Park HS, Nahm DH, Suh CH, Kwon OY, Kim KS, Lee SW, Chung HK. Occupational asthma and IgE sensitization to grain dust. *J Korean Med Soc* 1998;13:275-280.
51. Patterson R, Sommers H, Fink JN. Farmer's lung following inhalation of *Aspergillus flavus* growing in mouldy corn. *Clin Allergy* 1974;4:79-86.
52. Peelen SJM, Heederik D, Dimich-Ward HD, Chan-Yeung M, Kennedy SM. Comparison of dust related respiratory effects in Dutch and Canadian grain handling industries: a pooled analysis. *Occup Environ Med* 1996;53:559-566.
53. Post W, Heederik D, Houba R. Decline in lung function related to exposure and selection processes among workers in the grain processing and animal feed industry. *Occup Environ Med* 1998;55:349-355.
54. Rask-Andersen A. Organic dust toxic syndrome among farmers. *Br J Ind Med* 1989;46:233-238.
55. Senthilselvan A, Pahwa P, Wang P, McDuffie HH, Dosman JA. Persistent wheeze in grain elevator workers should not be ignored. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:701-705.
56. Skoulas A, Williams N, Merriman JE. Exposure to grain dust. II. A clinical study of the health effects. *J Occup Med* 1964;6:359-372.
57. Smid T, Heederik D, Houba R, Quanjer PH. Dust- and endotoxin-related respiratory effects in the animal feed industry. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1474-1479.



58. Smit LA. *Respiratory effects of endotoxin exposure: Individual susceptibility and gene-environment interactions*. Doctoral Thesis. Utrecht University 2008:1-162.
59. Tabona M, Chan-Yeung M, Enarson D, MacLean L, Dorken E, Schulzer M. Host factors affecting longitudinal decline in lung spirometry among grain elevator workers. *Chest* 1984;85:782-786.
60. Tielemans E, Heederik D, Van Pelt W. Changes in ventilatory function in grain processing and animal feed workers in relation to exposure to organic dust. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:435-443.
61. Tse KS, Warren P, Janusz M, McCarthy DS, Cherniack RM. Respiratory abnormalities in workers exposed to grain dust. *Arch Environ Health* 1973;27:74-77.
62. Warren CPW, Holford-Strevens V, Sinha RN. Sensitization in a grain handler to the storage mite *Lepidoglyphus destructor* (Schranck). *Ann Allergy* 1983;50:30-33.
63. Veibäck T, Andersson L, Eklund J, Gunnarsson K, Isacson B, Lagesson V, Petersohn CE. *Dammfria mottagningsgropar, utvärdering av fem typer av åtgärder mot damm vid spannmålsgröpar*. ASF-projekt 84-0887. Institutionen för yrkesmedicin och industriell ergonomi. Tekniska Högskolan, Universitetet i Linköping. Linköping 1985.
64. Wiklund K, Dich J. Cancer risks among male farmers in Sweden. *Eur J Cancer Prev* 1995;4:81-90.
65. Von Essen SG, Robbins RA, Thompson AB, Ertl RF, Linder J, Rennard S. Mechanisms of neutrophil recruitment to the lung by grain dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:921-927.
66. Von Essen SG, McGranaghan S, Cirian D, O'Neill D, Spurzem JR, Rennard SI. Inhalation of grain sorghum dust extract causes respiratory tract inflammation in human volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A105.
67. Zuskinl E, Schachter EN, Kanceljak, B, Witek TJ, Fein E. Organic dust disease of airways. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:135-140.
68. Åhman M, Mattsson M, Åberg M, Alexandersson R. Hög besvärsfrekvens och akut lungpåverkan hos hamnarbetare vid spannmålslossning. *Läkartidningen* 1990;87:835-836.

# Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

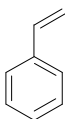
## Styren

### 2009-04-01

Underlaget är delvis en uppdatering av tidigare vetenskapligt underlag från 1980 (143), med revision 1991 (102). Underlaget är dessutom delvis baserat på ett IARC-dokument från 2002 (71) och riskbedömningar utförda inom Harvard Center for Risk Analysis (HCRA) (31), National Toxicology Program (NTP) Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (NTP-CERHR) (101) och Report on Carcinogens (NTP-RoC) (122), Health Council of the Netherlands (HCN) (64), EU Existing Substances Regulation” (HSE-UK) (68) och Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (5). En omfattande litteratursökning gjordes 2005. Uppföljningar har gjorts kontinuerligt och en sista sökning i Medline gjordes i november 2008. Använda förkortningar finns förklarade i Bilaga 1 i slutet på dokumentet.

### Kemisk-fysikaliska data

CAS nr	100-42-5
Synonymer	Etenylbensen, fenyleten, fenyletylen, vinylbensen
Formel	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub>
Strukturformel	



Molvikt	104,15
Kokpunkt	145°C
Smältpunkt	-31°C
Ångtryck (25°C)	867 Pa
Mättnadskoncentration	8567 ppm (25°C)
Densitet	0,91 g/cm <sup>3</sup>
Log P <sub>oktanol/vatten</sub>	2,95
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> =0,23 ppm, 1 ppm=4,26 mg/m <sup>3</sup> (25°C)

Styren är en färglös viskös vätska med en stickande lukt som polymeriseras lätt vid rumstemperatur i närvaro av syre och oxideras vid exponering för luft och ljus (2). Styren löser sig dåligt i vatten (310 mg/l, 25°C) (113) men är lösligt i aceton, dietyleter och etanol (35).

Halveringstiden för styren i luft har uppgetts vara 7,3 timmar (108). Lukttröskeln för styren har rapporterats vara 0,32 ppm (2), men luktrösklar på 50-80 ppb har rapporterats av Institutet för Miljömedicin (72) och 16 ppb av WHO Air Quality Guidelines (158).

## **Användning och förekomst**

Styren förekommer naturligt i låga nivåer i vissa födoämnen, bland annat i kanel.

Styren är kommersiellt tillgänglig som monomer med 99,6-99,9% renhet innehållande maximalt 10 ppm polymeriserad produkt.

Styren ingår i olika typer av hartser, som används vid produktion av en stor mängd produkter. De sex vanligaste hartserna är polystyren (byggnadsmaterial och förpackningsmaterial), styren-butadiengummi (bildäck och bildelar), omättade polyesterhartser i glasfiberarmerad plast (båtar, tankar och badkar/duschar), styren-butadienlatex (förstärkning av mattor och papper), akrylonitril-butadienstyren (hushålls- och kontorsapparater) och styren-akrylonitril (hushållsprodukter och batterihöljen).

År 2005 användes i Sverige ca 190 000 ton styren (Produktregistret, Kemikalieinspektionen, <http://apps.kemi.se/flodessok/floden/flodessok.cfm>).

Arbetskyddsstyrelsens (nuvarande Arbetsmiljöverket) genomförde 1997 en kartläggning av styrenanvändning i Sverige (3). Användningen varierade från stora, som båtskrov och silos, till små produkter, som kåpor och handfat. Arbetsmetoderna var sprutning, handlamining och formgjutning.

## **Exponering**

### *Bakgrundsexponering*

Låga halter av styren (ca 1 ppb) finns allmänt i omgivningsluften eftersom styren används industriellt i stor skala och också bildas vid förbränning och därför förekommer i bilavgaser och i cigaretttrök (31). Den högsta exponering för styren från födoämnen, som förvarats i styreninnehållande förpackningar, har uppskattats till ca 9 µg per dag (ca 3 ppb i födan, ca 3 µg/kg) (95). Exponering via maten från födoämnen, tillagningsprocesser och förvaring i plastförpackningar leder till en styrenexponering som uppskattats vara mindre än 0,2 µg per kg per dag (beräknat på 70 kg kroppsvikt) (31).

### *Yrkesmässig exponering*

Lufthalter i arbetsmiljöer ligger i allmänhet under 10 ppm men i samband med arbete med glasfiberarmerad plast förekommer högre halter (31). Merparten av exponeringsmätningar och epidemiologiska studier har fokuserats på hanteringen

av omättade polyesterhartser vid tillverkning av produkter av glasfiberarmerad plast såsom båtar, husvagnar, tankar, badkar och duschkabiner. Under lamineringsprocessen, när hartsen appliceras för hand eller sprayas i öppna former förekommer koncentrationer av styren i luften som kan överstiga ett 8-timmars tidsvägt medelvärde på 20 ppm. En amerikansk studie som utfördes åren 1996-1999 och som omfattade 328 personer från olika fabriker i nordöstra USA, vilka tillverkade produkter av glasfiberarmerad plast, rapporterade ett medianvärde på 9,14 ppm för samtliga undersökta (135). Det högsta medianvärdet 45,1 ppm (min-max 6,74-117 ppm) rapporterades för 48 personer som arbetade med tillverkning av husbilar. I de olika fabrikerierna var nivåerna av styrenoxid ca 500 gånger lägre än styren (135).

I Arbetarskyddsstyrelsens (nuvarande Arbetsmiljöverket) kartläggning av styrenexponering i esterplastindustrier i Sverige redovisades att det hygieniska gränsvärdet för styren på 20 ppm överskreds i 15% av mätningarna (3).

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

Det huvudsakliga styrenupptaget vid yrkesmässig exponering sker via lungorna. I ett flertal inhalationsstudier har upptaget av styren i lungorna beräknats (70, 154). I dessa studier har upptaget varierat mellan 59-89%. Koncentrationen av styren i blod och utandningsluft sjunker snabbt under den första timmen efter avslutad exponering. Styren ackumuleras i fettvävnad och utsöndras via urinen huvudsakligen i form av mandelsyra (MA) och fenylglyoxylysyra (PGA) (71, 154). Halveringstiderna påverkas av varaktigheten och intensiteten hos exponeringen. Johanson *et al.* undersökte upptag och disposition av inandad <sup>13</sup>C-styren hos fyra manliga försökspersoner, som exponerats för 50 ppm styren under lätt fysiskt arbete (50 W), och fann att halveringstiden för utsöndring av MA i urin var i snitt 3,1 timmar och för PGA 9,2 timmar (78). I fettväv har styrens halveringstid beräknats till ca två till fyra dagar (48).

Rapporterad hudupptagshastighet för styren varierar kraftigt i olika studier (79). I en studie med humanhud har hudupptagningshastigheten rapporterats vara 0,06 mg/cm<sup>2</sup>/timme (12). Hudupptaget mättes genom att analysera styren i utandningsluften och styrenmetaboliter i urinen hos försökspersoner som hållit ena handen i vätskeformigt styren i 15 eller 30 minuter. Denna studie har bedömts som mest adekvat för bedömning av hudupptaget hos människa (79).

Om ECETOCs kriterier för hudmärkning tillämpas (45), dvs. exponering av 2 000 cm<sup>2</sup> hud under en timme, på hudupptagshastigheten 0,06 mg/cm<sup>2</sup>/timme (12), blir den absorberade dosen via huden 120 mg. Detta motsvarar 26% av absorberad dos via inhalation vid nuvarande svenska nivågränsvärdet (90 mg/m<sup>3</sup>) och antagandet att 10 m<sup>3</sup> luft inhaleras under 8 timmar och att 50% tas upp. Hudexponering för styren i vätskeform kan sålunda resultera i signifikant absorption.

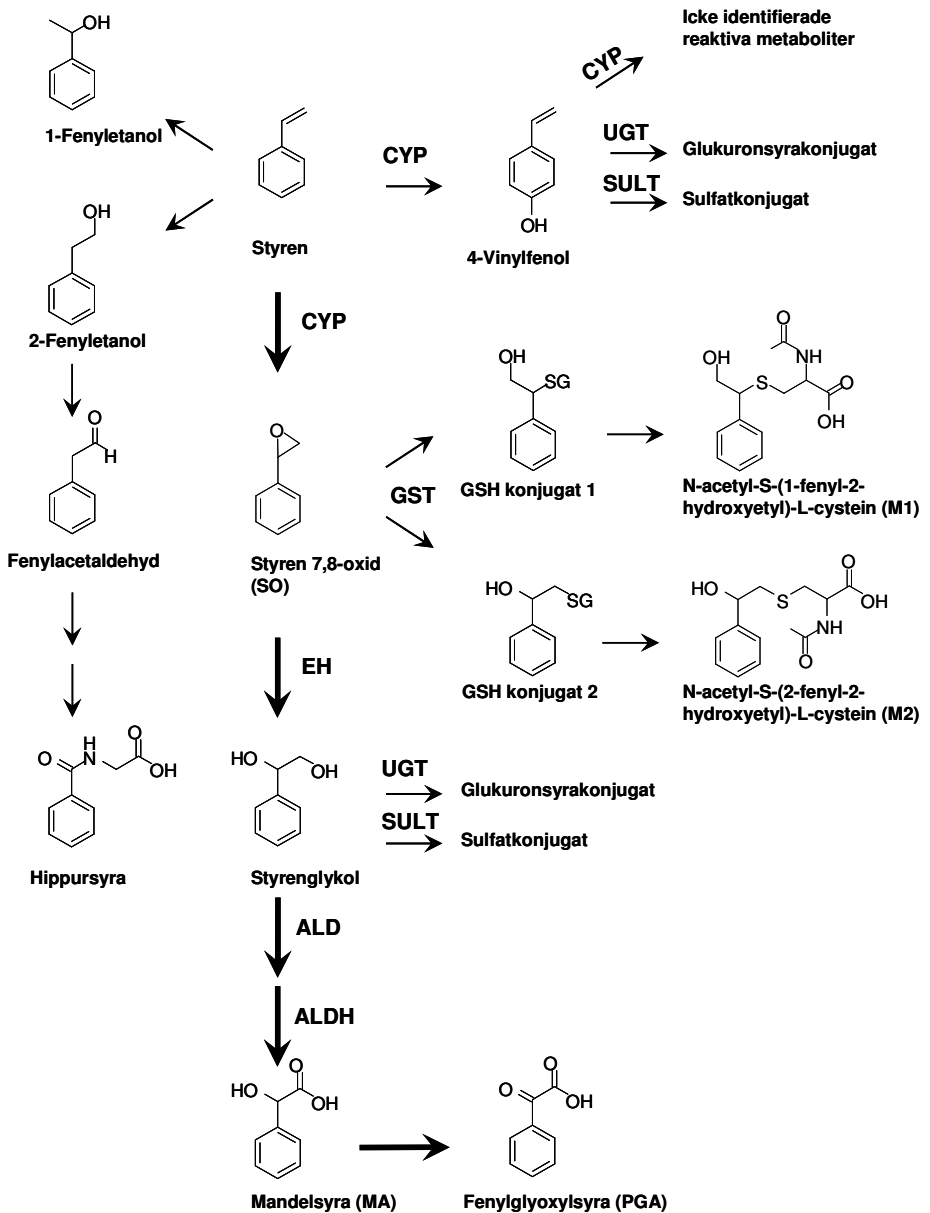
Hudupptaget av ångformigt styren har rapporterats vara lågt, 0,0009 mg/cm<sup>2</sup>/tim vid helkroppsexponering för 600 ppm (128). I en annan studie har hudupptaget beräknats vara 5% av inhalationsupptaget vid exponering för mellan 300 och 735 ppm ångformigt styren (160).

Limasset *et al.* (97) drog slutsatsen att perkutan absorption av ångformigt styren inte är en signifikant exponeringsväg i en studie som jämförde urinutsöndringen av styrenmetaboliter hos fyra personer som arbetade i en industri som tillverkade plastbåtar när de bar skyddsdräkt och/eller friskluftsmask respektive inte hade någon skyddsutrustning. Medellufthalten av styren vid det undersökta arbetsmomentet var 49 ppm.

Styren omvandlas via ett flertal olika cytokrom P-450 enzymer till R- och S-stereoenantomerer av styren 7,8-oxid (SO) samt till den ringoxiderade metaboliten 4-vinylfenol (50, 71, 105, 117, 166) (Figur 1). Mer än 95% av absorberad styren omvandlas hos människa initialt till SO (78). Metaboliter av 4-vinylfenol uppskattas utgöra ca 1% av total mängden metaboliter (105). CYP2E1 är den cytokrom P450 isoform, som ansvarar för metabolism av styren vid låga substratkoncentrationer enligt resultat från studier med human lever (84, 116, 157). Två cytokrom P-450 enzym, CYP2A13 och CYP2F1, som uttrycks i andningsvägarna kan vara viktiga för metabolismen av styren i lunga (27, 50, 117). Utöver den cytokrom P450-beroende oxidationen av styren har oxyhemoglobin visats katalysera bildning av SO från styren i röda blodkroppar (151).

Styrenmetabolismen hos människa mätas vid ca 100 till 200 ppm i luft (99). En maximal metabolisk kapacitet om 0,92  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$  hos människa och en interindividuell variation på 50% (CV=0,5) har uppskattats med hjälp av fysiologiskt baserad toxikokinetisk modellering baserad på tre studier av 24 frivilliga försökspersoner som exponerats för 50-386 ppm vid vila eller vid en låg arbetsbelastning (81).

De huvudsakliga metabolismvägarna hos människa illustreras i figur 1. SO hydrolyseras effektivt till styren glykol via mikrosomalt epoxidhydrolas, som efter flera metabola steg ger upphov till MA och PGA som utsöndras i urinen. Efter 8 timmars inhalationsexponering (100 ppm styren) återfanns 57% och 33% av den absorberade dosen som MA respektive PGA, i urinen. Förhållandet mellan MA och PGA koncentrationen (MA/PGA-kvoten) i urinen var i slutet av exponeringen  $3 \pm 1$ , och 14 timmar senare  $0,8 \pm 0,3$  (59). En liten andel av SO (ca 1% hos människa) kan konjugeras till glutation (GSH) och bilda R- och S-diastereoisomera former av de specifika merkaptursyrorerna N-acetyl-S-(1-fenyl-2-hydroxyetyl)-L-cystein (M1) och N-acetyl-S-(2-fenyl-2-hydroxyetyl)-L-cystein (M2), vilka också utsöndras i urinen (30). Förmågan till konjugering till glutation via enzymen glutationtransferaserna GSTM1 och GSTT1 har beskrivits som avgörande för variationen i nivåer av metaboliterna M1 och M2 i urinen (63). GSTM1-genotypens avgörande betydelse för utsöndring av M1 och M2 framkom tydligt vid urinanalyser av två arbetare, som av misstag hade exponerats för styren (104). Halterna av M1 och M2 var ca fem gånger lägre hos den av de två som



**Figur 1.** Huvudsakliga metabolismvägar för nedbrytning av styren. De kvantitativt mest betydelsefulla metabolismvägarna hos människa betecknas med tjockare pilar. Använda förkortningar förklaras i Bilaga 1 i slutet av dokumentet.

saknade GSTM1-aktivitet. Metabolismen av 4-vinylfenol är mindre väl kartlagd men vidare metabolism via enzymen CYP2E1 och CYP2F, har föreslagits ge upphov till toxiska metaboliter (22, 23, 167). Konjugering till glukuronsyra och sulfat leder till utsöndring av konjugat av 4-vinylfenol i urinen.

En stor interindividuell variation i biotransformation av styren har påvisats hos människa och styrenmetabolismen tycks induceras vid upprepad exponering för styren och vid exponering för etanol (98, 99, 120, 121). Induktion av styrenmetabolismen med etanol och med kalorirestriktion har även visats i försök med råttor (30, 132). Styren inducerar många olika cytokrom P450-enzym hos exponerade råttor (65). mRNA-expression för enzymet CYP2E1 i lymfocyter, som utgör en biomarkör för aktiviteten av CYP2E1 korrelerar positivt till utsöndring av merkaptursyror M1 och M2 (hos individer med GSTM1 positiv genotyp) och till urinhalter av MA (63). Sammanfattningsvis framstår CYP2E1 som mest betydelsefull för både toxicitet och metabolism av styren hos människa. Den största skillnaden i metabolism av styren mellan råttor och möss tycks vara att möss bildar 4- till 10-faldigt högre nivåer av metaboliter via ringoxidation till 4-vinylfenol och via fenylacetaldehyd. Hos människa tycks metabolism via SO och vidare hydrolys till MA och PGA vara den klart dominerande vägen med en mindre andel av metabolism via fenylacetaldehyd jämfört med råttor och mus (38).

En serie av arbeten som publicerats under de senaste åren fokuserar på metabolismen av styren till cytotoxiska metaboliter i lunga och resultat från flera studier tyder på en betydelsefull roll av lokal metabolism i Clara celler i terminala bronkioler (se under rubriken Artskillnader i känslighet, nedan).

### **Biologisk exponeringsmätning**

Biologisk exponeringsmätning är attraktivt då det ger ett integrerat dosmått över tid, tar hänsyn till såväl exponering via inhalation som via hudupptag och olika arbetsbelastning, och visar effekter av skyddsutrustning. Flera olika markörer/metoder för biologisk exponeringsmätning av styren har beskrivits, såsom styren i blod eller urin, urinmetaboliter (hippursyra, MA, PGA eller PGA + MA), styren i utandningsluften, styrenoxid eller styrenglykol i blod, merkaptursyror i urin (M1 och M2, se fig 1), och hemoglobin- och albuminaddukter i blod (för översikt, se ACGIHs dokumentation för BEI, Biological Exposure Indices (1)). De senare, proteinaddukter, ger en integrerad exponeringsuppskattning under längre tid (veckor, månader) (1, 145). Även glukuronsyra- och sulfatkonjugerade metaboliter av 4-vinylfenol har föreslagits som biomarkörer för styrenexponering (105). Bland dessa markörer är MA, PGA och MA + PGA i urin de mest använda och bäst validerade (1).

ACGIH baserar sitt biologiska gränsvärde för styren på summan av urinmetaboliterna MA och PGA, och rekommenderar ett BEI på 400 mg MA + PGA/g kreatinin, taget inom en timme efter skift, vilket man hävdar motsvarar en luftexponering på ungefär 20 ppm. Detta avspeglar exponeringen under samma dag och i viss mån under föregående dag. MA + PGA är ospecifika indikatorer på styrenexponering eftersom andra ämnen har gemensamma metaboliter (t.ex.

etylbenzenen) med styren och/eller interagerar (t.ex. etanol, toluen) med metabolismen av styren. Därför rekommenderar man att även mäta styren i blod för att specifikt bekräftande styrenexponering och anger ett BEI (semikvantitativt) på 0,2 mg styren/l blod, taget direkt efter skift (1).

I de fall biologiska markörer används i detta underlag för att uppskatta exponeringsnivåerna för styren i luft har följande korrelationer använts: 400 mg MA + PGA eller 300 mg MA/g kreatinin i urinen efter skift motsvarar en exponering för 20 ppm styren i luft (1).

## **Toxiska effekter**

### *Effekter på CNS och sinnesorgan*

Genomgången omfattar de studier, som genomförts efter 1990, då det senaste vetenskapliga underlaget om styren publicerades. Endast studier som bedömts tillförlitliga, och som innehåller information om exponeringsnivåer användbara vid fastställande av yrkeshygieniskt gränsvärde har medtagits.

### Akuta effekter

I tabell 1 redovisas de två rapporter avseende akuta CNS-effekter på människa vid experimentell exponering vilka återfanns i litteratursökningen (133, 140). Båda studierna avser flera exponeringsregimer och nivåer, men ingen av dem kunde påvisa några effekter av styren vid testade nivåer (upp till 6 timmar vid 50 ppm).

### Effekter av yrkesmässig exponering

Tabell 2, tabell 3 och tabell 4 sammanfattar studier av yrkesmässigt exponerade arbetare med mätningar av effekter på CNS och olika sinnesorgan.

### Effekter på resultat i psykologiska prestationstest

Tabell 2 avser effekter på psykologiska prestationstest, och omfattar tre originalarbeten (77, 149, 159) samt en rapport rörande en meta-analys (8). Studierna i tabell 2 visar alla på effekter av styren vid exponeringsnivåer som ligger nära det gällande svenska gränsvärdet på 20 ppm (90 mg/m<sup>3</sup>).

I en rapport avseende en meta-analys redogör författarna för ett flertal studier som testat reaktionstid hos arbetare utsatta för styren. Man refererar fyra undersökningar där man studerat valreaktionstid, dvs. använt test där testpersonen ger olika svar beroende på vilken av flera möjliga enkla signaler som presenteras, och tre där enkel reaktionstid undersökts. Författarna rapporterar signifikanta resultat avseende valreaktionstid, vilken är relaterad till ett mått på kumulativ styrenexponering. Författarnas beräkningar visar att åtta års exponering för en styrenkoncentration av 20 ppm medför en ökning av reaktionstiden med 6,5% (8).



**Tabell 1.** Experimentella studier av akuta effekter på människa.

Exponeringsnivå	Exponeringstid	Antal försökspersoner	Använda test	Effekt	Ref.
14 ppm (varierande mellan 0,5 och 40)	4 tim.	24	Reaktionstid (enkel och flerval), uppmärksamhet.	Inga effekter	(133)
20 ppm	3 tim.	16	Reaktionstid (enkel och flerval), uppmärksamhet.	Inga effekter	(133)
5, 25 och 50 ppm konstant exp. samt 25 och 50 ppm varierande	6 tim.	24	Färgseende, kontrastkänslighet, luktröskel, reaktionstid (enkel och komplex), minne, motorik.	Inga effekter	(133, 140)

**Tabell 2.** Yrkesmässig exponering och effekter på resultaten i psykologiska prestationstest.

Exponeringsnivå	Antal år	Effekt	Typ av studie	Ref.
20 ppm <sup>a</sup>	8	6,5% förlängning av valreaktionstid.	Meta-analys <sup>b</sup>	(8)
21,9 ppm <sup>c</sup> (0–181 variationsvidd)	8,3 ±7,9	Förlängd reaktionstid och förhöjd vibrationströskel.	Tvärsnitt 41 exp. 45 kont.	(149)
30 ppm <sup>d</sup> (20% av mättn.>50 ppm)	5 ±4,5	Förlängd reaktionstid.	Tvärsnitt 30 exp. 30 kont.	(77)
36 ppm <sup>c</sup>	< 10 år <sup>e</sup>	Förlängd reaktionstid och försämring på kodningstest.	Tvärsnitt 90 exp. 64 kont.	(159)

<sup>a</sup> Värdet 20 ppm är en beräkning med linjär regression av den exponeringsnivå som ger upphov till signifikanta effekter efter 8 års exponering.

<sup>b</sup> Av de studier som ingår är två (77, 149) citerade i detta underlag.

<sup>c</sup> Medelvärde.

<sup>d</sup> Författarnas beräkning från metaboliter i urin. Medelvärdet var 722 mg MA+PGA/g kreatinin (95%KI = 610 – 833).

<sup>e</sup> Tid i yrket anges i originalrapporten som antal timmar i lamineringsarbete.

I en fransk studie jämfördes resultaten hos 30 båtbyggare, exponerade för styrenhalter i allmänhet lägre än 50 ppm, med resultaten hos 30 anställda vid samma företag vilka inte exponerats för styren. Grupperna var matchade med avseende på etnicitet, kön, ålder, och intellektuell samt sociokulturell nivå. Bullernivåerna var jämförbara för grupperna. Alla mätningar genomfördes på

måndagar, och test genomfördes både före och efter skiftet. Tre test av uppmärksamhet och minne gjordes, och samma dag som testningen genomfördes mättes MA och PGA i urin, och lufthalter av styren mättes individuellt med passiv provtagning samt stationärt vid varje arbetsstation. Halten av styren i luft var i genomsnitt 22,7 ppm, med en variationsvidd på 4-55 ppm. Halten av MA + PGA var på morgonen före exponering 37,6 (0-165) mg/g kreatinin, och på kvällen 574,8 (90-2180) mg/g kreatinin. En relativt god korrelation mellan styren i luft och metaboliter i urin erhöles,  $r = 0,73$  ( $p < 0,001$ ). Metaboliter bestämdes även i urinprov, tagna efter skift, under tio månader och medelvärdet var 722 mg/g kreatinin (95%KI = 610 – 833). Enligt författarna motsvarar denna halt en genomsnittlig exponering på ca 30 ppm, men 20% av proven motsvarade halter över 50 ppm. De exponerade presterade sämre än kontrollerna i samtliga tre test, såväl före som efter exponering. När de exponerade delades in i tre grupper kunde inget tydligt dos-effekts samband ses. Resultaten tolkas av författarna som en tydlig indikation på långtidseffekter av styren, då skillnaden mellan exponerade och kontroller var oberoende av akut exponering (77).

En tvärsnittsstudie genomfördes i en retrospektiv kohort vid ett båtvarv i Belgien. Man undersökte en grupp tidigare styrenexponerade (N=90), och en grupp med lågintensiv pågående exponering (N=27), och jämförde resultaten med en kontrollgrupp (N=64). Gruppen tidigare exponerade arbetare undersöktes tre till fyra år efter avslutad exponering. Mellan 4 och 9% av de tidsvägda mätningarna överskred 50 ppm. För 4% av korttidsvärdena överskreds 100 ppm enligt en tidigare studie (publicerad endast på holländska). Företagets register innehöll uppgifter som tillät bestämning av exakt antal exponerade timmar för varje enskild arbetare, samt exponering vid motsvarande tidpunkter. Den genomsnittliga exponeringen under åren 1982-1989 för de arbetare som fortfarande var i arbete uppgick till 35 ppm, medan den uppgick till 37 ppm för dem som inte längre var exponerade. Exponeringsnivån för de som vid undersökningstillfället fortfarande exponerades var i medelvärde 9,6 (SD  $\pm 5,6$ , variationsvidd 2,7 – 28,2) ppm. Författarna hänvisar i sina slutsatser till en exponeringsnivå på 155 mg/m<sup>3</sup>, vilket motsvarar cirka 36 ppm. Båda de exponerade grupperna presterade sämre än kontrollpersonerna på testen ”Symbol Digit” (ett kodningstest) och sifferminne. Resultatet i ett motoriskt koordinationstest var sämre endast för den tidigare exponerade gruppen. Dessa skillnader bestod även efter att ett flertal confounding variabler tagits med i den statistiska modellen. Endast antal år i exponerat arbete korrelerade med prestation, dvs. intensiteten i exponeringen var inte relaterad till prestation (159).

I en studie från Taiwan publicerad 1996, undersöktes 41 exponerade och 45 kontrollpersoner från sex företag som tillverkade glasfiberarmerad plast. Av den ursprungliga gruppen på 177 personer uteslöts 25 personer med mindre än sex års utbildning, då de inte klarade av att genomföra testen. Ytterligare 26 personer vägrade att genomföra testen, och 40 personer uteslöts av medicinska skäl. På dagen för undersökningen gjordes 88 personburna och 22 stationära exponeringsmätningar. Gruppindelningen baserades på dessa mätningar, och de lägst expo-

nerade (0-6,4 ppm) fördes till kontrollgruppen. För den exponerade gruppen konstaterades ett tidsvägt medelvärde på 21,9 och ett medianvärde på 8,6 ppm (variationsvidd 0-181). Antal år i exponerat arbete var  $8,3 \pm 7,9$ . Förutom frågeformulär och psykologiska prestationstest gjordes test av vibrationströskel och temperaturtröskel för att undersöka funktion i det perifera nervsystemet. Signifikanta skillnader mellan grupperna kunde ses i ett test av uppmärksamhet, samt i vibrationströsklar både i händer och fötter (149).

#### Effekter på färgseende

Det test av färgseende som används i majoriteten av de citerade studierna är "Lanthony d15". Testet består av 15 färgprover i omåttade pastellfärger, som utifrån en given startpunkt ska sorteras i ordning efter färg. Testet är ursprungligen konstruerat för att differentiera mellan olika typer av färgsinnesdefekter, men har pga. sin känslighet kommit att användas allmänt inom yrkestoxikologiska undersökningar under de senaste 20 åren. Resultaten rapporteras vanligen som ett index, CCI (Color Confusion Index), vilket speglar hur allvarliga fel som görs vid sorteringen. Mekanismen bakom de observerade effekterna på färgseende är inte känd, dvs. man vet inte om detta är en effekt på nervsystemet eller någon annan effekt på ögat. Man vet heller inte i vilken utsträckning denna effekt är reversibel, men viss reversibilitet antyds i några undersökningar.

I det följande redovisas tolv rapporter avseende effekter på färgseende hos styrenexponerade arbetare. Nio av dessa är originalrapporter (20, 46, 49, 52, 53, 57, 73, 74, 87, 147), en är en statistisk beräkning av kritisk exponeringsnivå baserad på två studier (21), och två är meta-analyser (8, 125). De relevanta studierna är sammanfattade i tabell 3.

I en studie genomförd i Japan ingick 87 exponerade arbetare och 87 kontroller, vilka alla var män. Exponeringsnivåerna låg enligt fasta mätstationer mellan 7 och 36 ppm. De exponerade delades in i tre grupper beroende på koncentrationen av MA i urin; MA < 0,1 g/l, MA 0,1-0,2 g/l, MA > 0,2 g/l. Dessa gränser för MA motsvarar enligt författarna en styrenexponering på < 8 ppm, 8-16 ppm, och över 16 ppm och medelvärden för MA i respektive grupp en exponering om ca. 4, 10, och 46 ppm. Färgseendet för de exponerade var sämre än för de matchade kontrollerna i både den mellersta och den högsta exponeringsgruppen. Det fanns även ett dos-effektsamband ( $r=0,38$ ;  $p < 0,001$ ) mellan MA och prestation i färgtestet (87).

År 2002 publicerade den japanska forskargruppen ytterligare en studie av båtbyggare exponerade för styren, och en blandad kontrollgrupp. Efter indelning i hög- respektive lågexponerad grupp och matchning på ålder analyserades resultaten för två exponerade grupper och en kontrollgrupp om 29 personer vardera. Exponeringsnivån i de två grupperna var under respektive över 10 ppm beräknat utifrån metaboliter (MA och PGA) i urin. Både den hög- och den lågexponerade gruppen presterade signifikant sämre i färgtestet än kontrollgruppen (57).

**Tabell 3.** Effekter i test av färgsinne vid yrkesmässig exponering.

Exponeringsnivå (ppm)	Antal år	Effekt	Typ av studie	Ref.
< 10 <sup>a</sup> > 10 <sup>a</sup>		Signifikant skillnad mot kontroller i båda grupperna. Svag dos-effekt korrelation.	Tvårsnitt 29 högexp. 29 lågexp. 29 kont.	(57)
< 8 <sup>a</sup> 8 – 16 <sup>a</sup> > 16 <sup>a</sup>	6	Effekter från 8-16 ppm jämfört med kontroller. Dos-effekt korrelation.	Tvårsnitt 21 lågexp. 24 medelexp. 42 högexp. 87 kont.	(87)
16		Signifikant skillnad. Dos-effekt korrelation.	Tvårsnitt 36 exp. 36 kontroller	(53)
16,2 (var. vidd 1-129)	7	Försämrat färgseende i exponerad grupp.	Tvårsnitt 41 exp. 41 kontroller	(52)
20 <sup>b,c</sup>	8	Försämring av färgseende 2,3%, motsv. 1,7 års åldrande.	Meta-analys av 6 olika studier <sup>d</sup> . Beräkning av nivå f. sign. effekter.	(8)
9 <sup>e</sup> (var. vidd 1-13) 23 <sup>e</sup> (var. vidd 14-30)	12,9 resp. 17,8	Signifikant skillnad mellan grupperna. Svag dos-effekt korrelation (p=0,52).	Tvårsnitt 55 lågexp. 53 högexp.	(73, 74)
24,3	6,5	Signifikant fler individer med fel i färgsinne-test i exponerad grupp.	Tvårsnitt 60 exp. 60 kontroller	(49)
< 30 <sup>a</sup> > 30 <sup>a</sup>	7	Signifikant skillnad mellan högexponerade och kontroller.	Tvårsnitt 40 lågexp. 17 högexp. 57 kontroller	(46)

<sup>a</sup> Beräkning utifrån metabolhalter i urin, se avsnitt om biologisk exponeringsmätning.

<sup>b</sup> Statistisk beräkning av nivå där signifikanta effekter uppstår.

<sup>c</sup> Beräknat utifrån olika dosmått i de olika studierna.

<sup>d</sup> Alla sex studierna ingår även i detta underlag.

<sup>e</sup> Beräknat medelvärde för exponering under hela yrkeskarriären.

En svensk studie av styrenexponerade publicerad 2005 baserar sig på data insamlade under 1998-99. Aktuell exponeringsnivå för de 108 deltagande arbetarna vid tiden för studien varierade mellan 1 och 20 ppm. Ett individuellt beräknat index för genomsnittlig exponering under karriären (LWAE) varierade mellan 1 och 30 ppm. Arbetarna delades in i två grupper enligt detta index, och medelvärdet för de två grupperna var 9 ppm (variationsvidd 1–13) respektive

23 ppm (variationsvidd 14–30). Grupperna jämfördes med avseende på resultat i färgtestet, och det förelåg en signifikant skillnad mellan de båda grupperna. Ett svagt dos-effektsamband med historiska exponeringsdata kunde ses. Det fanns dock inget samband mellan färgseende och aktuell exponering (73, 74).

En av de tidigaste studierna som visade effekter på färgseende av exponering för relativt låga halter av styren publicerades 1991 av forskare från Italien. I en studie av färgseende hos en grupp om 41 exponerade och deras matchade kontroller fann man en dosrelaterad effekt av ca 7 års exponering för i medeltal 16,2 ppm (geometriskt medelvärde), variationsvidd 1-129 ppm (52).

Samma forskargrupp publicerade två år senare en studie av färgseende hos 36 exponerade och deras matchade kontroller. Denna studie publicerades som en del av en större studie avseende halter av styrenmetaboliter i urin. Även här var exponeringen ca 16 ppm (geometriskt medelvärde), och färgseendet var sämre i den exponerade gruppen. Man fann även en dos-effekt korrelation (53).

En annan tidig studie, som visade effekter på färgseende av exponering för låga halter av styren, publicerades 1992. Denna rapport avser 60 exponerade arbetare vid ett båtvarv, som jämfördes med en kontrollgrupp matchad på ålder, social status och etnicitet. På dagen för testet var lufthalten av styren 24,3 ppm och halten av MA och PGA i urin var efter skift 287 mg/g kreatinin. Inga skillnader i antalet fel kunde påvisas i färgtestet, men en signifikant större andel av den exponerade gruppen hade fel som antydde påverkan. Man fann också skillnader i prestation med ett motoriskt test (49).

En grupp om 57 styrenexponerade och deras matchade kontroller undersöktes med avseende på färgseende. Den genomsnittliga exponeringsnivån för hela gruppen var 18,5 ppm (variationsvidd 6,6–36,4) uppmätt med stationär provtagning. Exponerade presterade sämre än kontroller. När de exponerade delades in i två grupper beroende på halten av MA i urin, erhöles två grupper, en exponerad för upp till 30 ppm och en över 30 ppm. Vid jämförelse med åldersmatchade kontroller framkom en gruppskillnad endast för gruppen exponerad för halter över 30 ppm (46).

Under 2001 publicerade en forskargrupp från Tyskland vad de kallar en interventionsstudie i en liten grupp om 22 styrenexponerade laminärer och 11 kontroller. Totalt genomfördes test av färgseende vid sex tillfällen: måndag förmiddag och torsdag eftermiddag i samma vecka, samt direkt efter 4 veckors ledighet. Testen upprepades enligt samma schema efter ca 10 månader då exponeringsnivån reducerats. Styrenexponeringen kontrollerades genom mätning av MA och PGA i urin i samband med testet på torsdag eftermiddag. Exponerade arbetare presterade sämre än kontrollerna i färgtestet på torsdag eftermiddag. Efter fyra veckors semester hade färgseendet avsevärt förbättrats. Vid undersöknings-tillfället 10 månader senare var färgseendet ytterligare förbättrat vid motsvarande tre testtillfällen, och värdena återgick till ”normal range”. Författarna konstaterar att styren har en dosberoende effekt på färgseende (147). De hävdar att effekten är reversibel, vilket deras data antyder, men underlåter att påpeka att det även vid den lägre exponeringen finns en tendens till försämring över arbetsveckan. De hävdar

också att ”The current BAT value (600 mg MA + PGA per gram creatinine) protects employees from this non-adverse effect”.

I en studie av 128 styrenexponerade båtbyggare vid tre företag i Canada undersöktes synskärpa, färgseende och kontrastkänslighet. Enligt stationär provtagning var medelvärdet för exponeringen 48 ppm (SD=61, första kvartilen 5 ppm, median 10 ppm, och tredje kvartilen 89 ppm). MA i urinen analyserades också. De statistiska analyserna genomfördes på 81 personer, efter uteslutning av 47 personer av huvudsakligen medicinska skäl. Analyserna omfattade 79 män och 2 kvinnor. I genomsnitt var åldern 29 år (SD=8), och anställningstiden 5 år (SD=4). Resultaten visar att både färgseende och kontrastkänslighet påverkas negativt av styren, och ett dos-effekt-samband kunde ses (20).

I ett försök att statistiskt beräkna ett LOAEL användes data från de ovan beskrivna studierna av Gobba *et al.* (52) och Campagna *et al.* (20) av en grupp forskare från Canada och Italien (21). Analysen baseras på totalt 118 arbetare, varav 67 från Canada och 51 från Italien. Den matematiska modell som använts indikerar ett LOAEL på 4 ppm, med en övre gräns för ett 95%-igt konfidensintervall på 26 ppm (21). Den använda modellen har dock inte vunnit någon allmän acceptans inom riskbedömning, och författarna själva förefaller osäkra på tolkningen av resultaten.

I en meta-analys av resultaten från sex olika studier (21, 46, 52, 54, 57, 87) har en grupp amerikanska forskare beräknat vilken effekt som kan väntas vid åtta års exponering vid det gällande gränsvärdet för styren på 20 ppm. Man fann att meta-analysen gav signifikant resultat, och att effekten av 8 års exponering vid 20 ppm motsvarar den försämring av färgseendet som förknippas med en ökning i ålder på 1,7 år (8).

Ytterligare en rapport skall redovisas här, trots att den inte heller innehåller någon ny empiri. Denna avser också en s.k. meta-analys av sju olika grupper från sex originalstudier, och genomfördes av en forskargrupp i Dortmund. De ingående studierna var (46, 52, 53, 86, 87, 147). Trots att alla de ingående studierna rapporterar signifikanta fynd, blir meta-analysen enligt författarna inte signifikant, beroende på en alltför stor spridning i effektstorlek över studier. Författarna diskuterar tämligen ingående möjliga anledningar till den uteblivna signifikansen (dvs. den stora spridningen), men kommer inte till någon entydig slutsats (125).

#### Effekter på hörsel och balanssinne

Ett antal studier som belyser sambandet mellan styrenexponering och effekter på hörsel och balanssinne har publicerats under senare år. Ett problem vid utvärderingen av dessa studier är att de undersökta gruppernas exponering för buller ofta inte är redovisad, eller i bästa fall är bristfälligt kartlagd. Historiska data saknas ofta helt. Här redovisas kortfattat resultaten från studier som belyser sambandet mellan låg styrenexponering och effekter på hörsel och balanssinne (tabell 4).

**Tabell 4.** Effekter på hörsel och balansorgan i tvärsnittsstudier vid yrkesmässig exponering för styren.

Exponeringsnivå	Antal år	Antal	Effekt	Ref.
7,5 ppm <sup>a</sup>	7,1 (SD 6,2)	32 exp. 60 kont.	Signifikant högre hörrösklar för de flesta testade frekvenserna jämfört med kontrollgruppen.	(106)
14,5 ±12,2 ppm <sup>b</sup>		290 exp. 223 kont.	Oddsquoten för hörselnedsättning vid styrenexponering var 3,9 (95%KI 2,4-6,2) efter justering för ålder, kön, aktuell och tidigare bullerexponering. Ett signifikant positivt linjärt samband mellan medelexponering för styren under yrkeskarriären och förhöjda hörrösklar vid 6 och 8 kHz rapporterades.	(141, 142)
18 ppm <sup>c</sup> 3,8 ppm <sup>d</sup> 9,1 ppm <sup>e</sup>	17 (1-39) (STY)	65 (STY)	Personer exponerade för styren utan höga bullernivåer visade signifikant högre hörrösklar vid några frekvenser jämfört med enbart bullerexponerade eller kontrollgruppen.	(112)
	12 (1-35) (B)	78 (B)		
	18 (2-38) (K)	81 (K)		
15,6 ppm <sup>f</sup> 3,2 ppm <sup>g</sup> 9,1 ppm <sup>e</sup>		154 (STY och STY+B)  159 (B och K)	I den slutgiltiga multipla logistiska regressionsanalysen var det endast aktuell bullernivå, ålder och halten MA i urin som signifikant påverkade hörrösklarna. En ökning av halten MA i urin med 152 mg/g kreatinin medförde ett odds ratio för hörselnedsättning på 2,44 (95%KI 1,01-5,89).	
25 ±28 ppm 5 ±10 ppm (kontroller)		88 exp. 88 kont.	Signifikanta effekter på flera variabler i balanstest påvisade även efter relativt kort tids exponering.	(146)
37 ppm (variationsvidd 3-98 ppm)	7,6 (2-25)	20 exp. 10 kont.	Balanstest påverkade. Audiometri och ABR ingen effekt.	(19)

STY = enbart styrenexponerade; STY+B = styren och bullerexponerade; B = enbart bullerexponerade; K = kontrollgrupp.

<sup>a</sup> Beräknat från urinvärde på 149 ±80 mg MA + PGA/g kreatinin.

<sup>b</sup> Beräknat medelvärde under hela yrkeskarriären (variationsvidd 0,8-72,5 ppm).

<sup>c</sup> Beräknat medelvärde under hela yrkeskarriären.

<sup>d</sup> Uppmätt luftexponering (variationsvidd 0,1-22,5 ppm).

<sup>e</sup> Beräknat från urinvärde på 136,8 mg MA/g kreatinin (variationsvidd från under detektionsgränsen till 30 ppm). Värdet är en underskattning pga. utspädningseffekter, se text.

<sup>f</sup> Av Kriteriegruppen beräknat medelvärde under hela yrkeskarriären i STY och STY+B.

<sup>g</sup> Uppmätt luftexponering. Av Kriteriegruppen beräknat medelvärde i STY och STY+B.

En polsk forskargrupp (141, 142) undersökte effekterna på hörseln av yrkesmässig exponering för lösningsmedel (enbart styren eller styren och toluen) inom plastbåts- och plastindustrin. Gruppen bestod av 290 personer (250 exponerade för enbart styren) med en medelexponering under yrkeskarriären för styren på  $14,5 \pm 12,2$  ppm (variationsvidd 0,8-72,5 ppm) och buller på  $82,1 \pm 4,3$  dB (variationsvidd 71,3-93,0 dB). Referensgruppen bestod av 223 icke lösningsmedelsexponerade tjänstemän och industriarbetare. Bland tjänstemännen ( $N = 157$ ) var bullerexponeringen i medeltal  $73,2 \pm 5,3$  dB under yrkeskarriären och bland industriarbetarna ( $N = 66$ )  $89,2 \pm 3,1$  dB. Antalet avvikande audiogram var i den lösningsmedelsexponerade gruppen 63,1% och i referensgruppen 41,7% och i den multipla logistiska regressionsanalysen var oddskvoten 3,9 (95%KI 2,4-6,2) för hörselnedsättning relaterad till styrenexponering efter justering för ålder, kön, aktuell och tidigare bullerexponering. Man fann även ett signifikant positivt linjärt samband mellan medelexponering för styren under yrkeskarriären och förhöjda hörtrösklar vid 6 och 8 kHz.

En forskargrupp från Finland publicerade en studie av 252 styrenexponerade i plastbåtsindustrin (146). Man utförde balansmätningar, mätte lufthalter av styren för 148 arbetare med passiva provtagare, och analyserade MA och PGA i urin. Två grupper, den ena bestående av 88 "laminerare" och den andra av 88 arbetare med lägre exponering, matchades med avseende på ålder. Den högexponerade gruppen hade ett beräknat medelvärde för styren i luften på  $108 \text{ mg/m}^3$  (SD=119), motsvarande 25 ppm, medan den lågexponerade gruppen hade ett beräknat medelvärde på  $21 \text{ mg/m}^3$  (SD=42), dvs. 5 ppm. Gruppen med högre exponering presterade sämre i ett flertal parametrar i balanstestet.

I en tvärsnittsstudie av personal vid 11 svenska företag undersökte Morata *et al.* (112) hörselnedsättning hos personer utsatta för låga halter styren och/eller buller. Fyra grupper jämfördes: en grupp exponerade för styren ( $N=65$ ), en för styren och höga bullernivåer ( $N=89$ ), en för höga bullernivåer ( $N=78$ ) och en kontrollgrupp ( $N=81$ ) som inte var exponerade för vare sig för styren eller höga bullernivåer. I de två bullerexponerade grupperna var bullernivåerna i medeltal 85 dB respektive 89 dB (variationsvidd 75-116). I den styrenexponerade gruppen respektive kontrollgruppen var nivåerna 82 dB (variationsvidd 75-84) och 77 dB (variationsvidd 69-86). Styrenexponeringen mättes under en dag med personburen mätutrustning och befanns i den styrenexponerade gruppen vara 3,8 ppm (variationsvidd 0,05-22,5) och i den styren och bullerexponerade gruppen 2,8 ppm (variationsvidd 0,01-11,7). Samma dag som luftexponeringsmätningen gjordes samlades också urin med start från skiftets början och 24 timmar framåt. Halten MA var i den styrenexponerade gruppen 137 mg/g kreatinin (variationsvidd under detektionsgränsen-441) och i den styren och bullerexponerade gruppen 137 mg/g kreatinin (variationsvidd under detektionsgränsen-456). Korrelationen mellan MA-halter i urinen och lufthalter av styren var signifikant men låg ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,27$ ). Även en uppskattning av livstidsexponeringen för styren gjordes baserad på uppgifter i företagets register. I den styrenexponerade gruppen var den beräknade livstidsexponeringen  $306 \text{ ppm} \times \text{år}$  (medelexponeringstid 17 år) och i gruppen



även exponerad för höga bullernivåer 208 ppm x år (medexponeringstid 15 år). Personer exponerade för styren (med eller utan höga bullernivåer) visade signifikant högre hörtrösklar vid 2, 3, 4 och 6 kHz jämfört med enbart buller-exponerade eller kontrollgruppen. Bland ett flertal variabler som analyserades i den slutgiltiga multipla logistiska regressionsanalysen var det endast aktuell bullernivå, ålder och halten MA i urin som signifikant påverkade hörtrösklarna. En ökning av halten MA i urin med 152 mg/g kreatinin medförde ett odds ratio för hörselnedsättning på 2,44 (95%KI 1,01-5,89), dvs. en ökning av exponeringen med  $\approx 10$  ppm ger mer än en fördubbling av risken för hörselnedsättning. Inga statistiskt signifikanta interaktioner annat än rent additiva kunde påvisas mellan styren och buller (112). Omräkning av urinhalterna av MA till lufthalter av styren, se avsnittet Biologiska exponeringsmarkörer (300 mg MA/g kreatinin efter skift motsvarar en luftexponering för 20 ppm styren(1)), ger en luftnivå på 9,1 ppm (variationsvidd från under detektionsgränsen till ca 30 ppm) i de båda styren-exponerade grupperna. Emellertid är detta en underskattning av aktuella lufthalter pga. utspädningseffekter då urin samlades från början av skiftet och 24 timmar framåt.

En mer ingående utvärdering av data från ovanstående studie rapporterades av samma forskargrupp under 2006 (80). Här redovisas analyser av mer detaljerade hörseltest och man konstaterar att effekterna på hörselsinnet sannolikt inte bara är lokalt i örat, utan även en effekt i CNS.

En liten grupp om tjugo exponerade arbetare studerades av Calabrese och kollegor (19) med mätningar av hörsel, balans och hjärnans elektriska aktivitet. Exponeringen mättes med passiv provtagning, och uppskattades även via styren-metaboliter i urin. Medelvärde för exponering låg på 37 ppm (SD=29), och variationsvidden var 3-98 ppm. Urinproven samlades in på fredag morgon före exponeringen. Summan av MA och PGA var i medeltal 348 mg/g kreatinin (SD=197). Data för de exponerade jämfördes med olika referensmaterial för de olika testen. Inga effekter kunde ses på audiometri eller "auditory brainstem responses" (ABR), medan däremot ett flertal parametrar i balanstestet var påverkade.

I en sannolikt inte referee-granskad proceedings från en konferens publicerades under 2007 en undersökning av en liten grupp styrenexponerade vid ett stort italienskt båtvarv (106). Bullernivån i arbetet för de undersökta var i medeltal 73 dB(A), vilket normalt inte förorsakar hörselskada. Dessa jämfördes med en kontrollgrupp. De två grupperna kontrollerades även för bullerexponering på fritiden, familjehistoria med nedsatt hörsel, tidigare problem med hörseln, samt användning av mediciner med känd ototoxisk effekt. Mätning av buller gjordes på arbetsplatsen. Styrenexponeringen kontrollerades via mätning av metaboliter (MA+PGA) i urin efter skift, och man mätte hörtrösklar vid ett flertal frekvenser (0,5-1-2-3-4-6-8 kHz). Uppmätta halter av MA och PGA i urin motsvarar 7,5 ppm styren i luften. De 20 undersökta exponerade männen, och 12 undersökta kvinnorna, matchades med avseende på ålder och kön till kontrollgruppen om 60 personer. Matchningen gav 20 män och 4 kvinnor i vardera gruppen, och i den

statistiska analysen påvisades att de exponerade hade något sämre hörsel vid alla undersökta frekvenser utom 8 KHz på höger öra. Hörselnedsättningen var maximalt 25 dB.

Hörtrösklar hos en grupp laminärer (n=127) och icke-laminärer (n= 127) som arbetade med plastbåtstillverkning testades vid två tillfällen; under en arbetsvecka och i samband med en ledighet. Vid det senare tillfället hade de varit exponeringsfria i 7-23 dagar. Baserat på urinmetaboliter delades personerna in i låg-, medel- och högexponerade. Halterna av metaboliter i urin för de tre grupperna var 51, 229 respektive 970 mg MA + PGA/g kreatinin (omräknat till luftnivåer motsvarar detta 2,5, 11,5 och 48,5 ppm styren, se avsnittet om Biologisk exponeringsmätning). Effekter påvisas endast vid exponeringsnivåer på 30-50 ppm efter många års exponering (148).

### *Ischemiska hjärtsjukdomar (IHD)*

Sammanlagt 40 688 personer som arbetade med armerad plast i Danmark, Finland, Italien, Norge, Storbritannien och Sverige följdes med avseende på dödlighet och jämfördes med den nationella befolkningen i respektive land. Dödligheten i cirkulationsorganens sjukdomar var lägre än förväntat och SMR varierade mellan 0,91 och 0,97 i de exponerade grupperna (88).

Arbetare som utvecklade och tillverkade styrenbaserade produkter uppvisade en lägre dödlighet ischemiska hjärtsjukdomar vid jämförelse med den nationella befolkningen i USA, SMR 0,81 (95%KI 0,71-0,92) (15).

Dessa resultat överensstämmer med uppfattningen att arbetande befolkningar i allmänhet är friskare än en nationell befolkning som innehåller sjuka och handikappade.

Totalt 5204 personer tillverkade plastbåtar i två företag i USA mellan 1959 och 1978. Kohorten följdes till 1998. På det ena företaget var medexponeringen 42,5 ppm i fiberglasavdelningen och på det andra 71,7 ppm i lamineringsavdelningen. Dessa var de högexponerade avdelningarna. Ingen av avdelningarna uppvisade någon signifikant överrisk i IHD. Däremot fanns en ökad dödlighet i respiratoriska sjukdomar i den högexponerade gruppen vid jämförelse med befolkningen i staten Washington (SMR 2,07, 95%KI 1,24-3,23) eller hela USA (SMR 1,92, 95%KI 1,15-3,00) (129).

Totalt 15 826 personer arbetade med tillverkning av armerad styrenplast under minst 6 månader i 30 olika fabriker i USA under åren 1948-1977. Styrenexponeringen varierade mellan 1-200 ppm. Kohorten följdes till 1989 och dödligheten jämfördes med den nationella dödligheten. Totalt avled 1628 personer i kohorten. Det förelåg ingen överdödlighet i IHD (SMR 1,04, 95%KI 0,94-1,14) men däremot återfanns en överdödlighet i IHD för personer som arbetat kortare tid än 1 år (SMR 1,29, p<0,05) (168). Personer exponerade eller anställda kortare tid än 1 år brukar uppvisa en ökad dödlighet jämfört med personer med längre anställning. Denna överdödlighet brukar vara starkare för mentala sjukdomar och yttre orsaker än för IHD (13).

I en studie av 498 fall av IHD jämfördes dessa med ett slumpmässigt urval av 997 personer som var anställda under 1943-1984 i två styren-butadien gummitillverkande industrier i USA. Både styren- och butadienexponeringen bedömdes och rankades från 0 till 10 i en exponeringsmatris innehållande 579 arbetsuppgifter. De som varit styrenexponerade de senaste två åren uppvisade en ökad dödlighet i akut IHD (Relativ Risk 4,99, 95%KI 1,7-23,34). Det fanns inget signifikant samband med kronisk IHD. För akut IHD fanns ett dos-respons-samband med en överrisk då styrenhalten överskred 0,2 ppm under de senaste 2 åren. Vid en halt över 0,3 ppm var överrisken 4 (RR 4,3, 95%KI 1,6-11,8) (108).

I en senare studie inkluderades totalt 16 579 män som arbetade i styren-butadien gummitillverkande industrier i USA och Canada. Studien inkluderar även de två industrierna som ingick i Matanoski och Taos undersökning (108). Här observeras inget signifikant samband mellan styrenexponering under de senaste två åren och akut dödlighet i IHD. Däremot fanns ett samband mellan genomsnittlig styrenexponering under arbetslivet och kronisk IHD hos personer under 55 år (44).

Det finns misstankar om ett samband mellan exponering för styren och IHD i en studie (108). Dessa misstankar har inte kunnat bekräftas i en större studie med liknande design (44). En förklaring till denna skillnad kan vara att i den studie som observerade en ökad risk (108) inkluderades samtliga anställda medan i den andra studien (44) inkluderades endast personer som arbetat minst ett år.

### *Effekter i andningsvägarna*

Styren har rapporterats orsaka irritation i ögon, hals och andningsvägar vid ca 20 ppm i luft (70). Welp *et al.*, undersökte om styren orsakar icke-maligna lungsjukdomar i den kohort om 34 560 män och 6128 kvinnor som ingick i den europeiska lungcancerstudien som rapporterats av Kogevinas *et al.* (88), se nedan. Man fann att lunginflammation som dödsorsak var signifikant associerad (p för trend 0,01) till intensiteten i exponering för styren (medelexponeringsnivå) men inte till kumulativ exponering. Dödlighet i bronkit, emfysem och astma var inte associerad till styrenexponering (156).

Toxiska effekter i andningsvägarna har även rapporterats från försök på råttor och möss (Tabell 5). Känsligheten är större hos möss än hos råttor och hyperplasi i epitelet i näsväggar och i lunga har rapporterats vid kronisk exponering för 20 ppm hos möss och 50 ppm hos råttor (36, 37, 38). Ökad celledelning i terminala bronkioler har också observerats efter oral exponering 100 mg/kg/dag under 5 dagar (58). Minskade nivåer av Clara cell protein (CC16) och morfologiska skador i terminala bronkioler hos möss vid styrenexponering tyder på att Clara celler är målc cellerna för cytotoxicitet i lunga (24, 25, 37, 38, 51, 62, 83). Styrens toxiska effekter i andningsvägarna antas i huvudsak bero på oxidation till SO och den mer sällsynta ringoxiderade metaboliten 4-vinylfenol, som är mer toxisk än SO i lunga hos mus (22-26, 39, 83, 167).

**Tabell 5.** Toxiska effekter i andningsvägarna efter styreninhalation hos försöksdjur.

Exponering	Djurart	Effekter	Ref.
20 ppm 6 h/d, 5 d/v, 104 v (hanar) 98 v (honor)	CD-1 möss	Degeneration och atrofi i näslemhinnan, och hos honor även signifikant ökning av bronkoalveolära benigna tumörer (adenom).	(37)
40 ppm 6 h/d, 3 d	CD-1 möss	Ökad celledelning i lunga.	(58)
40 ppm 6 h	CD-1 möss (honor)	Ökad nivå av ALP och LDH och sänkt nivå av CC16 i lunglavage och sänkt nivå av CC16 i blodserum.	(51)
160 ppm 6 h/d, 5 d	CD-1 (honor)	Destruktion av Clara celler i lunga.	(51)
50 ppm 6 h/d, 5 d/v, 104 v	SpD råttor	Låggradiga men dosrelaterade histopatologiska förändringar i näslemhinna hos alla styren-exponerade djur avlivade v 52 och v 104.	(36)

### Övriga toxiska effekter

Levertoxicitet har rapporterats vid exponering för styren vid arbete med glasfiber- armerad plast från två oberoende studier av 47 och 21 individer med två separata kontrollgrupper om 14 respektive 26 individer (16). Exponeringsberoende signifikant ökade nivåer av bilirubin (direkt) och ökad transaminasaktivitet (ALAT och ASAT) beskrevs. Medelvärden för exponering var i de två exponerade grupperna 21,8 respektive 24,1 ppm och anställningstiden var för de exponerade 3,8 respektive 5,5 år.

Resultat från försöksdjur antyder att styren orsakar en kraftig men reversibel oxidativ stress i levern (26, 150). En engångs i.p. exponering av möss för styren, 600 mg/kg, gav en reversibel sänkning av GSH-nivåer och en kompensatorisk aktivering av enzymet gamma-glutamylcysteinsyntas (26, 150). Histologiska förändringar och initialt sänkta nivåer av reducerat GSH i levern rapporterades också vid exponering av råttor för 300 ppm styren 6h/dag, 5 dagar/vecka under 11 veckor (153).

Oxidativa skador inkluderande påverkan på viabilitet, permeabilitet, nivåer av reducerat glutation och antioxidantiska enzymer samt DNA-strängbrott (comet assay) har rapporterats vid exponering av humanhud för styren från 100 ppm *in vitro* (34).

Några enstaka fall av allergiskt kontakteksem finns rapporterade för styren (32, 138, 139). I marsvinsförsök (guinea pig maximization test) har styren klassificerats som ett svagt (138) respektive mild/moderat (oklart vilket) (134) kontaktallergen. Mot bakgrund av att styren är ett vanligt förekommande ämne och man kan förmoda att hudkontakt varit vanlig, är slutsatsen att styren troligen mycket sällan orsakar kontaktallergi.

## Genotoxicitet

### *In vitro data*

Styrenets förmåga att skada arvsmassan har testats i stor omfattning i olika system. Vid IARCs senaste utvärdering (2002) av styren med avseende på genotoxicitet angavs att SO orsakar mutationer (med och utan metabol aktivering) i Ames *Salmonella* test (71). Styren, däremot, angavs huvudsakligen uppvisa negativa resultat för mutagenicitet i Ames test. Vissa positiva resultat har rapporterats efter metabol aktivering.

Styren är inte reaktivt med DNA men SO binder kovalent till DNA och till proteiner. SO har i ett flertal studier visats bilda N<sup>2</sup>- och O<sup>6</sup>- addukter till guanin i DNA i mammalieceller som exponerats *in vitro* (71, 166).

I humana lymfocyter, som exponerats *in vitro* för styren vid relativt höga koncentrationer har promutagena skador i form av strängbrott och DNA-fragmentering påvisats, vilket också stämmer med observationer av addukter till DNA och proteiner (71). I Tabell 6 redovisas fem nyligen publicerade *in vitro* studier av DNA-skador i humana lymfocyter orsakade av höga doser av styren och SO.

En aktiv metabolism i blodet av styren till genotoxiska metaboliter har visas vid exponering av kinesiska hamsterceller (V79 celler) för styren (2,4 och 4,8 mM under fyra timmar) i ett rättleverperfusionssystem som innehöll röda blodkroppar (hemoglobin) från ko (6). V79 celler odlade på glasplattor placerades i perfusat-systemet direkt efter levern så att perfusatet sköljde över cellerna. En anmärk-

**Tabell 6:** Skador på arvsmassan i humana celler *in vitro*<sup>a</sup>.

System	Dos	Effekt	Utfall	Ref.
Humana lymfocyter	Styren, 0,5 och 1,5 mM	Systerkromatidutbyten	Positiv (1,5 mM)	(11)
Humana lymfocyter	Styren, 5 och 10 mM	DNA-fragmentering (comets)	Positiv (5 mM)	(94)
Humana lymfocyter	Styrenoxid, 10, 20, 50, 100 och 200 µM	DNA-fragmentering (comets) Mikrokärnor Systerkromatidutbyten	Positiv (50 µM) Positiv (50 µM) Positiv (50 µM)	(91)
Humana lymfocyter	Styrenoxid, 10, 25, 50, 75 och 100 µM	DNA-fragmentering (comets)	Positiv (25 µM)	(18)
Humana lymfocyter	Styrenoxid, 50 och 200 µM	DNA-fragmentering (comets) Mikrokärnor	Positiv (50 µM) Positiv (50 µM)	(93)
Humana lymfoblastoida celler GSTM1(-)	Styrenoxid, 1-2 mM	Genmutationer (HPRT)	Positiv (1 mM)	(137)

<sup>a</sup> Inte utvärderade av IARC 2002

ningsvärd observation var att närvaron av röda blodkroppar var nödvändig för mutationsuppkomst. Författarna uteslöt att SO skulle vara den bildade DNA-reaktiva metaboliten eftersom SO mycket snabbt metaboliserades av den perfunderade levern och inte gav upphov till mutationer när V79-cellerna exponerades för SO vid en halt av 2,08 mM i upp till fyra timmar.

### Djurdata

I djurförsök har styrenexponering rapporterats öka frekvensen av kromosom-aberrationer, systerkromatidutbyten och mikrokärnor vid höga koncentrationer i några men inte alla försök. Resultaten ger inga övertygande belägg för cytogenetiska skador hos experimentellt exponerade djur enligt IARC 2002 (71). Några studier som publicerats efter IARCs genomgång finns sammanställda i Tabell 7.

I en studie på möss, som exponerades för 750 eller 1500 mg/m<sup>3</sup> styren (176 och 352 ppm), 6 timmar per dag under 1, 3, 7 och 21 dagar uppmättes dosberoende ökning av DNA addukter i lunga och man rapporterade en signifikant ökning av antal mikrokärnor i benmärg vid dag 7 men ej vid dag 21 (163). Mängden mikrokärnor i benmärg vid dag 7 korrelerade signifikant till DNA-strängbrott vid dag 7 men ej vid andra tidpunkter. Studien upprepades med tillägg av ytterligare ett provtagningstillfälle vid dag 14 (47). Den upprepade studien gav inga belägg för exponeringsberoende ökning av mikrokärnor i benmärg.

Utvärderingar av styrenets genotoxicitet som har publicerats de senaste åren har genomgående konstaterat att styren är svagt kromosomskadande i djurförsök (31, 101, 166).

**Tabell 7.** Olika typer av skador på arvsmassan hos däggdjur exponerade för styren *in vivo*<sup>a</sup>.

System	Dos	Effekt	Utfall	Ref.
CD-1 möss, lever	Inhalation 125 och 250 ppm, 6 h	Unscheduled DNA synthesis	Negativ	(29)
CD-1 möss, lunga	Inhalation 0, 40, 160 ppm, 6 h/d, 1, 5 eller 20 d	8-OHdG	Negativ	(51)
CrI:CD råttor, lunga	Inhalation 0, 160 och 500 ppm, 6 h/d, 1, 5 eller 20 d	8-OHdG	Negativ	(51)
NMRI möss, benmärg	Inhalation 352 ppm, 7 och 21 d	SO-adenin och SO-guanin DNA strängbrott (comet assay)	Positiv Svagt positiv	(163)
		Mikrokärnor	Svagt positiv <sup>b</sup>	
NMRI möss, benmärg	Inhalation 352 ppm, 1–21 d	Mikrokärnor	Negativ	(47)

<sup>a</sup> Inte utvärderade av IARC 2002.

<sup>b</sup> Signifikant efter 7 men inte efter 21 dagar.

### Humandata

N<sup>2</sup>- och O<sup>6</sup>- addukter av SO till guanin har påvisats i lymfocyter hos styren-exponerade arbetare (161, 162, 164, 166). Hemoglobin-addukter och O<sup>6</sup>- och N<sup>2</sup>-deoxyguanosin DNA-addukter korrelerar till yttre exponeringsmätningar och till biomarkörer i urin (164).

Wallis och medarbetare visade 1993 med alkalisk elueringsteknik att mängden enkelsträngsbrott i DNA i vita blodceller från 17 styrenexponerade arbetare i en svensk plastindustri var signifikant korrelerade till mängden styren i luft och till mängden MA i urin (155). Halterna i arbetsmiljön låg under det svenska gränsvärdet med ett medelvärde på 7 ppm (range 0,4-20 ppm). Mätningar gjordes före skift, efter skift och påföljande morgon. Enbart mätningarna efter skift visade på signifikant korrelation av strängbrott med exponeringsgraden mätt som styren i blod, styren i urin och MA i urin. Författarna konstaterade att merparten av DNA-skadorna inte blev bestående utan snabbt reparerades.

Användning av kometmetoden har ökat känsligheten i detektion av DNA-enkelsträngsbrott och i senare års studier av styrenexponerade har strängbrott visats i såväl DNA från lymfocyter som från spermier (18, 55, 92, 109, 110). Signifikanta korrelationer har påvisats mellan interna dosmått av typen DNA-addukter eller hemoglobinaddukter och DNA-strängsbrott hos yrkesmässigt styrenexponerade människor (164). Tillsammans med addukter i N-terminalt valin i hemoglobin, som är den känsligaste markören på styrenexponering visar addukt förekomst och strängbrott i DNA på elektrofil aktivitet.

Vidare har en förhöjd förmåga hos lymfocyter från styrenexponerade att reparera DNA-skador vid *in vitro*-exponering visats i celler som behandlats med 0,1 mM SO (55) eller med röntgenbestrålning (5 gray) (165). Resultaten kan ses som ett belägg för att aktuell exponering för styren inducerar DNA-reparationsenzym.

IARC fann vid en genomgång av ett trettiotal studier av yrkesmässig styrenexponering i olika industrier vissa belägg för kvantitativa samband mellan styrenexponering och frekvensen kromosomaberrationer men inte med frekvensen systerkromatidutbyten eller mikrokärnor. Ökad förekomst av kromosomaberrationer rapporterades i 12 av 25 studier, systerkromatidutbyten i sex av 16 studier och mikrokärnor i 3 av 14 studier. Likaså bedömde en expertpanel inom Harvard Center for Risk Analysis att det fanns belägg för exponeringsrelaterade kromosomaberrationer hos styrenexponerade men att det fanns mindre belägg för förekomst av systerkromatidutbyten och mikrokärnor (31). Efter IARCs genomgång har ytterligare 11 studier av genotoxiska effekter/skador hos yrkesmässigt styrenexponerade rapporterats. Resultaten finns sammanfattade i Tabell 8 som också redovisar studien av Wallis från 1993, vilken påvisade strängbrott i DNA vid mycket låga styrennivåer (155).

Tre av studierna (55, 111, 165) är mycket välgjorda, utförligt rapporterade och är baserade på grupper om 44 till 95 exponerade individer. De visar att mikro-

kärnor i lymfocyter korrelerar positivt till urinmetaboliter av styren vid låga exponeringsnivåer.

En studie av 86 tjeckiska lamineringsarbetare, som inkluderade 16 oexponerade arbetare och 26 externa referenter, redovisade statistiskt signifikanta korrelationer mellan frekvensen binukleära lymfocyter med mikrokärnor och halten av styren i luft ( $p < 0,001$ ) respektive halten av styren i blod ( $p < 0,001$ ) (165). Den genomsnittliga lufthalten för samtliga exponerade var  $19,1 \pm 13,2$  ppm.

En belgisk studie omfattade 44 manliga arbetare i en industri med tillverkning av fiberglaslaminerade produkter och 44 matchade manliga referenter från två fabriker som producerade elektriska kablar (55). Studien redovisar signifikanta skillnader mellan exponerade ( $9,5 \pm 9,6$  ppm) och referenter i antal mikrokärnor i mononukleära lymfocyter, binukleära lymfocyter och antal mikrokärnor i näs-sköljvätska ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,02$  respektive  $p = 0,04$ ).

De 95 italienska lamineringsarbetarna (76 män och 19 kvinnor), som undersöktes i studien av Migliore *et al.* 2006 (111) hade halter av styrenmetaboliter i urinen efter skift som låg på  $300 \pm 338,2$  mg MA + PGA per g kreatinin. Lufthalter av styren ( $8,7 \pm 0,9$  ppm) plus halter av glutationskonjugaten M1 och M2 samt den ringoxiderade metaboliten 4-vinylfenol uppmättes för 45 personer och uppvisade starkt signifikanta korrelationer. Studien redovisade klara samband mellan antalet kromosomabberationer och mikrokärnor i lymfocyter. Kromosomabberationer och mikrokärnor korrelerade signifikant till MA+PGA och 4-vinylfenol. I en figur i artikeln, som beskriver korrelationen mellan antalet binukleära mikrokärnor (BNMN) per  $10^3$  celler (Figur 2a) och frekvensen centromer-positiva mikrokärnor (Figur 2b) till halten av 4-vinylfenol framgick att två individer, som var högst exponerade, eventuellt kunde förklara de signifikanta korrelationerna mellan effektmarkörerna och halten 4-vinylfenol. I samband med utarbetandet av detta underlag kontaktades Lucia Migliore och vi fick tillgång till rådata och kunde konstatera att även om dessa två individer togs bort så kvarstod de signifikanta korrelationerna. En observation var att individer med GSTT1-null genotyp hade signifikant högre nivåer av mikrokärnor bland styrenexponerade men inte bland oexponerade. Eftersom GSTT1 uttrycks i erythrocyter, men inte alls i lymfocyter, kan detta fynd tyda på att metabolism av styren till elektrofila metaboliter (som kan konjugeras och avgiftas via GSTT1) i erythrocyter kan vara betydelsefull för uppkomst av DNA-skador i lymfocyter.

I ett arbete som publicerades 2003 redovisade Vodicka och medarbetare en sammanläggning av ett flertal egna tidigare studier som publicerats mellan 1993 och 2001 (164). Man redovisar data från undersökningar av kromosomabberationer i lymfocyter från 75 styrenexponerade som visar på starka samband mellan kromosomabberationsnivåer och styrenhalter i luft ( $R^2 = 0,212$ ,  $p = 0,0001$ ) respektive styrenhalter i blod ( $R^2 = 0,24$ ;  $p = 0,001$ ).



**Tabell 8.** Observerad påverkan på arvsmassan vid yrkesmässig exponering för styren<sup>a</sup>. (Studierna är listade i tidsföljd)

Material	Exponering	Effekt	Utfall	Ref.
Lymfocyter 17 exponerade	Lamineringsarbete, 7,0 ppm styren (medelvärde, n=16, range 0,4-20); 70 mg MA/g kreatinin (medelvärde, n=17, range från under detektion-261) efter skift.	Enkelsträngsbrott (alkalisk eluering)	Positiv	(155)
Lymfocyter 14 exponerade 70 kontroller	Lamineringsarbete, tre mättillfällen, 313,2 ±90,9, 324,8 ±71,4 och 352,8 ±153,1 mg MA/g kreatinin (medelvärde ±SE). Av författarna uppskattade lufthalter av styren: 16,8 ±5,9 ppm, 17,5 ±4,6 ppm, 19,3 ±10 ppm styren (medelvärde ±SE) efter skift.	DNA-fragmentering (comets) Mikrokärnor Systerkromatidsutbyten	Positiv Positiv Positiv	(92)
Lymfocyter 26 exponerade 26 kontroller	Lamineringsarbete, 240 mg MA + PGA/g kreatinin (median, range 98-382) efter skift.	Enkelsträngsbrott (DNA unwinding)	Positiv	(136)
Spermier 46 exponerade 27 kontroller	Lamineringsarbete, 28% exponerade >20 ppm styren; 173,6 mg MA/g kreatinin (median, range 5,8-1428,7) efter skift.	DNA-fragmentering (comets) i könsceller	Positiv	(109)
Spermier 18 exponerade 13 kontroller	Lamineringsarbete, 295,8 mg MA/g kreatinin (medelvärde, range 20,8-947,8) efter shift. Minst två års exponering.	Numeriska kromosomförändringar i könsceller	Negativ	(115)
Lymfocyter Sammanläggningsstudie	Sammanläggningsstudie.	SO-DNA-addukter, N=30 Hemoglobinaddukter, N=76 Genmutationer (HPRT), N=72 DNA-fragment. (comets), N=58 Kromosomabberationer, N=79	Positiv Positiv (Positiv) <sup>b</sup> Positiv Positiv	(164)
Lymfocyter (genotypade) 48 exponerade 14 kontroller	Lamineringsarbete och polymerproduktion, 36,8 ±0,7 ppm styren (geom. medelvärde ±GSD, range 1,2-115,7); 205,5 ±2,4 mg MA + PGA/g kreatinin geom medelvärde ±GSD, range 31,6-1412,5) efter skift.	DNA-fragmentering (comets)	Positiv	(18)
Lymfocyter (genotypade) 86 exponerade 42 kontroller	Lamineringsarbete, 19,1 ±13,2 ppm styren (medelvärde ±SD).	DNA-fragmentering (comets) Mikrokärnor Kromosomabberationer Ökad DNA-reparationsförmåga	Negativ Positiv <sup>c</sup> Negativ Positiv	(165)

**Tabell 8.** Fortsättning.

Material	Exponering	Effekt	Utfall	Ref.
Lymfocyter (genotypade) 44 exponerade 44 kontroller	Lamineringsarbete, 201,6 ±148,3 mg MA/g kreatinin (medelvärde ±SD, range ND-618,2). Av författarna uppskattade lufthalter av styren: 9,5 ±9,6 ppm (medelvärde ±SD, range 0-36,6) efter skift.	Hb-addukter DNA-fragmentering (comets) Mikrokärnor i lymfocyter Mikrokärnor i näsceller	Positiv <sup>d</sup> Positiv <sup>e</sup> Positiv Positiv	(55)
Lymfocyter (genotypade) 28 exponerade 28 kontroller	Lamineringsarbete, 27 ±5 ppm styren (medelvärde ±SE, range 2-91): 401 ±73 mg MA + PGA/g kreatinin (medelvärde ±SE, range 47-1490) morgonen efter skift.	Systerkromatidutbyten Mikrokärnor	Positiv Negativ	(144)
Lymfocyter (genotypade) 95 exponerade 98 kontroller	Lamineringsarbete, 8,7 ±0,9 ppm styren (medelvärde ±SD, range 0,47-125,6) n=45; 300 ±338,2 mg MA + PGA/g kreatinin (medelvärde ±SD, range 10,2-1856,0) n=95 efter skift.	Mikrokärnor Kromosomaberrationer	Positiv Positiv	(111)
Lymfocyter Spermier 42 exponerade 25 kontroller	Lamineringsarbete 630 ±35 mg MA + PGA/g kreatinin.	DNA-fragmentering (comets) i spermier Mikrokärnor i lymfocyter	(Positiv) <sup>f</sup> (Positiv) <sup>f</sup>	(110)

<sup>a</sup> Inte utvärderade av IARC 2002.

<sup>b</sup> Signifikant positivt korrelerade till lufthalter av styren men ej till MA i urin. HPRT mutationer var signifikant korrelerade till kumulativ exponeringstid.

<sup>c</sup> Signifikant positivt korrelerade till alla exponeringsmarkörer. Medelvärdet hos exponerade signifikant skilt från arbetsplatskontroller men ej signifikant skilt från medelvärdet för externa kontroller.

<sup>d</sup> Signifikant positivt korrelerade till urinhalter vid blodprovstillfället men inte till medelvärdet av urinprover tagna varje vecka under tre månader.

<sup>e</sup> Signifikant positivt korrelerade till Hb-addukter men ej förhöjt jämfört med oexponerade.

<sup>f</sup> Signifikant korrelation mellan DNA-fragmentering i spermier och mikrokärnor i lymfocyter hos 67 individer (exponerade och kontroller) men ingen korrelation till metaboliter i urin.

Sannolikt har variation i metabolism och reparation stor betydelse för individuella skillnader i känslighet för styren och sannolikt ligger sådana skillnader bakom svårigheterna att etablera dos-respons samband baserat på exponeringsnivåer i luften. I många av studierna som redovisas i Tabell 8 har försök också gjorts att identifiera känsliga grupper genom genotypning för biotransformationsenzym eller DNA-reparationsenzym. På grund av små gruppstorlekar är dock de flesta av de presenterade resultaten, som pekar ut bärare av vissa polymorfa varianter av vissa biotransformationsenzym och DNA-reparationsenzym, mycket osäkra och behöver verifieras. Därför har slutsatser om genetisk känslighet för styren inte redovisats eller kommenterats vidare. Enligt en studie av mikrokärnor

hos 644 individer (poolade data från studier av 343 yrkesmässigt exponerade och 301 oexponerade individer) som publicerades 2006 är förekomsten av mikrokärnor signifikant högre hos kvinnor och den ökar med stigande ålder (85). Sannolikt är det så att man i några av de tidiga studierna inte detekterade ett samband mellan styrenexponering och uppkomst av mikrokärnor på grund av att det förelåg köns- och åldersskillnader mellan grupper av exponerade och kontrollpersoner.

Sammanfattningsvis konstateras att det finns data från olika undersökningar av styrenexponerade, som visar exponeringsrelaterad förekomst av DNA-strängbrott och andra cytogenetiska förändringar. Dessa fynd måste sättas i relation till nuvarande allmänna kunskap om vad cytogenetiska förändringar innebär i förhållande till risk för cancer. Denna kunskap är baserad på uppföljningar som gjorts av individer som testats för cytogenetiska förändringar i olika sammanhang (inte bara i studier av yrkesmässigt exponerade). Det har framkommit att förhöjda nivåer av kromosomaberrationer i lymfocyter är en indikator på ökad cancerrisk (60, 61). Nyligen visade också en studie inom det internationella projektet "the Human MicroNucleus (HUMN)" att mikrokärnor i humana perifera lymfocyter är en biomarkör som predikterar för ökad cancerrisk hos friska individer (14). I studien redovisas ökad total cancerrisk i grupper med förhöjda mikrokärnfrekvenser. Dessa grupper hade också signifikant minskad överlevnad. Blåscancer och njurcancer samt mag- och tarmcancer var signifikant associerade med höga mikrokärnfrekvenser.

En beräkning har gjorts med hjälp av s.k. rad-ekvivalensmetodik för att jämföra genotoxisk potens mellan SO och gammastrålning i förmåga ge mikrokärnor i humana lymfocyter *in vitro* (56). Baserat på jämförelsen av de doser av SO och gammastrålning, som gav motsvarande mängd mikrokärnor och kunskapen om styrenoxidens carcinogena potens, beräknades en livstids risk för att få dödlig lymfatisk-hematopoetisk cancer till 0,17 (range 0,037-5) per 1000 yrkesmässigt styrenexponerade vid en halt av 20 ppm under 40 år.

## **Carcinogenicitet**

IARC har bedömt carcinogenicitet hos styren och klassat ämnet som möjligen cancerframkallande för människa, klass 2B (70, 71).

### *Djurdata*

Åtta kroniska toxicitets-/cancerstudier har utförts på råttor med exponering via inhalation, via sondmatning eller via dricksvattnet (Tabell 9). IARC ansåg 2002, (71) att det inte fanns tillförlitliga belägg för en ökad tumörincidens hos råttor.

I en inhalationsstudie (33) diagnoserades maligna mammatumörer hos 6/60 (10%), 6/30 (20%), 4/30 (13%), 9/30 (30%), 12/30 (40%) och 9/30 (30%) hos honråttor som inhalerat 0, 25, 50, 100, 200 eller 300 ppm. För totala mammatumörer var incidenserna 34/60 (57%), 24/30 (80%), 21/30 (70%), 23/30 (77%), 24/30 (80%) och 25/30 (83%) vid de respektive exponeringsnivåerna.

**Tabell 9.** Cancertester av styren på råtta.

Exponering	Stam	Utfall	Ref.
Oralt 500 mg/kg bw, 1 d/v, 120 v	BDIV	Negativ.	(126)
Inhalation 600, 1000 ppm 6 h/d, 5 d/v, 18,3 mån (hanar), 20,7 mån (honor)	SpD	Positiv för mammartumör i lågdosgruppen (adenocarcinom).	Jersey <i>et al.</i> , Dow chemicals, 1978, rapporterad i (31)
Oralt 500 mg/kg bw, 5 d/v, 103 v 1000, 2000 mg/kg, 5 d/v, 78 v	F344/N	Negativ.	(118)
Oralt 30% $\beta$ -nitrostyren, 70% styren, 175, 350, 700 mg/kg bw, 3 d/v, 79 v	F344/N	Negativ.	(119)
Dricksvatten 125, 250 ppm, 104 v	SpD	Negativ.	(7)
Oralt 50, 250 mg/kg bw, 4 eller 5 d/v, 52 v	SpD	Negativ.	(33)
Inhalation 25, 50, 100, 200, 300 ppm, 4 h/d, 5 d/v, 52 v	SpD	Positiv för totala mammartumörer och för maligna mammartumörer.	(33)
Inhalation 50, 200, 500, 1000 ppm, 6 h/d, 5 d/v, 104 v	SpD	Positiv för benigna tumörer i interstitiella celler i testiklar i de två högsta dosgrupperna.	(36)

I utvärderingarna av IARC (71) och HCRA (31) påpekades angående de positiva fynden för mammartumörer i studien av Conti *et al.* (33) att exponeringstiden var kort, att rapporteringen var ofullständig och att den spontana tumörfrekvensen var hög. Vidare noterade IARC (71) och HCRA (31) att man i den välrapporterade studien av Cruzan *et al.* (36) såg en dosberoende minskning av mammartumörer hos honor. I denna studie rapporterades adenocarcinom hos 20/61 (33%), 13/60 (22%), 9/60 (15%), 5/60 (8%) och 2/60 (3%) och fibroadenom, inkluderande epitelial hyperplasi, rapporterades hos 27/61 (44%), 22/60 (37%), 18/60 (30%), 21/60 (35%) och 19/60 (32%) råttor som exponerats för 0, 50, 200, 500 och 1000 ppm styren.

Tre av fem studier på möss har givit belägg för att styren orsakar lungtumörer men inga andra tumörtyper (Tabell 10). I studien av Cruzan *et al.* exponerades råttor i grupper om 50 honor och 50 hanar för 0, 20, 40, 80 eller 160 ppm styren under 98 veckor (honor) och 104 veckor (hanar). Benigna lungtumörer rapporterades hos möss som exponerats för styren vid så låga halter som 20 till 40 ppm och maligna tumörer vid 160 ppm (37). I studien redovisades bronkeoalveolära adenom hos 15/50 (30%), 21/50 (42%), 35/50 (70%), 30/50 (60%) och 33/50 (66%) hanar samt hos 6/50 (12%), 16/50 (32%), 16/50 (32%), 11/50 (22%) och 24/50 (48%) honor som exponerats för 0, 20, 40, 80 och 160 ppm. Maligna bronkeoalveolära carcinom rapporterades hos 0/50 (0%), 0/50 (0%), 2/50 (4%), 0/50 (0%) och 7/50 (14%) honor som exponerats för 0, 20, 40, 80 och 160 ppm. Hos hanar sågs ingen ökad förekomst av maligna lungtumörer.

**Tabell 10.** Cancertester av styren på mus.

Exponering	Stam	Utfall	Ref.
Oralt 1350 mg/kg bw, 1 d/v, hela livet	O <sub>20</sub>	Positiv för lungtumörer hos bägge könen.	(126)
Oralt 300 mg/kg bw, 1 d/v, hela livet	C57Bl	Negativ.	(126)
Oralt 150, 300 mg/kg bw, 5 d/v, 78 v	B6C3F1	Signifikant Ökad förekomst av bronkeoalveolära adenom och carcinom hos hanar i högdosgruppen.	(118)
Oralt 30% β-nitrostyren, 70% styren, 200, 400 mg/kg bw, 3 d/v, 78 v	B6C3F1	Negativ.	(119)
Inhalation 20, 40, 80, 160 ppm, 6 h/d, 5 d/v, 98 v (honor), 104 v (hanar)	CD-1	Positiv för sena lungtumörer. ökad adenomförekomst från 20 ppm. Signifikant ökning av lungcarcinom bara hos honor vid 160 ppm.	(37)

Administrering av SO via oralmatning har visats öka incidensen av tumörer i "forestomach" hos råttor (33, 96, 127) och möss (96). IARC har funnit att det finns tillräckliga belegg för att bedöma att SO orsakar tumörer i experimentellt exponerade djur (70).

Sammanfattningsvis har utvärderingarna gjorda av IARC (71), HCRA (31) och ATSDR (5) konstaterat att styren orsakar lungtumörer hos möss. Hos råttor finns inga övertygande belegg för att styren orsakar tumörer.

### *Humandata*

Det här avsnittet innehåller inte detaljerade genomgångar av de många studierna av potentiella carcinogena effekter hos människa som publicerats, utan ger en översikt över de huvudsakliga fynden som beskrivits mer utförligt inom ramen för riskbedömningarna från IARC (71), HCRA (31), EU (68) och ATSDR (5). Några nyligen gjorda uppföljningar av tidigare studier rapporteras. IARC bedömde 13 retrospektiva kohortstudier varav fem var baserade på industrier med tillverkning av produkter av glasfiberarmerad plast. De övriga var från styrenmonomer- och styrenpolymerproduktion samt från tillverkning av styren-butadien gummi (71). Vid tillverkning av glasfiberarmerad plast förekommer, som tidigare nämnts, de högsta exponeringsnivåerna och det är mindre vanligt med blandexponeringar. Ett problem inom just denna industri är att korttidsanställningar är vanliga vilket försvårar epidemiologiska studier.

Studier av styrenexponerade möss har pekat på en möjlig lungcancerriks i samband med styrenexponering (37). Flertalet epidemiologiska studier har dock inte visat på ökade risker för lungcancer inom någon av de tre olika industri-typerna där styren förekommer (15, 66, 88, 123, 131). I en kohort som utgjordes

av 15 826 manliga och kvinnliga anställda inom tillverkning av glasfiberarmerad plast observerades dock 162 fall av lungcancer mot 115,2 förväntat antal fall (SMR 1,41, 95%KI 1,20-1,64) (168). Överrisken för lungcancer sågs bara vid låga kumulativa exponeringar och hos personer med korta anställningar.

I en tidig studie inom tillverkning av styrenbaserade produkter fann man en signifikant ökning av lymfatisk leukemi (124). Uppföljande studier har dock givit motsägelsefulla resultat för lymfatiska och hematopoetiska cancerformer (15, 88, 89, 103, 107, 169). En europeisk multinationell studie av nästan 41 000 arbetare anställda vid 660 olika industrier inom arbete med glasfiberarmerad plast som inkluderade åtta subkohorter från Danmark, Finland, Italien, Norge, Sverige och Storbritannien rapporterade ingen ökad mortalitet totalt eller i maligna neoplastiska sjukdomar (88). Mortalitet från neoplastiska sjukdomar i lymfatiska och hematopoetiska vävnader ökade med tiden sedan första exponering och med ökad medexponering, men inte med kumulativ exponering.

I studien av Ruder och medarbetare, se ovan under avsnittet Ischemiska hjärtsjukdomar, som utgör en uppdatering av en kohort om totalt 5204 personer som tillverkat plastbåtar i två företag i USA mellan 1959 och 1978 och som följdes till 1998, redovisades ingen ökad dödlighet i leukemi eller lymfom (129). En ökad dödlighet i cancer i esophagus (n = 12, SMR 2,30, 95%KI 1,19-4,02) och prostata (n=24, SMR 1,71, 95%KI 1,09-2,54) rapporterades och bland 2062 högexponerade rapporterades också ökad incidens av cancer i urinvägar (n=6, SMR 3,44, 95%KI 1,26-7,50).

Andra studier av lamineringsarbetare har också rapporterat ökad dödlighet i olika cancerformer inkluderande cancer i esophagus (88, 169), bukspottkörtel (88), urinvägar (88, 123, 168), manliga könsorgan (123, 168) samt kvinnliga könsorgan (168). De flesta ökningarna var små, inte statistiskt säkerställda och sågs inte i grupper med högst exponering eller efter lång tid och har därför bedömts vara oberoende av styrenexponeringen (31).

I ett antal epidemiologiska studier har således en möjlig ökad mortalitet i olika cancerformer observerats bland styrenexponerade. IARC påpekade i sin bedömning av epidemiologiska data att riskökningarna generellt var låga, statistiskt osäkra och ofta baserade på subgruppsanalyser. Fyndet var inte särskilt robusta och man kunde inte utesluta att observationerna var orsakade av slumpen, bias eller samtidig exponering för andra ämnen.

### *Artskillnader i känslighet*

Betydelsen av lokal metabolism i lunga som leder till bildning av toxiska metaboliter, speciellt i Clara celler, har framhållits som förklaring till skillnader i känslighet för lungtumörer mellan mus och råttor. Hypotesen att musens högre känslighet jämfört med råttans skulle kunna förklaras av högre halter av SO i terminala bronkioler har fortfarande visst stöd men observationen att nivåer av styren och SO i blod inte skiljde sig åt mellan möss och råttor vid jämförbara exponeringsnivåer talar emot en kausal verkan av SO (37).

Jämförelser av metabol omvandling av styren till SO i lungvävnad från mus, råtta och människa har utförts i flera studier som finns sammanfattade av HCRA (31). Dessa visar att cytokrom P450-beroende omvandling till SO i human lunga är mindre effektiv än i råttlunga och mycket mindre effektiv än i muslunga.

Fysiologiskt baserade farmakokinetiska modeller och mätning av SO i *in situ* ventilerad lunga visar på högre lokala halter av SO i muslunga, men skillnaden tycks inte vara så stor att den helt skulle kunna förklara skillnader i känslighet för lungcancer mellan råttor och möss (42, 67). Skydd mot toxiska effekter i Clara celler med P450 inhibitorer, lägre halter av SO i blod hos möss vid halter av styren som orsakar lungtumörer (160 ppm) än hos råttor vid höga halter av styren som inte orsakar lungtumörer (1000 ppm) samt brist på SO-DNA addukter i lunga motsäger också blodhalten av SO som kausalt viktig för lungcanceruppkomst (37, 38, 83). Aktuell forskning pekar snarare på en större känslighet hos möss för lokal bildning av reaktiva styrenmetaboliter och GSH-uttömning, vilket leder till lokal toxicitet och kompensatorisk cellproliferation (42, 130). Denna större känslighet hos mus tillsammans med den högre aktiviteten av enzymen CYP2E1 och CYP2F2 och den något högre bildningen av den mer reaktiva och mer toxiska R-enantiomeren av SO i muslunga har framhållits som möjlig förklaring till musens högre känslighet för lungtumörer (31, 42, 51, 67, 69, 83). Möjligheten att 4-vinylfenol och dess metaboliter är viktigare än SO vid uppkomst av lungcancer har också föreslagits baserat på nya data (38, 39, 167). Lunga från människa och råtta har lägre aktivitet än lunga från mus av enzymet CYP2F2, det enzym som starkast har kopplats till bildning av 4-vinylfenol (17, 58).

Anmärkningsvärt höga koncentrationer av styren och SO krävs för att orsaka DNA-strängbrott och genotoxicitet under *in vitro*-betingelser. En påtaglig skillnad i känslighet för uppkomst av kromosomskador, inklusive mikrokärnor, tycks också finnas mellan yrkesmässigt exponerade människor och de djurslag som exponerats experimentellt. Hos människor har mikrokärnor i lymfocyter påvisats vid exponeringsnivåer kring och under 20 ppm. I djurförsök däremot har man bara i vissa studier sett ökade nivåer av mikrokärnor och då vid exponeringar som legat över 300 ppm. Till skillnad från människa har man i djurförsöken analyserat mikrokärnor i benmärg och inte i perifera lymfocyter vilket kan vara en del i förklaringen till att försöksdjur tycks vara mindre känsliga för uppkomst av mikrokärnor.

De senare årens välgjorda genotoxicitetsstudier av yrkesmässigt exponerade människor bör tillmätas ett större värde än de tidigare studierna som har legat till grund för bedömningar som gjorts av IARC (70, 71). I senare års studier har metoder för detektionen av biomarkörer för genotoxicitet såväl som exponeringsmarkörer förfinats och ett tydligt samband mellan genotoxiska effekter och olika exponeringsmarkörer har visats. Det har också framkommit tydligt att kön och ålder är faktorer som har stor inverkan på biomarkörer för genotoxicitet och senare års studier som omfattar större antal har kontrollerat bättre för dessa konfounders.

## Reproduktionseffekter

Studier av styrens reproduktionstoxiska effekter är begränsade både till antal och utförande. I en holländsk faro-utvärdering ("hazard evaluation") (64) av human- och djurstudier av styren (publicerade 1966 t.o.m. 1999), fann man inget stöd för klassificering och märkning av styren med avseende på effekter på reproduktionsförmågan, utvecklingstoxikologiska effekter eller effekter på ammande barn via bröstmjölken. Kommittén betonar dock starkt att flera av de bedömda humanstudierna inger farhågor om reproduktionstoxiska effekter. Emellertid är det inte klart i dessa studier om exponeringen var för ren styren eller en blandning av lösningsmedel där styren ingått (64). Under rubrikerna Humandata och Djurdata, nedan, refereras sedan denna utvärdering nytilkomna studier.

### *Humandata*

Bland 1560 danska, italienska och nederländska män som arbetade/arbetat med armerad plast, valdes 220 styrenexponerade och 382 oexponerade (vid tiden för befruktning) män med minst ett barn ut. En semikvantitativ exponeringsuppskattning baserades på historiska mätdata och styrenmetaboliter i urinen, och männen delades in i fyra grupper (hög-, medel-, låg- och oexponerade). Fertilitet uppskattades som rapporterad tid till befruktning. En icke signifikant minskning i fertilitet sågs hos de exponerade männen (fertilitetsratio 0,79; 95%KI 0,59-1,05) men någon minskning med ökad uppskattad exponering sågs inte. Männen med den högsta exponeringen hade ett fertilitetsratio på 1,09 (95%KI 0,69-1,72). Författarnas slutsats var att styrenexponering troligen inte har någon stor inverkan på manlig fertilitet (90).

Luderer *et al.* (100) undersökte förhållandet mellan prolaktinnivåerna i serum och yrkesmässig exponering för styren hos totalt 259 män och 43 kvinnor. Personerna rekryterades från 17 företag inom plastindustrin. Personburen exponeringsmätning, styren i blod och prolaktin i serum mättes vid 1 till 3 tillfällen med ca ett års mellanrum. Vid varje tillfälle gjordes en intervju och arbetsuppgifterna observerades samma dag som blodprov togs efter arbetsskiftet för att bestämma styren- och prolaktinhalten. Exponeringsmätning gjordes under ett helt arbetsskift (8 timmar), 1-5 ggr (medel 3) under en månad i anslutning till varje tillfälle (medianexponering 9 ppm, variationsbredd <1 ppm-142 ppm). Justering för ett antal konfounders gjordes, inkluderande kön, ålder, rökning, användning av alkohol och andra droger, acetonexponering och användning av skyddsutrustning. Styrenhalten i blod korrelerade bättre än lufthalterna med serumprolaktinnivåerna. Personer exponerade för mer än 20 ppm hade en ökad risk (OR = 3,69, 95%KI 1,39-9,97) att ha en ökad prolaktinhalt i serum (över referensvärdet på 15 ng/ml för män, 20 ng/ml för kvinnor) än personer exponerade under 20 ppm. I en modell undersöktes prolaktinnivåerna som en funktion av akuta, subakuta eller kroniska luft- eller blodstyrenhalter med linjär multipel regressionsanalys. I den akuta exponeringsmodellen var associationen med ökad prolaktinhalt signifikant men inte i den subkroniska eller kroniska modellen. Författarnas slutsats var att resultaten bekräftar att styrenexponering ökar prolaktinnivåerna i serum och



ger stöd för att detta är en akut effekt (100). Studien bekräftar tidigare studier som funnit en ökad prolaktinhalt i serum, både hos män och kvinnor som yrkesmässigt exponerats för styren jämfört med oexponerade kontroller (4, 9, 10, 114). Den kliniska betydelsen av ökade prolaktinnivåer som svar på styrenexponering är oklar.

I en studie undersökte Cho *et al.* (28) förekomsten av oligomenoré (definierad som en menstruationscykellängd >35 dagar, inkluderande amenorrea, föregående år) bland kvinnor exponerade för lösningsmedel (bensen, toluen, xylen och styren) inom petrokemisk industri. Kvinnorna rekryterades från ett statligt industriområde i Kina via ansökningar om tillstånd att få gifta sig eller att bli gravida. Data samlades in för 1408 kvinnor. En kvalitativ yrkeshygienisk bedömning av lösningsmedelsexponering av arbetsplatser och arbetsuppgifter gjordes, dvs. om exponering för bensen, toluen, xylen och/eller styren förekom eller inte. Medelhalten påstods vara låg för bensen, 0,017 (gummiindustri) till 0,191 (kemisk industri) ppm. Medelhalten av toluen, xylen och styren angavs vara under 1 ppm. 440 kvinnor bedömdes vara exponerade för ett eller flera lösningsmedel, 276 var exponerade för styren (3 för enbart styren). Bland oexponerade kvinnor angav (frågeformulär) 8,5% oligomenorrea. För kvinnor exponerade för ett eller flera lösningsmedel var prevalensen 12,7% och för kvinnor vars exponering inkluderade styren 14,5%. Efter justering för bl.a. ålder, BMI, passiv rökning och exponering för andra kemikalier var OR 1,34 (95%KI 0,90-1,99) för exponering för ett eller flera lösningsmedel och 1,65 (95%KI 1,05-2,55) för exponering inkluderande styren. Författarnas slutsats var att exponering för lösningsmedel är associerad med en trend mot ökad frekvens av oligomenorrea (28).

### *Djurdata*

I en tvågenerationers reproduktionsstudie (40) inhalationsexponerades råttor (25 djur/kön/exponeringsgrupp) för styren (0, 50, 150 och 500 ppm, 6 timmar/dag), i minst 70 dagar innan parning ( $F_0$  och  $F_1$  generationen). Inhalationsexponeringen av honorna i  $F_0$  och  $F_1$  generationen fortsatte hela dräktigheten och från dag 5 av digivningsperioden. De första fyra dagarna av digivningsperioden exponerades mödrarna via gavage för 66, 117 och 300 mg styren/kg bw och dag (fördelade på 3 lika doser med 2 timmars mellanrum). Tecken på systemisk toxicitet fram till parningen i form av lägre kroppsvikt i förhållande till kontrollgruppen, sågs hos  $F_0$  hanar och honor i 500 ppm gruppen och i  $F_1$  generationen i 500 och 150 ppm-grupperna (dock ej signifikant för honor vid 150 ppm). Under dräktigheten var kroppsvikten signifikant lägre endast hos honor i  $F_1$  generationen i 500 ppm-gruppen. Inga effekter sågs i  $F_0$  eller  $F_1$  generationen på parnings- och fertilitetsindex för hanar eller honor, "pre-coital" intervall, spermatogenes, reproduktionsorganens vikt, österuscykel- eller dräktighetslängd, kullstorlek, könsfördelning och postnatal överlevnad. Vidare var antalet folliklar och gulkroppar i ovarierna hos  $F_1$  generationen i högdosgruppen lika med kontrollgruppen. Författarna anger ett NOAEL på 50 ppm för systemisk föräldrat toxicitet och 500 ppm eller mer för effekter på reproduktionsförmågan (40). Hos  $F_1$  genera-

tionens avkomma (F<sub>2</sub>) sågs dag 21 postnatalt lägre kroppsvikt hos hanar och honor i 150 och 500 ppm-grupperna (ej signifikant för honor i 150 ppm-gruppen). Vid den högre exponeringen kvarstod den lägre kroppsvikten (ej signifikant) 70 dagar efter födseln och en viss försening i fysisk utveckling sågs. Simförmågan var försämrad dag 24 postnatalt och greppstyrkan minskad dag 45 och 60 postnatalt hos båda könen vid den högsta exponeringen. I övrigt sågs inga effekter i "acoustic startle response", inlärnings- och minnestester eller på motorisk aktivitet, hjärn-morfologi och histologi, och hjärnvikt. Inga exponeringsrelaterade effekter sågs i 50 ppm-gruppen och inga tecken på teratogenicitet sågs i någon av exponeringsgrupperna. Författarna anger ett NOAEL på 50 ppm för tillväxt och 500 ppm för neurologisk utveckling i F<sub>2</sub>-generationen (40, 41).

I en studie exponerades råttor (10-14 djur/grupp) för 0 (kontrollgrupp), 50 och 300 ppm styren, 6 timmar/dag, dag 6 till 20 av dräktigheten (82). Ingen signifikant skillnad i viktsökning sågs hos mödrarna i de olika grupperna under exponeringsperioden, men en signifikant minskning (ca 20%) av födointaget sågs i gruppen exponerad för 300 ppm. En extra kontrollgrupp introducerades med motsvarande reduktion i fodertillgång ("pair-fed" kontroll). Samma restriktion gjordes för gruppen exponerad för 50 ppm. Inga signifikanta effekter observerades i gruppen exponerad för 50 ppm jämfört med "pair-fed" kontrollen. I gruppen exponerad för 300 ppm sågs en signifikant ökning av neonatal dödlighet och lägre kroppsvikt hos hanrättor 21 dagar postnatalt jämfört med "pair-fed" kontrollen. Dessutom sågs en försening i ögonöppning, tandgenombrott och "air righting reflex".

I en studie på råttor undersöktes hormonstörande effekter av styren, styrendimer och styren-trimer, *in vivo* och *in vitro* (43). *In vitro* sågs ingen bindning av de tre substanserna till östrogen-, androgen-, eller tyroxinreceptorer (testat i upp till 10 µM). *In vivo* sågs ingen effekt på uterusvikt hos icke köns mogna (N = 5) eller ovariektomerade (N = 5) honrättor efter subkutan injektion av upp till 200 mg/kg/dag, i 3 dagar. Inte heller någon anti-androgen effekt kunde påvisas med upp till 200 mg/kg/dag, givet via gavage i 7 dagar, hos testosteronbehandlade, kastrerade, icke köns mogna råtthannor (N = 5). Subkutan injektion (20 mg/kg/dag i 3 dagar) i ovariektomerade råttor påverkade inte prolaktinnivåerna i blod.

Jarry *et al.* exponerade hanrättor (10 djur/grupp) för 0 (kontrollgrupp), 150, 500 och 1500 ppm styren, 6 timmar/dag, i 5 dagar. Ingen signifikant effekt sågs på prolaktin- och dopaminnivåerna i serum eller på nivån av katekolaminer och deras metaboliter i striatum eller hypotalamus i hjärnan, vid någon dosnivå jämfört med kontrollgruppen. Ingen skillnad sågs heller om rättorna fick återhämta sig ett dygn efter exponeringen. Författarna föreslår att deras resultat indikerar att styren inte heller har någon neuroendokrin effekt på människa (75). Hos hanrättor (10 djur/grupp) exponerade på samma sätt, sågs en liten, men signifikant, ökning av luteniserande hormon (LH) i serum från de båda högst exponerade grupperna omedelbart efter exponeringen (76). I en annan studie (152) sågs en liten men signifikant ökning av prolaktin i plasma hos honrättor, men inte i hanrättor, exponerade för 150 ppm styren (8 djur/grupp), 8 timmar/dag, 5 dagar/vecka i 2 veckor. Honrättorna hade ca dubbelt så hög halt styren i blodet.

## Dos-effekt-/dos-respons samband

Flera studier (8, 77, 149) indikerar effekter i psykologiska prestationstest vid exponeringsnivåer mellan 20 och 30 ppm efter mindre än tio års yrkesmässig exponering.

I två studier (57, 87) visas effekter på färgseende vid exponeringsnivåer omkring 10 ppm. Ytterligare tre studier (46, 52, 53) visar effekter på färgseende vid exponering för styren vid 20 ppm eller lägre. I tre av de fem studierna har exponeringen varat sex till sju år.

Några studier visar effekter på hörseln vid låga styrennivåer även då man tagit hänsyn till bullernivåer. I en studie sågs hörselnedsättning vid lufthalter på 18 ppm (medelvärde under yrkeskarriären), 3,8 ppm (aktuella lufthalter) och halt av MA i urin motsvarande en lufthalt på >9 ppm. Endast ålder, aktuell bullerexponering och MA i urin påverkade signifikant hörseln i den slutgiltiga multipla logistiska regressionsanalysen (112). I en annan studie sågs en oddskvot för hörselnedsättning vid styrenexponering på 3,9 (95%KI 2,4 – 6,2) efter justering för ålder, kön, aktuell och tidigare bullerexponering, och ett signifikant positivt linjärt samband mellan medelevering för styren under yrkeskarriären (14,5 ±12,2 ppm, variationsvidd 0,8-72,5 ppm) och förhöjda hörtrösklar vid 6 och 8 kHz (141, 142). I en proceeding rapporterades signifikant högre hörtrösklar i en liten grupp exponerad för ca 7,5 ppm styren (omräknat från MA + PGA i urin) jämfört med en kontrollgrupp (106). Att från dessa studier fastställa en effektnivå för hörselskador orsakade av styren är problematiskt då osäkerheten i uppskattningarna av tidigare exponeringsnivåer för styren och buller är stor, och förekomsten och effekten av exponeringstoppar och impulsjud är dessutom oklar. Sammantaget pekar dock studierna på en effektnivå kring 10 ppm. Effekter i balanstest uppträder vid högre nivåer (19, 146).

IARC bedömde 2002 att beläggen för mutagena effekter hos människor som exponerats yrkesmässigt för styren är svaga. Nya välgjorda studier med analyser av kromosomskador hos stora grupper av exponerade, som publicerats efter IARCs utvärdering, har nu visat på exponeringsrelaterad förekomst av kromosomskador hos yrkesmässigt styrenexponerade. Detta gäller både för kromosomabberationer och för mikrokärnor i perifera lymfocyter. Vid en exponeringsnivå på 8,7 ±0,9 ppm redovisade Migliore och medarbetare (111) hos 45 italienska lamineringsarbetare, signifikant korrelation mellan kromosomabberationer och halten av styren i luft och 4-vinylfenol i urin. Likaså redovisades signifikant korrelation mellan mikrokärnor i lymfocyter och halten av 4-vinylphenol i urinen. Signifikant förhöjda nivåer av mikrokärnor har i två andra studier visats vid medeleveringsnivåer på 9,5 ppm (55) och 16,8, 17,5 och 19,3 ppm (data från tre mättillfällen) (92).

Elektrofil påverkan på makromolekyler i form av hemoglobinaddukter, DNA-addukter och strängbrott i DNA har rapporterats vid yrkesmässig exponering för halter av styren under 20 ppm (55, 92, 155).

Styren orsakar lungcancer hos möss. Benigna lungtumörer har rapporterats hos möss som exponerats för styren vid så låga halter som 20 till 40 ppm och maligna tumörer vid 160 ppm (37).

Skillnader i uppmätta och simulerade halter av SO, känslighet för uttömning av glutation och skillnader i metabol kapacitet i lunga mellan råttor, möss och människor tyder på att människor är avsevärt mycket mindre känsliga för skador på lungepitelet än möss.

Vid yrkesmässig exponering för styren över 20 ppm sågs en signifikant ökad risk för förhöjda prolaktinhalter i serum (100). Den kliniska betydelsen av detta är dock oklar. I en multigenerationsstudie på råttor sågs vid en exponeringsnivå på 150 ppm en lägre kroppsvikt i F<sub>2</sub>-generationen upp till avvänjning. Inga effekter sågs vid 50 ppm. (40, 41). Vid 150 ppm förelåg en viss maternell (F<sub>1</sub>) toxicitet i form av en icke signifikant viktnedgång innan parningen.

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för styren är genotoxicitet, hörselnedsättning och påverkan på färgseende. Styren är sannolikt genotoxiskt på människa och möjligen också carcinogent. Vid yrkesmässig exponering har genotoxiska effekter observerats ner till en halt av ca 10 ppm. Påverkan på färgseende har vid yrkesmässig exponering setts vid styrennivåer omkring 10 ppm och hörselnedsättning bedöms uppträda vid ungefär samma nivåer.

Hudexponering för styren i vätskeform kan resultera i signifikant systemisk exponering.

## Referenser

1. ACGIH. Styrene. *Documentation of the Biological Exposure Indices*, 7th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2003:15 pp.
2. Amoore JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983;3:272-290.
3. Arbetskyddsstyrelsen. *Styrenexponering i esterplastindustrier*. Arbetskyddsstyrelsen, Solna, 1999 (Rapport 1999:4).
4. Arfini G, Mutti A, Vescovi P, Ferroni C, Ferrari M, Giaroli C, Passeri M, Franchini I. Impaired dopaminergic modulation of pituitary secretion in workers occupationally exposed to styrene: further evidence from PRL response to TRH stimulation. *J Occup Med* 1987;29:826-830.
5. ATSDR. *Draft Toxicological Profile for Styrene*. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007.
6. Beije B, Jenssen D. Investigation of styrene in the liver perfusion/cell culture system. No indication of styrene-7,8-oxide as the principal mutagenic metabolite produced by the intact rat liver. *Chem Biol Interact* 1982;39:57-76.
7. Beliles RP, Butala JH, Stack CR, Makris S. Chronic toxicity and three-generation reproduction study of styrene monomer in the drinking water of rats. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5:855-868.

8. Benignus VA, Geller AM, Boyes WK, Bushnell PJ. Human neurobehavioral effects of long-term exposure to styrene: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2005;113:532-538.
9. Bergamaschi E, Mutti A, Cavazzini S, Vettori M, Renzulli F, Franchini I. Peripheral markers of neurochemical effects among styrene-exposed workers. *Neurotoxicology* 1996;17:753-759.
10. Bergamaschi E, Smargiassi A, Mutti A, Cavazzini S, Vettori M, Alinovi R, Franchini I, Mergler D. Peripheral markers of catecholaminergic dysfunction and symptoms of neurotoxicity among styrene-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:209-214.
11. Bernardini S, Hirvonen A, Jarventaus H, Norppa H. Influence of GSTM1 and GSTT1 genotypes on sister chromatid exchange induction by styrene in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis* 2002;23:893-897.
12. Berode M, Droz PO, Guillemin M. Human exposure to styrene. VI. Percutaneous absorption in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;55:331-336.
13. Boffetta P, Sali D, Kolstad H, Coggon D, Olsen J, Andersen A, Spence A, Pesatori AC, Lynge E, Frentzel-Beyme R, Chang-Claude J, Lundberg I, Biocca M, Gennaro V, Teppo L, Partanen T, Welp E, Saracci R, Kogevinas M. Mortality of short-term workers in two international cohorts. *J Occup Environ Med* 1998;40:1120-1126.
14. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, Kirsch-Volders M, Zeiger E, Ban S, Barale R, Bigatti MP, Bolognesi C, Cebulska-Wasilewska A, Fabianova E, Fucic A, Hagmar L, Joksic G, Martelli A, Migliore L, Mirkova E, Scarfi MR, Zijno A, Norppa H, Fenech M. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* 2007;28:625-631.
15. Bond GG, Bodner KM, Olsen GW, Cook RR. Mortality among workers engaged in the development or manufacture of styrene-based products--an update. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:145-154.
16. Brodtkin CA, Moon JD, Camp J, Echeverria D, Redlich CA, Willson RA, Checkoway H. Serum hepatic biochemical activity in two populations of workers exposed to styrene. *Occup Environ Med* 2001;58:95-102.
17. Buckpitt A, Chang AM, Weir A, Van Winkle L, Duan X, Philpot R, Plopper C. Relationship of cytochrome P450 activity to Clara cell cytotoxicity. IV. Metabolism of naphthalene and naphthalene oxide in microdissected airways from mice, rats, and hamsters. *Mol Pharmacol* 1995;47:74-81.
18. Buschini A, De Palma G, Poli P, Martino A, Rossi C, Mozzoni P, Scotti E, Buzio L, Bergamaschi E, Mutti A. Genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes and styrene-induced DNA damage. *Environ Mol Mutagen* 2003;41:243-252.
19. Calabrese G, Martini A, Sessa G, Cellini M, Bartolucci GB, Marcuzzo G, De Rosa E. Otoneurological study in workers exposed to styrene in the fiberglass industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68:219-223.
20. Campagna D, Mergler D, Huel G, Belanger S, Truchon G, Ostiguy C, Drolet D. Visual dysfunction among styrene-exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:382-390.
21. Campagna D, Gobba F, Mergler D, Moreau T, Galassi C, Cavalleri A, Huel G. Color vision loss among styrene-exposed workers neurotoxicological threshold assessment. *Neurotoxicology* 1996;17:367-373.
22. Carlson G. Influence of selected inhibitors on the metabolism of the styrene metabolite 4-vinylphenol in wild-type and CYP2E1 knockout mice. *J Toxicol Environ Health A* 2004;67:905-909.
23. Carlson GP, Perez Rivera AA, Mantick NA. Metabolism of the styrene metabolite 4-vinylphenol by rat and mouse liver and lung. *J Toxicol Environ Health A* 2001;63:541-551.
24. Carlson GP. Effect of the inhibition of the metabolism of 4-vinylphenol on its hepatotoxicity and pneumotoxicity in rats and mice. *Toxicology* 2002;179:129-136.
25. Carlson GP, Ullman M, Mantick NA, Snyder PW. 4-Vinylphenol-induced pneumotoxicity and hepatotoxicity in mice. *Toxicol Pathol* 2002;30:565-569.

26. Carlson GP, Turner M, Mantick NA. Effects of styrene and styrene oxide on glutathione-related antioxidant enzymes. *Toxicology* 2006;227:217-226.
27. Carlson GP. Critical appraisal of the expression of cytochrome P450 enzymes in human lung and evaluation of the possibility that such expression provides evidence of potential styrene tumorigenicity in humans. *Toxicology* 2008;254:1-10.
28. Cho SI, Damokosh AI, Ryan LM, Chen D, Hu YA, Smith TJ, Christiani DC, Xu X. Effects of exposure to organic solvents on menstrual cycle length. *J Occup Environ Med* 2001;43:567-575.
29. Clay P. Styrene monomer does not induce unscheduled DNA synthesis in the mouse liver following inhalation exposure. *Mutagenesis* 2004;19:489-492.
30. Coccini T, Maestri L, Robustelli della Cuna FS, Bin L, Costa LG, Manzo L. Urinary mercapturic acid diastereoisomers in rats subchronically exposed to styrene and ethanol. *Arch Toxicol* 1996;70:736-741.
31. Cohen JT, Carlson G, Charnley G, Coggon D, Delzell E, Graham JD, Greim H, Krewski D, Medinsky M, Monson R, Paustenbach D, Petersen B, Rappaport S, Rhomberg L, Ryan PB, Thompson K. A comprehensive evaluation of the potential health risks associated with occupational and environmental exposure to styrene. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2002;5:1-265.
32. Condé-Salazar L, González MA, Guimaraens D, Romero L. Occupational allergic contact dermatitis from styrene. *Contact Dermatitis* 1989;21:112.
33. Conti B, Maltoni C, Perino G, Ciliberti A. Long-term carcinogenicity bioassays on styrene administered by inhalation, ingestion and injection and styrene oxide administered by ingestion in Sprague-Dawley rats, and para-methylstyrene administered by ingestion in Sprague-Dawley rats and Swiss mice. *Ann N Y Acad Sci* 1988;534:203-234.
34. Costa C, Pasquale RD, Silvani V, Barbaro M, Catania S. In vitro evaluation of oxidative damage from organic solvent vapours on human skin. *Toxicol In Vitro* 2006;20:324-331.
35. CRC. *Handbook of Chemistry and Physics*. 82 ed. Lide DR, ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc., 2001.
36. Cruzan G, Cushman JR, Andrews LS, Granville GC, Johnson KA, Hardy CJ, Coombs DW, Mullins PA, Brown WR. Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD rats by inhalation exposure for 104 weeks. *Toxicol Sci* 1998;46:266-281.
37. Cruzan G, Cushman JR, Andrews LS, Granville GC, Johnson KA, Bevan C, Hardy CJ, Coombs DW, Mullins PA, Brown WR. Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD-1 mice by inhalation exposure for 104 weeks. *J Appl Toxicol* 2001;21:185-198.
38. Cruzan G, Carlson GP, Johnson KA, Andrews LS, Banton MI, Bevan C, Cushman JR. Styrene respiratory tract toxicity and mouse lung tumors are mediated by CYP2F-generated metabolites. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002;35:308-319.
39. Cruzan G, Carlson GP, Turner M, Mellert W. Ring-oxidized metabolites of styrene contribute to styrene-induced Clara-cell toxicity in mice. *J Toxicol Environ Health A* 2005;68:229-237.
40. Cruzan G, Faber WD, Johnson KA, Roberts LS, Hellwig J, Carney E, Yarrington JT, Stump DG. Two generation reproduction study of styrene by inhalation in Crl-CD rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2005;74:211-220.
41. Cruzan G, Faber WD, Johnson KA, Roberts LS, Hellwig J, Maurissen J, Beck MJ, Radovsky A, Stump DG. Developmental neurotoxicity study of styrene by inhalation in Crl-CD rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2005;74:221-232.
42. Csanady GA, Kessler W, Hoffmann HD, Filser JG. A toxicokinetic model for styrene and its metabolite styrene-7,8-oxide in mouse, rat and human with special emphasis on the lung. *Toxicol Lett* 2003;138:75-102.
43. Date K, Ohno K, Azuma Y, Hirano S, Kobayashi K, Sakurai T, Nobuhara Y, Yamada T. Endocrine-disrupting effects of styrene oligomers that migrated from polystyrene containers into food. *Food Chem Toxicol* 2002;40:65-75.

44. Delzell E, Sathiakumar N, Graff J, Matthews R. Styrene and ischemic heart disease mortality among synthetic rubber industry workers. *J Occup Environ Med* 2005;47:1235-1243.
45. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals). *Strategy for skin notation*. ECETOC Document 1993;31.
46. Eguchi T, Kishi R, Harabuchi I, Yuasa J, Arata Y, Katakura Y, Miyake H. Impaired colour discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. *Occup Environ Med* 1995;52:534-538.
47. Engelhardt G, Gamer A, Vodicka P, Barta I, Hoffmann HD, Veenstra G. A re-assessment of styrene-induced clastogenicity in mice in a subacute inhalation study. *Arch Toxicol* 2003;77:56-61.
48. Engström J, Bjurström R, Åstrand I, Ovrum P. Uptake, distribution and elimination of styrene in man. Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health* 1978;4:315-323.
49. Fallas C, Fallas J, Maslard P, Dally S. Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene. *Br J Ind Med* 1992;49:679-682.
50. Fukami T, Katoh M, Yamazaki H, Yokoi T, Nakajima M. Human cytochrome P450 2A13 efficiently metabolizes chemicals in air pollutants: naphthalene, styrene, and toluene. *Chem Res Toxicol* 2008;21:720-725.
51. Gamer AO, Leibold E, Deckardt K, Kittel B, Kaufmann W, Tennekes HA, van Ravenzwaay B. The effects of styrene on lung cells in female mice and rats. *Food Chem Toxicol* 2004;42:1655-1667.
52. Gobba F, Galassi C, Imbriani M, Ghittori S, Candela S, Cavalleri A. Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers. *J Occup Med* 1991;33:761-765.
53. Gobba F, Cavalleri A. Kinetics of urinary excretion and effects on colour vision after exposure to styrene. *IARC Sci Publ* 1993;(127):79-88.
54. Gobba F, Cavalleri A. Color vision impairment in workers exposed to neurotoxic chemicals. *Neurotoxicology* 2000;24:693-702.
55. Godderis L, De Boeck M, Haufroid V, Emmery M, Mateuca R, Gardinal S, Kirsch-Volders M, Veulemans H, Lison D. Influence of genetic polymorphisms on biomarkers of exposure and genotoxic effects in styrene-exposed workers. *Environ Mol Mutagen* 2004;44:293-303.
56. Godderis L, Aka P, Kirsch-Volders M, Veulemans H. Comparison of genotoxic potency of styrene 7,8-oxide with gamma radiation and human cancer risk estimation of styrene using the rad-equivalence approach. *Mutagenesis* 2007;22:209-215.
57. Gong YY, Kishi R, Katakura Y, Tsukishima E, Fujiwara K, Kasai S, Satoh T, Sata F, Kawai T. Relation between colour vision loss and occupational styrene exposure level. *Occup Environ Med* 2002;59:824-829.
58. Green T, Toghiani A, Foster JR. The role of cytochromes P-450 in styrene induced pulmonary toxicity and carcinogenicity. *Toxicology* 2001;169:107-117.
59. Guillemin MP, Bauer D. Human exposure to styrene. III. Elimination kinetics of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids after single experimental exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;44:249-263.
60. Hagmar L, Brøgger A, Hansteen IL, Heim S, Högstedt B, Knudsen L, Lambert B, Linnainmaa K, Mitelman F, Nordenson I, Reuterwall C, Salomaa S, Skerfving S, Sorsa M. Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage. *Cancer Res* 1994;54:2919-2922.
61. Hagmar L, Strömberg U, Bonassi S, Hansteen IL, Knudsen LE, Lindholm C, Norppa H. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts. *Cancer Res* 2004;64:2258-2263.
62. Harvilchuck JA, Carlson GP. Comparison of styrene and its metabolites styrene oxide and 4-vinylphenol on cytotoxicity and glutathione depletion in Clara cells of mice and rats. *Toxicology* 2006;227:165-172.

63. Haufroid V, Jakubowski M, Janasik B, Ligocka D, Buchet JP, Bergamaschi E, Manini P, Muti A, Ghittori S, Arand M, Hangen N, Oesch F, Hirvonen A, Lison D. Interest of genotyping and phenotyping of drug-metabolizing enzymes for the interpretation of biological monitoring of exposure to styrene. *Pharmacogenetics* 2002;12:691-702.
64. HCN. Committee for Compounds toxic to reproduction. *Styrene. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification*. The Hague: Health Council of the Netherlands, publication no. 2001/08OSH, 2001.
65. Hirasawa F, Kawagoe M, Arany S, Koizumi Y, Ueno Y, Sugiyama T. Styrene monomer primarily induces CYP2B1 mRNA in rat liver. *Xenobiotica* 2005;35:1089-1099.
66. Hodgson JT, Jones RD. Mortality of styrene production, polymerization and processing workers at a site in northwest England. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:347-352.
67. Hofmann C, Putz C, Semder B, Faller TH, Csanady GA, Filser JG. Styrene-7,8-oxide burden in ventilated, perfused lungs of mice and rats exposed to vaporous styrene. *Toxicol Sci* 2006;90:39-48.
68. HSE-UK. *European Union Risk Assessment Report. Styrene*. Health and Safety Executive, United Kingdom 2007 (Draft November 2007).
69. Hynes DE, DeNicola DB, Carlson GP. Metabolism of styrene by mouse and rat isolated lung cells. *Toxicol Sci* 1999;51:195-201.
70. IARC. Some Industrial Chemicals. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Volume 60. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1994;60:233-346.
71. IARC. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Volume 82. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC Press 2002;82:437-550.
72. IMM, Victorin K. *Risk assessment of carcinogenic air pollutants*. Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm, 1998 (IMM-rapport 1/98).
73. Iregren A, Johnson AC, Nylén P. Low-level styrene exposure and color vision in Swedish styrene workers. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005;19:511-516.
74. Iregren A, Johnson AC, Nylén P. Erratum to "Low-level styrene exposure and color vision in Swedish styrene workers" [*Environ Toxicol Pharmacol* 19 (2005) 511-516]. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005;20:506.
75. Jarry H, Metten M, Gamer AO, Wuttke W. Effects of 5-day styrene inhalation on serum prolactin and dopamine levels and on hypothalamic and strial catecholamine concentrations in male rats. *Arch Toxicol* 2002;76:657-663.
76. Jarry H, Gamer A, Wuttke W. Effects of 5-day styrene inhalation on serum LH and testosterone levels and on hypothalamic and striatal amino acid neurotransmitter concentrations in male rats. *Inhal Toxicol* 2004;16:209-215.
77. Jegaden D, Amann D, Simon JF, Habault M, Legoux B, Galopin P. Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:527-531.
78. Johanson G, Ernstgård L, Gullstrand E, Löf A, Osterman-Golkar S, Williams CC, Sumner SC. Styrene oxide in blood, hemoglobin adducts, and urinary metabolites in human volunteers exposed to (13)C(8)-styrene vapors. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;168:36-49.
79. Johanson G, Rauma M. *Basis for skin notation. Part 1. Dermal penetration data for substances on the Swedish OEL list*. Arbete och Hälsa 2008;42(2). Göteborgs Universitet.
80. Johnson AC, Morata TC, Lindblad AC, Nylén PR, Svensson EB, Krieg E, Aksentijevic A, Prasher D. Audiological findings in workers exposed to styrene alone or in concert with noise. *Noise Health* 2006;8:45-57.
81. Jonsson F, Johanson G. Physiologically based modeling of the inhalation kinetics of styrene in humans using a Bayesian population approach. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;179:35-49.



82. Katakura Y, Kishi R, Ikeda T, Miyake H. Effects of prenatal styrene exposure on postnatal development and brain serotonin and catecholamine levels in rats. *Environ Res* 2001;85:41-47.
83. Kaufmann W, Mellert W, van Ravenzwaay B, Landsiedel R, Poole A. Effects of styrene and its metabolites on different lung compartments of the mouse--cell proliferation and histomorphology. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005;42:24-36.
84. Kim H, Wang RS, Elovaara E, Raunio H, Pelkonen O, Aoyama T, Vainio H, Nakajima T. Cytochrome P450 isozymes responsible for the metabolism of toluene and styrene in human liver microsomes. *Xenobiotica* 1997;27:657-665.
85. Kirsch-Volders M, Mateuca RA, Roelants M, Tremp A, Zeiger E, Bonassi S, Holland N, Chang WP, Aka PV, Deboeck M, Godderis L, Haufroid V, Ishikawa H, Laffon B, Marcos R, Migliore L, Norppa H, Teixeira JP, Zijno A, Fenech M. The effects of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on micronucleus frequencies in human lymphocytes in vivo. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1038-1042.
86. Kishi R, Tozaki S, Gong YY. Impairment of neurobehavioral function and color vision loss among workers exposed to low concentration of styrene--a review of literatures. *Ind Health* 2000;38:120-126.
87. Kishi R, Eguchi T, Yuasa J, Katakura Y, Arata Y, Harabuchi I, Kawai T, Masuchi A. Effects of low-level occupational exposure to styrene on color vision: dose relation with a urinary metabolite. *Environ Res* 2001;85:25-30.
88. Kogevinas M, Ferro G, Andersen A, Bellander T, Biocca M, Coggon D, Gennaro V, Hutchings S, Kolstad H, Lundberg I, Lyng E, Partanen T, Saracci R. Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:251-261.
89. Kolstad HA, Lyng E, Olsen J, Breum N. Incidence of lymphohematopoietic malignancies among styrene-exposed workers of the reinforced plastics industry. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:272-278.
90. Kolstad HA, Bisanti L, Roeleveld N, Baldi R, Bonde JP, Joffe M. Time to pregnancy among male workers of the reinforced plastics industry in Denmark, Italy and The Netherlands. *ASCLEPIOS. Scand J Work Environ Health* 2000;26:353-358.
91. Laffon B, Pasaro E, Mendez J. Genotoxic effects of styrene-7,8-oxide in human white blood cells: comet assay in relation to the induction of sister-chromatid exchanges and micronuclei. *Mutat Res* 2001;491:163-172.
92. Laffon B, Pasaro E, Mendez J. Evaluation of genotoxic effects in a group of workers exposed to low levels of styrene. *Toxicology* 2002;171:175-186.
93. Laffon B, Perez-Cadahia B, Pasaro E, Mendez J. Effect of epoxide hydrolase and glutathione S-transferase genotypes on the induction of micronuclei and DNA damage by styrene-7,8-oxide in vitro. *Mutat Res* 2003;536:49-59.
94. Laffon B, Perez-Cadahia B, Pasaro E, Mendez J. Individual sensitivity to DNA damage induced by styrene in vitro: influence of cytochrome p450, epoxide hydrolase and glutathione S-transferase genotypes. *Toxicology* 2003;186:131-141.
95. Lickly TD, Breder CV, Rainey ML. A model for estimating the daily dietary intake of a substance from food-contact articles: styrene from polystyrene food-contact polymers. *Regul Toxicol Pharmacol* 1995;21:406-417.
96. Lijinsky W. Rat and mouse forestomach tumors induced by chronic oral administration of styrene oxide. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:471-476.
97. Limasset JC, Simon P, Poirot P, Subra I, Grzebyk M. Estimation of the percutaneous absorption of styrene in an industrial situation. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:46-51.
98. Löf A, Lundgren E, Nordqvist MB. Kinetics of styrene in workers from a plastics industry after controlled exposure: a comparison with subjects not previously exposed. *Br J Ind Med* 1986;43:537-543.

99. Löf A, Johanson G. Dose-dependent kinetics of inhaled styrene in man. *IARC Sci Publ* 1993;(127):89-99.
100. Luderer U, Tornero-Velez R, Shay T, Rappaport S, Heyer N, Echeverria D. Temporal association between serum prolactin concentration and exposure to styrene. *Occup Environ Med* 2004;61:325-333.
101. Luderer U, Collins TF, Daston GP, Fischer LJ, Gray RH, Mirer FE, Olshan AF, Setzer RW, Treinen KA, Vermeulen R. NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of styrene. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77:110-193.
102. Lundberg P (red). Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. Styren. *Vetenskapliga Underlag för Hygieniska Gränsvärden*, 11. Arbete och Hälsa 1991;7:59-80. Arbetsmiljööinstitutet, Solna.
103. Lyng E, Anttila A, Hemminki K. Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:406-419.
104. Manini P, De Palma G, Mozzoni P, Andreoli R, Poli D, Bergamaschi E, Franchini I, Mutti A. GSTM1 polymorphism and styrene metabolism: insights from an acute accidental exposure. *Toxicol Lett* 2002;134:201-208.
105. Manini P, Buzio L, Andreoli R, Goldoni M, Bergamaschi E, Jakubowski M, Vodicka P, Hirvonen A, Mutti A. Assessment of biotransformation of the arene moiety of styrene in volunteers and occupationally exposed workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;189:160-169.
106. Mascagni P, Formenti C, Pettazzoni M, Feltrin G, Toffoletto F. [Hearing function and solvent exposure: study of a worker population exposed to styrene]. *G Ital Med Lav Ergon* 2007;29 (3 Suppl):277-279. (På italienska, engelskt abtact)
107. Matanoski GM, Santos-Burgoa C, Schwartz L. Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943-1982). *Environ Health Perspect* 1990;86:107-117.
108. Matanoski GM, Tao XG. Styrene exposure and ischemic heart disease: a case-cohort study. *Am J Epidemiol* 2003;158:988-995.
109. Migliore L, Naccarati A, Zanello A, Scarpato R, Bramanti L, Mariani M. Assessment of sperm DNA integrity in workers exposed to styrene. *Hum Reprod* 2002;17:2912-2918.
110. Migliore L, Colognato R, Naccarati A, Bergamaschi E. Relationship between genotoxicity biomarkers in somatic and germ cells: findings from a biomonitoring study. *Mutagenesis* 2006;21:149-152.
111. Migliore L, Naccarati A, Coppede F, Bergamaschi E, De Palma G, Voho A, Manini P, Jarventaus H, Mutti A, Norppa H, Hirvonen A. Cytogenetic biomarkers, urinary metabolites and metabolic gene polymorphisms in workers exposed to styrene. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:87-99.
112. Morata TC, Johnson AC, Nylén P, Svensson EB, Cheng J, Krieg EF, Lindblad AC, Ernstgård L, Franks J. Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. *J Occup Environ Med* 2002;44:806-814.
113. Morgan DL, Cooper SW, Carlock DL, Sykora JJ, Sutton B, Mattie DR, McDougal JN. Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in the Fischer 344 rat. *Environ Res* 1991;55:51-63.
114. Mutti A, Vescovi P, Falzoi M, Arfini G, Valenti G, Franchini I. Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:225-228.
115. Naccarati A, Zanello A, Landi S, Consigli R, Migliore L. Sperm-FISH analysis and human monitoring: a study on workers occupationally exposed to styrene. *Mutat Res* 2003;537:131-140.
116. Nakajima T, Elovaara E, Gonzalez FJ, Gelboin HV, Vainio H, Aoyama T. Characterization of the human cytochrome P450 isozymes responsible for styrene metabolism. *IARC Sci Publ* 1993;(127):101-108.

117. Nakajima T, Elovaara E, Gonzalez FJ, Gelboin HV, Raunio H, Pelkonen O, Vainio H, Aoyama T. Styrene metabolism by cDNA-expressed human hepatic and pulmonary cytochromes P450. *Chem Res Toxicol* 1994;7:891-896.
118. NCI. *Bioassay of styrene for possible carcinogenicity*. National Cancer Institute 1979 (Carcinogenesis, Technical Report Series No. 185, 1979).
119. NCI. *Bioassay of a solution of beta-nitrostyrene and styrene for possible carcinogenicity*. National Cancer Institute 1979 (Carcinogenesis, Technical Report Series No. 170, 1979).
120. Negri S, Ferrari M, Maestri L, Ghittori S, Imbriani M. [Excretion kinetics of phenylhydroxyethyl mercapturic acids (PHEMAs), ethanol consumption, and chronic exposure to styrene: preliminary data on humans]. *G Ital Med Lav Ergon* 2004;26:208-222. (På italienska, engelskt abstract)
121. Negri S, Maestri L, Andreoli R, Manini P, Mutti A, Imbriani M. Mercapturic acids of styrene in man: comparability of the results obtained by LC/MS/MS and by HPLC-fluorimeter, and stability of samples under different storage conditions. *Toxicol Lett* 2006;162:225-233.
122. NTP. *Report on Carcinogens. Background Document for Styrene, September 29, 2008*. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program 2008.
123. Okun AH, Beaumont JJ, Meinhardt TJ, Crandall MS. Mortality patterns among styrene-exposed boatbuilders. *Am J Ind Med* 1985;8:193-205.
124. Ott MG, Kolesar RC, Scharnweber HC, Schneider EJ, Venable JR. A mortality survey of employees engaged in the development or manufacture of styrene-based products. *J Occup Med* 1980;22:445-460.
125. Paramei GV, Meyer-Baron M, Seeber A. Impairments of colour vision induced by organic solvents: A meta-analysis study. *Neurotoxicology* 2004;25:803-816.
126. Ponomarkov V, Tomatis L. Effects of long-term oral administration of styrene to mice and rats. *Scand J Work Environ Health* 1978;4 Suppl 2:127-135.
127. Ponomarkov V, Cabral JR, Wahrendorf J, Galendo D. A carcinogenicity study of styrene-7,8-oxide in rats. *Cancer Lett* 1984;24:95-101.
128. Riihimäki V, Pfäffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health* 1978;4:73-85.
129. Ruder AM, Ward EM, Dong M, Okun AH, Davis-King K. Mortality patterns among workers exposed to styrene in the reinforced plastic boatbuilding industry: an update. *Am J Ind Med* 2004;45:165-176.
130. Sarangapani R, Teeguarden JG, Cruzan G, Clewell HJ, Andersen ME. Physiologically based pharmacokinetic modeling of styrene and styrene oxide respiratory-tract dosimetry in rodents and humans. *Inhal Toxicol* 2002;14:789-834.
131. Sathiakumar N, Delzell E, Hovinga M, Macaluso M, Julian JA, Larson R, Cole P, Muir DC. Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers. *Occup Environ Med* 1998;55:230-235.
132. Sato A, Nakajima T. Enhanced metabolism of volatile hydrocarbons in rat liver following food deprivation, restricted carbohydrate intake, and administration of ethanol, phenobarbital, polychlorinated biphenyl and 3-methylcholanthrene: a comparative study. *Xenobiotica* 1985;15:67-75.
133. Seeber A, Blaszkewicz M, Golka K, Hallier E, Kiesswetter E, Schaper M, Van Thriel C. Neurobehavioral effects of experimental exposures to low levels of styrene. *Toxicol Lett* 2004;151:183-192.
134. Senma M, Fujiwara N, Sasaki S, Toyama M, Sakaguchi K, Takaoka I. Studies on the cutaneous sensitization reaction of guinea pigs to purified aromatic chemicals. *Acta Derm Venereol* 1978;58:121-124.
135. Serdar B, Tornero-Velez R, Echeverria D, Nylander-French LA, Kupper LL, Rappaport SM. Predictors of occupational exposure to styrene and styrene-7,8-oxide in the reinforced plastics industry. *Occup Environ Med* 2006;63:707-712.

136. Shamy MY, Osman HH, Kandeel KM, Abdel-Moneim NM, El SK. DNA single strand breaks induced by low levels of occupational exposure to styrene: the gap between standards and reality. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2002;21:57-61.
137. Shield AJ, Sanderson BJ. A recombinant model for assessing the role of GSTM1 in styrene-7,8-oxide toxicity and mutagenicity. *Toxicology* 2004;195:61-68.
138. Sjöborg S, Dahlquist I, Fregert S, Trulsson L. Contact allergy to styrene with cross reaction to vinyltoluene. *Contact Dermatitis* 1982;8:207-208.
139. Sjöborg S, Fregert S, Trulsson L. Contact allergy to styrene and related chemicals. *Contact Dermatitis* 1984;10:94-96.
140. Ska B, Vyskocil A, Tardif R, Carrier G, Thuot R, Muray K, Viau C. Effects of peak concentrations on the neurotoxicity of styrene in volunteers. *Hum Exp Toxicol* 2003;22:407-415.
141. Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytko E, Szymczak W, Kotylo P, Fiszer M, Wesolowski W, Pawlaczyk-Luszczynska M. Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. *J Occup Environ Med* 2003;45:15-24.
142. Sliwinska-Kowalska M, Zamyslowska-Szmytko E, Szymczak W, Kotylo P, Fiszer M, Wesolowski W, Pawlaczyk-Luszczynska M. Exacerbation of noise-induced hearing loss by co-exposure to workplace chemicals. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005;19:547-553.
143. Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. Styren. *Underlag för Hygieniska Gränsvärden. Arbete och Hälsa* 1981;19:27-30. Arbetskyddsverket, Solna.
144. Teixeira JP, Gaspar J, Silva S, Torres J, Silva SN, Azevedo MC, Neves P, Laffon B, Mendez J, Goncalves C, Mayan O, Farmer PB, Rueff J. Occupational exposure to styrene: modulation of cytogenetic damage and levels of urinary metabolites of styrene by polymorphisms in genes CYP2E1, EPHX1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1. *Toxicology* 2004;195:231-242.
145. Teixeira JP, Silva S, Torres J, Gaspar J, Roach J, Farmer PB, Rueff J, Mayan O. Styrene-oxide N-terminal valine haemoglobin adducts as biomarkers of occupational exposure to styrene. *Int J Hyg Environ Health* 2007;237:58-64.
146. Toppila E, Forsman P, Pyykko I, Starck J, Tossavainen T, Uitti J, Oksa P. Effect of styrene on postural stability among reinforced plastic boat plant workers in Finland. *J Occup Environ Med* 2006;48:175-180.
147. Triebig G, Stark T, Ihrig A, Dietz MC. Intervention study on acquired color vision deficiencies in styrene-exposed workers. *J Occup Environ Med* 2001;43:494-500.
148. Triebig G, Bruckner T, Seeber A. Occupational styrene exposure and hearing loss: a cohort study with repeated measurements. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:463-480.
149. Tsai SY, Chen JD. Neurobehavioral effects of occupational exposure to low-level styrene. *Neurotoxicol Teratol* 1996;18:463-469.
150. Turner M, Mantick NA, Carlson GP. Comparison of the depletion of glutathione in mouse liver and lung following administration of styrene and its metabolites styrene oxide and 4-vinylphenol. *Toxicology* 2005;206:383-388.
151. Tursi F, Samaia M, Salmona M, Belvedere G. Styrene oxidation to styrene oxide in human erythrocytes is catalyzed by oxyhemoglobin. *Experientia* 1983;39:593-594.
152. Umemura T, Kurahashi N, Kondo T, Katakura Y, Sata F, Kawai T, Kishi R. Acute effects of styrene inhalation on the neuroendocrinological system of rats and the different effects in male and female rats. *Arch Toxicol* 2005;79:653-659.
153. Vainio H, Jarvisalo J, Taskinen E. Adaptive changes caused by intermittent styrene inhalation on xenobiotic biotransformation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;49:7-14.
154. Vainio H. *Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 93. Styren. Arbete och Hälsa* 1990;49:1-41. Arbetsmiljööinstitutet, Solna.
155. Walles SA, Edling C, Anundi H, Johanson G. Exposure dependent increase in DNA single strand breaks in leucocytes from workers exposed to low concentrations of styrene. *Br J Ind Med* 1993;50:570-574.

156. Welp E, Partanen T, Kogevinas M, Andersen A, Bellander T, Biocca M, Coggon D, Gennaro V, Kolstad H, Lundberg I, Lyng E, Spence A, Ferro G, Saracci R, Boffetta P. Exposure to styrene and mortality from nonmalignant respiratory diseases. *Occup Environ Med* 1996;53:499-501.
157. Wenker MA, Kezic S, Monster AC, De Wolff FA. Metabolism of styrene in the human liver in vitro: interindividual variation and enantioselectivity. *Xenobiotica* 2001;31:61-72.
158. WHO. *Air Quality Guidelines for Europe*, 2<sup>nd</sup> edition. Copenhagen: Regional Office for Europe, World Health Organisation 2000 (WHO Regional Publications, European Series, No. 91).
159. Viaene MK, Pauwels W, Veulemans H, Roels HA, Masschelein R. Neurobehavioural changes and persistence of complaints in workers exposed to styrene in a polyester boat building plant: influence of exposure characteristics and microsomal epoxide hydrolase phenotype. *Occup Environ Med* 2001;58:103-112.
160. Wieczorek H. Evaluation of low exposure to styrene. II. Dermal absorption of styrene vapours in humans under experimental conditions. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;57:71-75.
161. Vodicka P, Vodickova L, Hemminki K. <sup>32</sup>P-postlabeling of DNA adducts of styrene-exposed lamination workers. *Carcinogenesis* 1993;14:2059-2061.
162. Vodicka P, Tvrdik T, Osterman-Golkar S, Vodickova L, Peterkova K, Soucek P, Sarmanova J, Farmer PB, Granath F, Lambert B, Hemminki K. An evaluation of styrene genotoxicity using several biomarkers in a 3-year follow-up study of hand-lamination workers. *Mutat Res* 1999;445:205-224.
163. Vodicka P, Koskinen M, Vodickova L, Stetina R, Smerak P, Barta I, Hemminki K. DNA adducts, strand breaks and micronuclei in mice exposed to styrene by inhalation. *Chem Biol Interact* 2001;137:213-227.
164. Vodicka P, Koskinen M, Stetina R, Soucek P, Vodickova L, Matousu Z, Kuricova M, Hemminki K. The role of various biomarkers in the evaluation of styrene genotoxicity. *Cancer Detect Prev* 2003;27:275-284.
165. Vodicka P, Tuimala J, Stetina R, Kumar R, Manini P, Naccarati A, Maestri L, Vodickova L, Kuricova M, Jarventaus H, Majvaldova Z, Hirvonen A, Imbriani M, Mutti A, Migliore L, Norppa H, Hemminki K. Cytogenetic markers, DNA single-strand breaks, urinary metabolites, and DNA repair rates in styrene-exposed lamination workers. *Environ Health Perspect* 2004;112:867-871.
166. Vodicka P, Koskinen M, Naccarati A, Oesch-Bartlomowicz B, Vodickova L, Hemminki K, Oesch F. Styrene metabolism, genotoxicity, and potential carcinogenicity. *Drug Metab Rev* 2006;38:805-853.
167. Vogie K, Mantick N, Carlson G. Metabolism and toxicity of the styrene metabolite 4-vinylphenol in CYP2E1 knockout mice. *J Toxicol Environ Health A* 2004;67:145-152.
168. Wong O, Trent LS, Whorton MD. An updated cohort mortality study of workers exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry. *Occup Environ Med* 1994;51:386-396.
169. Wong O, Trent LS. Mortality from nonmalignant diseases of the respiratory, genitourinary and nervous systems among workers exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry in the United States. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:317-325.

## BILAGA 1

### Förkortningar

ABR	Auditory Brainstem Response
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ALAT	Alaninaminotransferas
ALP	Alkaliska fosfataser
ASAT	Aspartataminotransferas
ALD	Alkoholdehydrogenas
ALDH	Aldehyddehydrogenas
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAT-value	Biologiskt toleransvärde
BEI	Biologiskt exponeringsindex
BNMN	Binukleära mikrokärnor
CC16	Clara cell protein
CYP	Cytokrom P-450
CV	Variationskoefficient
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals
EH	Epoxidhydras
GSD	Geometrisk standarddeviation
GSH	Glutation
GST	Glutationtransferas
HCN	Health Council of the Netherlands
HCRA	Howard Center for Risk Analysis
HPRT	Hypoxantin-guanin fosforibosyltransferas
HSE-UK	EU Existing Substances Regulation
HUMN	Human MicroNucleus project
IARC	International Agency for Research on Cancer
i.p.	Intraperitonealt
IHD	Ischemiska hjärtsjukdomar
KI	Konfidensintervall
LDH	Laktatdehydrogenas
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
LWAE	Lifetime weighted average exposure
M1	N-acetyl-S-(1-fenyl-2-hydroxyetyl)-L-cystein
M2	N-acetyl-S-(2-fenyl-2-hydroxyetyl)-L-cystein
MA	Mandelsyra
NOAEL	No observed adverse effect level
NTP-CERHR	National Toxicology Program – Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction
PGA	Fenylglyoxylsyra
SD	Standarddeviation
SMR	Standardised mortality ratio
SO	Styren 7,8-oxid
SULT	Sulfotransferas
UGT	UDP-glukuronosyltransferas

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Svavelsyra, saltsyra, salpetersyra och fosforsyra

2009-06-03

Underlaget baseras huvudsakligen på ett kriteriedokument framtaget av den Nordiska expertgruppen för kriteriedokument om kemiska hälsorisker (NEG) (85). En sista kompletterande litteratursökning i PubMed och Toxline gjordes 2008-10-29.

### Kemisk-fysikaliska data Förekomst

Identifikation/egenskap	Svavelsyra	Saltsyra	Salpetersyra	Fosforsyra
CAS-nr	7664-93-9	7647-01-0	7697-37-2	7664-38-2
Synonymer	Divätesulfat	Väteklorid (lösning), klorväte (lösning)	Vätenitrat	Monofosforsyra, ortofosforsyra
Molekylformel	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	HCl	HNO <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>
Molekylvikt	98,08	36,46	63,02	98,00
Kokpunkt (°C)	338 (98%) <sup>a</sup>	110 (20%) -85 (gas)	121 (70%) 86 (100%) <sup>b</sup>	158 (85%)
Smältpunkt (°C)	10 (100%)	-85 (25%) -114 (gas)	-42 (70%)	26 (100%)
Densitet (g/ml)	1,84 (100%)	1,19 (38%)	1,41 (70%)	1,71 (85%) 1,86 (100%)
pKa	-3,0; 1,99	-8,0	-1,3	2,12; 7,21; 12,32
Fördelningskoefficient oktanol/vatten (log P <sub>ow</sub> ) <sup>c</sup>	-2,20	0,54	0,21	-0,77
Luktröskel (mg/m <sup>3</sup> )	> 1	1-50	0,75-2,50	Luktlös
Omräkningsfaktorer (25 °C, 101,3 kPa)				
1 mg/m <sup>3</sup> =	0,25 ppm	0,7 ppm	0,4 ppm	0,25 ppm
1 ppm =	4,0 mg/m <sup>3</sup>	1,4 mg/m <sup>3</sup>	2,5 mg/m <sup>3</sup>	4,1 mg/m <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Viktsprocent i vattenlösning.

<sup>b</sup> Sönderfaller.

<sup>c</sup> Estimerade värden.

Svavelsyra, saltsyra och salpetersyra är s.k. starka syror som dissocierar fullständigt i vatten vid låga eller måttliga koncentrationer medan fosforsyra är

svagare. Samtliga nämnda syror är hygroskopiska (attraherar vatten) och korrosiva. Salpetersyra samt relativt koncentrerad svavelsyra är även oxiderande.

Vattenlösningar av syror är inte brandfarliga i sig men vid kontakt med metaller kan lättantändlig och explosiv vätgas frigöras (för salpetersyra endast vid kontakt med ett fåtal metaller).

Samtliga fyra syror är betydande industrikemikalier med breda användningsområden, t.ex. vid framställning av kemikalier, gödselmedel och pappersmassa, vid metallytbehandling och som pH-reglerare. Svavelsyra används dessutom i batterier och som torkmedel, saltsyra som desinfektionsmedel och salpetersyra vid framställning av sprängämnen.

Vid s.k. betning av stål användes i Sverige tidigare svavelsyra men denna användning har nästan upphört. I slutet av 1980- och början av 1990-talet övergick man till saltsyra eller, vid produktion av rostfritt stål, till fluorvätesyra enbart eller i blandning med salpetersyra (personligt meddelande, Cecilia Andersson, Industriarbetsgivarna).

Svavelsyra och fosforsyra som är mindre flyktiga än de två andra förekommer i arbetsplatsluft framför allt som aerosoler medan saltsyra och salpetersyra oftare uppträder i ångform. Vid provtagning av syror används olika typer av sorbentrör eller filterkassetter. Analysen som i allmänhet utförs med jonkromatografi kan störas vid närvaro av syroras respektive salter. Analysen av svavelsyra störs även av svaveldioxid, sulfiter och organiska svavelföreningar. När det gäller svavelsyra har betydande skillnader i uppmätta halter mellan olika analysmetoder rapporterats (14, 36, 37). De känsligaste analysmetoderna för svavelsyra har en detektionsgräns på 0,003 respektive 0,01 mg/m<sup>3</sup> vid provtagning 8 timmar (69).

Under perioden 1990-1993 var ca 7900 personer i Sverige exponerade för ”aerosoler av starka oorganiska syror som innehåller svavelsyra” enligt databasen CAREX (16).

### *Svavelsyra*

Svavelsyra är en färglös (om ren) till mörkt brun, oljig vätska som är luktlös utom vid uppvärmning då den upplevs som stickande. Vid reaktion med vatten utvecklas värme. Den huvudsakliga återstoden vid svavelsyrans reaktion med många organiska ämnen är kol.

Koncentrerad svavelsyra är 96-98% (viktsprocent, 18 M) och s.k. batterisyra 33,5%. Rykande svavelsyra, även kallad oleum, är en lösning av svaveltrioxid i vattenfri svavelsyra.

Tillverkning av koncentrerad svavelsyra är en sluten process fram till utlastningen där viss exponering kan förekomma. Få exponeringsmätningar under detta arbetsmoment har emellertid gjorts. Den senaste personburna mätningen från 2007 visade under 0,04 mg/m<sup>3</sup>, vilket är nära detektionsgränsen. Vid tillfället lastades något mindre än normalt. Vid framställning av koppar är temperaturen i elektrolysbaden 67-68 °C och halten svavelsyra 17,5%. Exponering uppkommer framför allt vid tömning av elektrolystankarna (personligt meddelande, Cecilia Andersson, Industriarbetsgivarna).



Exponeringsmätningar (n=134) från Norge 2000-2006 visade att genomsnittsnivån i olika branscher var 0,003-0,14 mg/m<sup>3</sup> utom vid tillverkning av järn, stål och järnlegeringar där genomsnittsnivån för 3 mätningar låg på 3,5 mg/m<sup>3</sup> med ett högsta värde på 10,2 mg/m<sup>3</sup> (85).

För ytterligare information om exponeringsnivåer vid yrkesmässig verksamhet hänvisas till det nordiska kriteriedokumentet (85).

### *Saltsyra*

Med saltsyra avses en vattenlösning av gasen klorväte (väteklorid). Syran som är färglös och har en stickande lukt framställs i koncentrationer upp till ca 38% (viktsprocent, 12 M). En blandning av koncentrerad saltsyra och ett starkt oxidationsmedel löser guld, t.ex. en blandning (3:1) av koncentrerad saltsyra och salpetersyra (kungsvatten).

Exponeringsmätningar (n=33) 2000-2006 visade att genomsnittsnivån i olika branscher i Norge var 0,0033-0,23 mg/m<sup>3</sup> med den högsta nivån (1,1 mg/m<sup>3</sup>) inom naturvetenskaplig/teknisk forskning och utveckling (85). I en nederländsk studie publicerad 1982 beräknades att arbetare vid en galvaniseringsanläggning (betning) exponerades för luftnivåer över 7 mg/m<sup>3</sup> under 27% av tiden (64).

### *Salpetersyra*

Ren salpetersyra är en färglös vätska med en karakteristisk kvävande lukt och i fuktig luft en vit, rykande vätska. Salpetersyra är svår att tillverka i ren form då den tenderar att sönderfalla under bildning av vatten, kväveoxider och syre. Ångor av salpetersyra är därför alltid en blandning av syran och dess sönderfallsprodukter. Kvävedioxid färgar vätskan gul, vid högre halt röd.

Koncentrerad salpetersyra är ca 70% (viktsprocent, 16 M). Vit rykande salpetersyra är mycket koncentrerad, vanligen > 90% med låg halt kvävedioxid (0,1-0,4%). Röda rykande salpetersyra innehåller högre halt kvävedioxid.

Koncentrerad salpetersyra är ett starkt oxidationsmedel som reagerar, ofta explosivt, med brännbara, organiska och lätt oxiderbara material.

Det finns sparsamt med exponeringsdata. Mätningar (n= 36) utförda i Norge 2000-2006 visade att genomsnittsnivån i olika branscher var 0,013-0,061 mg/m<sup>3</sup>. Högsta uppmätta värde var 0,17 mg/m<sup>3</sup> (85) Individuella luftnivåer företrädesvis från perioden 1975-1983 sammanställda av IARC var i intervallet 0,01-2,8 mg/m<sup>3</sup> (38).

### *Fosforsyra*

Med fosforsyra avses i detta dokument vattenlösningar av den rena syran som vid rumstemperatur och normalt lufttryck är ett fast ämne. En 85-procentig vattenlösning av fosforsyra är en viskös vätska som saknar färg och lukt.

Exponeringsmätningar (n=13) från 2000-2006 visade att genomsnittsnivån i olika branscher i Norge var 0,0003-0,74 mg/m<sup>3</sup>. De få mätningar som sammanställts av IARC låg under 0,67 mg/m<sup>3</sup> (38).

## Upptag, distribution, biotransformation, utsöndring

Avsnittet baseras på det nordiska kriteriedokumentet (85). Ångor av saltsyra eller salpetersyra kan transformeras till aerosoler i luftvägarna pga. den höga fuktigheten och syrnas affinitet till vatten. Aerosoler av de fyra syrorna deponeras som droppar i luftvägarna.

Droppstorleken hos en syraaerosol är vanligtvis den faktor som bestämmer var i luftvägarna depositionen sker, men även andningshastighet och andningssätt har betydelse. Partikelstorleken hos en aerosol anges vanligen som diametern hos den sfäriska partikel som utgör medianen i aerosolen. Medianen baseras antingen på massan hos partikeln (massmediandiameter, MMD), eller på massan hos en partikel med densiteten 1 som har samma sedimentationshastighet i luft som partikeln i fråga (aerodynamisk massmediandiameter, MMAD). Medianen kan också baseras på volym (volymmediandiameter, VMD).

Inerta partiklar med en aerodynamisk diameter i intervallet 5-30 µm deponeras huvudsakligen i näsa-svalg (nasofarynx) genom impaktion. Mindre partiklar sedimenterar i den trakeobronkiella regionen (1-5 µm) eller deponeras via diffusion i alveolerna (< 1 µm).

Hyroskopiska droppar drar till sig vatten och ökar i storlek på sin väg genom andningsvägarna. Tillväxten av svavelsyradroppar tenderar att öka retentionen i andningsvägarna jämfört med inerta partiklar av samma storlek som både de ursprungliga och de förstörade syradropparna. Svavelsyraaerosoler deponeras huvudsakligen i de övre luftvägarna. En viktig depositionslokal är struphuvudet.

Ånga av salpetersyra hamnar i allmänhet i de övre luftvägarna pga. hög vattenlöslighet och reaktivitet. Om andra partiklar fungerar som vektorer kan dock ångan nå de nedre luftvägarna.

Inhalerade syraaerosoler neutraliseras i de övre luftvägarna av kroppseget ammoniak i munhålan.

Syrorna protolyseras, men förutom vid mycket hög exponering kommer protonernas och anjonernas bidrag till den totala kroppspoolen att vara försumbara. Lokalt kan dock proton- och anjonkoncentrationerna bli höga.

Hudupptagsdata saknas. Polariteten antyder dock liten absorption via intakt hud.

## Toxiska effekter

Toxiciteten vid inhalation av de fyra syrorna tycks till betydande del härröra från protonerna som frigörs vid dissociation. Lågt pH tros till exempel vara av stor betydelse vid utveckling av tanderosion. Som tidigare nämnts är salpetersyra och relativt koncentrerad svavelsyra oxiderande. Samtliga fyra syror klassificeras som korrosiva i den europeiska lagstiftningen om klassificering och märkning; saltsyra och fosforsyra i lösningar ner till 25%, svavelsyra ner till 15% och salpetersyra ner till 5% (undre gränsen för klassificering). Allvarliga reaktioner vid kemiska brännskador som leder till sår, blindhet och död finns beskrivet efter kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Akut lungödem har rapporterats efter inandning av höga koncentrationer liksom livshotande ”acute respiratory distress syndrome”

(ARDS) och bestående ”reactive airways dysfunction syndrome” (RADS). Upprepad eller långvarig hudexponering för utspädda lösningar kan orsaka kontakteksem (85).

Det finns inga rapporter om sensibilisering efter exponering för någon av syrorna (85).

Svavelsyrans uttalat dehydrerande förmåga tillsammans med värmeutvecklingen vid dess reaktion med vatten gör att svavelsyra orsakar mer vävnadsskada än vad syrastyrkan indikerar (85).

Publicerade  $LC_{50}$ -värden i  $\text{mmol/m}^3$  ( $\text{mg/m}^3$ ) är 0,2-5,2 (18-510) för svavelsyra, 2,1-4,1 (130-260) för salpetersyra, > 8,7 (> 850) för fosforsyra och 21-329 (780-12 000) för saltsyra (85).

Utöver cancerstudier (se avsnittet om carcinogenicitet) finns endast ett fåtal studier som rapporterat effekter på människa vid långtidsexponering för syrorna i arbetsmiljön. Flertalet rapporter gäller frätskador på tänderna, s.k. tanderosion (85). I en översiktsartikel konstaterades (baserat på prevalensstudier med kontrollgrupp) att arbetare sysselsatta inom batteriindustri eller med ytbehandling och som var exponerade för svavelsyra eller saltsyra och i mindre utsträckning för fosforsyra, salpetersyra och vätefluorid hade en förhöjd risk för tanderosion. Prevalensen hos både exponerade och kontroller uppvisade emellertid en stor variation, 26-100% respektive 0-80% (86). Prevalensen för tanderosion varierar med ålder, kost och matvanor men är i allmänbefolkning inte särskilt väl känd. I en översiktsartikel rapporterades prevalenssiffror på 4-82% hos vuxna i åldern 18-88 år (41).

I följande avsnitt sammanfattas den toxikologiska litteraturen för de enskilda syrorna. För mer utförliga beskrivningar av enskilda studier samt information om effekter vid högre exponeringsnivåer hänvisas till det nordiska kriteriedokumentet (85).

#### *Svavelsyra: Experimentella studier på människa*

Ett flertal studier med frivilliga försökspersoner, friska eller astmatiker, har genomförts. Studierna skiljer sig åt beträffande exponeringssystem (kammare, munstycke, näsmask), exponeringsnivåer ( $0,01$ - $3 \text{ mg/m}^3$ ), droppstorlek ( $0,1$ - $10 \mu\text{m MD}$ ), relativ luftfuktighet (< $10$ - $100\%$ ), exponeringstid ( $10$  minuter- $6,5$  timmar), grad av fysisk aktivitet samt kontroll av nivåerna av kroppsgeget ammoniak i munhålan. Personerna har tjänstgjort som sina egna kontroller. Kontrollbetingelserna har vanligen varit ren luft eller en aerosol av fysiologisk koksaltlösning. Några av studierna beskrivs nedan. Resultat från kombinations-exponeringar refereras endast i undantagsfall.

#### Lungfunktion: Mukociliärt clearance och övriga försvarsmekanismer i lungan

Effekten av svavelsyraaerosoler på mukociliärt clearance har undersökts i flera studier. Försöken har vanligen utförts så att försökspersonerna har inhalerat en radioaktivt märkt inert aerosol (t.ex.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -märkt  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  eller  $^{85}\text{Sr}$ -märkta latexpartiklar) under några minuter före exponeringen för svavelsyra. Genom en serie mätningar har den emitterade  $\gamma$ -strålningen mätts under ett antal timmar, ibland

med en avslutande mätning efter 24 timmar. En påverkan på bronkiellt mucociliärt clearance (stimulering eller hämning) har rapporterats i flera studier efter exponering av friska, frivilliga försökspersoner i 1 timme för 0,1-0,47 mg/m<sup>3</sup> och 1 mg/m<sup>3</sup> (48-50, 60, 74, 75). Tre studier har demonstrerat en effekt vid 0,1 mg/m<sup>3</sup> (49, 50, 75). En effekt på trakealt mukociliärt clearance hos friska, frivilliga har endast påvisats i en studie med exponering för större droppar (MMAD 10,3 µm) vid 0,47 mg/m<sup>3</sup> (48). Mekanismen bakom effekten på mucociliärt clearance är oklar men förändringar i t.ex. pH och viskositet har visats och kan ha betydelse (84).

Effekten på clearance kan vara både stimulerande och hämmande och tycks bero på syrakoncentrationen och storleken på både svavelsyradroppar och de inerta testpartiklar som clearance beräknats på. Förklaringen till de till synes motstridiga effekterna har föreslagits vara skillnader i dosimetri och att kortvariga exponeringar för låga koncentrationer verkar stimulerande medan hög exponering eller långvarig exponering för låga nivåer kan skada epitelet och hämma clearance.

I en studie på 10 friska försökspersoner resulterade således 1 timmes exponering för 0,1 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 0,5 µm) i accelererat bronkiellt clearance av järnoxidpartiklar (MMAD 7,5 µm) jämfört med kontrollexponeringen. Vid exponering för 0,3 mg/m<sup>3</sup> varierade responsen mellan personer från markant acceleration till markant retardation och vid 1 mg/m<sup>3</sup> reducerades clearance (49). I en uppföljande studie med samma försöksdesign (8 försökspersoner) men med mindre järnoxidpartiklar (MMAD 4,2 µm) sjönk clearance efter alla exponeringar. Författarnas förklaring var att de mindre järnoxidpartiklarnas depositionsmonster överensstämmer bättre med syrans (50). I ytterligare en studie observerades reducerat clearance (järnoxid, MMAD 5,2 µm) hos friska personer (n=10) efter exponering för 0,1 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 0,5 µm) i 1 eller 2 timmar (75).

Sänkt superoxidanjonproduktion och sänkt vidhäftningsförmåga hos lungmakrofager från bronkoalveolärt lavage *ex vivo* sågs efter exponering av 12 friska försökspersoner för 1 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 0,9 µm) i 3 timmar. Ingen effekt sågs på viabilitet eller fagocytos (89). I en annan studie med liknande design och exponeringsnivå observerades inga effekter på funktionen hos alveolära makrofager, antimikrobiellt försvar eller tecken på inflammation i sköljvätska från bronkoalveolärt lavage (26).

#### Lungfunktion: Övrigt

Hyperreaktivitet i luftvägarna efter provokation med karbakol demonstrerades hos 14 friska försökspersoner efter exponering 16 minuter för 1 mg svavelsyra/m<sup>3</sup> (MMAD 0,6-1 µm). Försökspersonerna fick inhalera karbakol (1%) med eller utan föregående exponering (16 minuter) för svavelsyra respektive en aerosol av koksaltlösning (1%). Lungfunktionen mättes före och efter exponering. Efter exponeringen för svavelsyra minskade den specifika luftvägskonduktansen med ca 24% (avläst ur figur) jämfört med ca 9-10% efter inhalation av såväl enbart karbakol som efter inhalation av en aerosol av koksaltlösning (1%) följt av

karbakol. Även maximalt expiratoriskt flöde vid 60% av total lungkapacitet sjönk ( $p < 0,05$ ) efter exponeringen för svavelsyra jämfört med de andra exponeringarna. Effekten uteblev efter exponering för  $0,1 \text{ mg/m}^3$  (82). I andra studier har engångsexponering för svavelsyra i koncentrationerna  $0,1-0,47 \text{ mg/m}^3$  samt vid  $1-2 \text{ mg/m}^3$  inte gett upphov till lungfunktionspåverkan hos friska försökspersoner (3, 7-9, 26, 48-51, 66, 74, 75, 80). Några studier (beskrivna nedan) indikerar dock att astmatiker och kanske framför allt ungdomar är känsligare. Bland 14 unga astmatiker (13-18 år) sågs en liten (reversibel), men signifikant minskning i forcerad expiratorisk volym på 1 sekund ( $FEV_1$ ) efter 45 minuters exponering för  $0,035 \text{ mg/m}^3$  (MMAD  $0,6 \mu\text{m}$ ) jämfört med förändringen vid luftexponering. En tendens till sänkt  $FEV_1$  observerades också efter en lika lång exponering för  $0,07 \text{ mg/m}^3$ . Effekten sågs inte efter 90 minuters exponering vid samma nivåer (46). I en annan studie av samma forskargrupp rapporterades små, reversibla men signifikanta sänkningar i  $FEV_1$ , totalt andningsmotstånd och forcerat expiratoriskt flöde vid 50% av forcerad vitalkapacitet ( $FEF_{50}$ ) hos 10 unga astmatiker (12-17 år) exponerade 40 minuter för  $0,1 \text{ mg/m}^3$  (MD  $0,6 \mu\text{m}$ ) (45).

Hos vuxna astmatiker sågs försämrad lungfunktion (sänkt  $FEV_1$ ) efter exponering under arbete för  $0,35 \text{ mg/m}^3$  (MMAD  $0,8 \mu\text{m}$ ) svavelsyra i kombination med låga ammoniakhalter i munhålan (förhindrar neutralisering av syran, erhöles efter gurgling av ett citronkoncentrat) (83). Samma forskarlag rapporterade även ökad bronkokonstriktion (sänkt specifik luftvägskonduktans) och bronkiell hyperaktivitet efter provokation med karbakol hos vuxna astmatiker efter 16 minuters exponering i vila för  $0,45 \text{ mg/m}^3$ . Exponering för  $1 \text{ mg/m}^3$  medförde även en sänkning i  $FEV_1$  (MMAD  $0,6-1 \mu\text{m}$ ) (81, 82). Andra studier har inte påvisat någon effekt på lungfunktionen hos vuxna astmatiker exponerade för upp till  $1 \text{ mg/m}^3$  eller högre (4, 66, 80).

### Symptom

Engångsexponeringar för  $0,1-0,47 \text{ mg/m}^3$  (MMAD  $0,1-10 \mu\text{m}$ ) påverkade inte symptomskattningen hos friska frivilliga (3, 7, 8, 26, 45, 48, 51, 80). En dosberoende, ökad skattning av luftvägssymptom rapporterades däremot vid exponering 1 timme för större droppar (VMD  $10 \mu\text{m}$ ) vid  $0,5-1,5 \text{ mg/m}^3$  (9) medan exponering för mindre droppar (MMAD  $0,9 \mu\text{m}$ ) vid  $1-1,5 \text{ mg/m}^3$  inte påverkade symptomskattningen (8).

Hos astmatiker ökade inte symptomen i ovannämnda studie vid  $0,5 \text{ mg/m}^3$  (stora droppar, VMD  $10 \mu\text{m}$ ) men däremot vid exponering för  $1 \text{ mg/m}^3$  (MD  $0,9$  och  $10 \mu\text{m}$ ) (8, 9).

Andra studier på friska och astmatiker visade ingen effekt vid  $2-3 \text{ mg/m}^3$  (4, 80).

### *Svavelsyra: Studier på yrkesexponerade*

Exponeringen i de epidemiologiska studierna är dåligt karakteriserad. Validiteten i mätningarna är dessutom osäker eftersom resultatet varierar mellan olika provtagningsmetoder och påverkas vid närvaro av både oorganiska och organiska

svavelföreningar. Uppgifter om droppstorleken i industriaerosoler saknas ofta men mediandiametern (MD) kan vara upp till 14 µm. I en studie på fem batterifabriker var MD 2,6-10 µm (43).

Resultat i konferensproceedings från Australien indikerade irritation i ögon och luftvägar hos arbetare exponerade för 0,1-0,5 mg/m<sup>3</sup>. Signifikanta skillnader i symptomskattning (självaladministrerat frågeformulär) sågs när man jämförde arbetare exponerade för nivåer upp till 0,15 mg/m<sup>3</sup> (n=37) med en grupp exponerad för 0,15-0,50 mg/m<sup>3</sup> (n=45). Ett eller flera symptom rapporterades av 54% respektive 93% i de två exponerade grupperna jämfört med 25% bland kontrollerna. De vanligaste symptomen bland samtliga arbetare var nysningar, hosta, näsirritation och rinnande näsa. Yngre arbetare (under 40 år) rapporterade fler symptom än äldre (25).

I en tvärsnittsstudie på 225 arbetare i 5 batterifabriker rapporterades ingen ökning av akuta arbetsrelaterade symptom från t.ex. hud, ögon eller andningsvägar i den högst exponerade gruppen (över 0,3 mg/m<sup>3</sup>) jämfört med den lägst exponerade gruppen (under 0,07 mg/m<sup>3</sup>). Förändringar i lungfunktionen under dagen var inte relaterade till luftnivåerna av svavelsyra (27). Samma population (n=248) undersöktes också med avseende på effekter av långtidsexponering. Inga samband observerades mellan luftvägssymptom (hosta, slem, andnöd, väsande andning) och exponering för svavelsyra. Forcerad vitalkapacitet (FVC) var däremot lägre i gruppen med en kumulativ exponering över 15 mg/m<sup>3</sup> × månader (medexponering 0,21 mg/m<sup>3</sup>) jämfört med en grupp med en kumulativ exponering under 7 mg/m<sup>3</sup> × månader (medexponering 0,10 mg/m<sup>3</sup>). Frätskador på tänderna observerades hos 38% av arbetarna i den högst exponerade gruppen jämfört med 8% bland de lägst exponerade (p<0,005 efter korrigering för ålder och rökning). De tidigaste fallen av ”etsning” respektive erosion inträffade efter 4 och 30 månaders exponering för en genomsnittshalt på 0,23 mg/m<sup>3</sup> (28). Andra studier har också indikerat frätskador på tänderna efter högre eller okänd exponering (85).

Nässymptom och cellförändringar i nässlemhinnan studerades bland 52 arbetare i 5 fabriker med en genomsnittlig exponeringstid på 6 år. Stationära exponeringsmätningar genomförda under fem dagar visade genomsnittliga luftnivåer på 0,035-2,1 mg/m<sup>3</sup>. Bleka områden och sår observerades endast hos arbetare med en exponering över 0,2 mg/m<sup>3</sup>. Vid en histopatologisk undersökning av nässlemhinnan visades att förändringar såsom skivepitelmetaplasi, hornlagerförändringar och lätt dysplasi var vanligare bland de exponerade än bland kontrollerna (29). Studien har brister i design och rapportering, t.ex. med avseende på beskrivningen av kontrollgruppen, databearbetning och statistisk analys.

#### *Svavelsyra: Djurstudier*

Resultaten från djurstudier stöder i huvudsak resultaten i humanstudierna. Irritation samt effekter på lungfunktion och på försvarsmekanismer i lungan (clearance, fagocytos, produktion eller frisättning av superoxidanjoner, väteperoxid och mediatorer såsom TNFα) har påvisats. Effekterna på lunga uppträder vid ungefär samma nivåer som hos människor. Cellförändringar i

epitelet i andningsvägarna (hyperplasi) har visats efter upprepad exponering för 0,125 mg/m<sup>3</sup> (kanin) respektive 0,38 mg/m<sup>3</sup> (apa) (85).

Cellproliferativa förändringar observerades i struphuvudet hos råtta efter exponering för 1,38 och 5,52 mg/m<sup>3</sup> i 5 eller 28 dagar. Vid 0,3 mg/m<sup>3</sup> observerade efter 28 dagar minimal skivepitelmetaplasi i struphuvudet. Inga histopatologiska förändringar i lunga eller nos relaterade till svavelsyran observerades vid någon av exponeringarna (44). Responsen vid 0,3 mg/m<sup>3</sup> kan anses vara adaptiv och antyder att det föreligger en risk för cellförändringar i epitelceller i andningsvägarna efter mer långvarig exponering.

### *Saltsyra*

Ingen luftvägsirritation, effekt på lungfunktionen, trötthet, huvudvärk eller yrsel noterades hos 10 astmatiker (18-25 år) exponerade via halvmask för 1,1 och 2,5 mg/m<sup>3</sup> i 45 minuter jämfört med exponering för ren luft (78). Författarna sammanställde även äldre humanstudier och fallrapporter som indikerade att lukttröskeln för saltsyra är i intervallet 1,5-7,5 mg/m<sup>3</sup>, att arbete kan utföras ostört vid 15 mg/m<sup>3</sup>, är svårt vid 15-75 mg/m<sup>3</sup> och outhärdligt vid 75-150 mg/m<sup>3</sup> samt att 1 950-3 000 mg/m<sup>3</sup> är dödliga koncentrationer (78).

Bland arbetare (okänt antal) i en fabrik för betning av stål sågs ingen slemhinneirritation vid 3-4,5 mg/m<sup>3</sup>. Initial, mild och snabbt övergående irritation i luftvägarna observerades vid ca 5 mg/m<sup>3</sup>, lätt irritation vid 7-11 mg/m<sup>3</sup> och andningssvårigheter vid 26-34 mg/m<sup>3</sup>. Vid sistnämnda nivåer rapporterades också kronisk bronkit efter flera års exponering. Det noterades även att ingen påverkan på tänderna uppkom vid genomsnittskoncentrationer på 4,5-7,7 mg/m<sup>3</sup> (53). Studien baseras på många års observationer men uppfyller inte dagens krav på vetenskaplig dokumentation.

En hög förekomst av tanderosion sågs i en studie på industriarbetare exponerade för saltsyra. Inga luftnivåer rapporterades emellertid (79). I en annan studie var prevalensen av tanderosion 90% bland 38 arbetare i en galvaniseringsanläggning men avsaknaden av kontrollgrupp gör resultatet svårtolkat. Exponeringsmätningar under sex arbetsskift visade genomsnittliga (geometriska medelvärden) nivåer på 1,8-12,4 mg/m<sup>3</sup> (64).

Marsvin exponerade för 15 mg/m<sup>3</sup> (2 timmar/dag, 5 dagar/vecka i 7 veckor) uppvisade inga effekter på lungfunktion eller histologiska förändringar på lungor och luftvägar (61). RD<sub>50</sub> (den exponeringsnivå vid vilken andningsfrekvensen sänks med 50%) för möss rapporterades vara 309 ppm (432 mg/m<sup>3</sup>) vid exponering 6 timmar/dag. Efter tre exponeringar var alla djuren döda eller döende (15).

I en 90-dagarsstudie på mus och råtta kunde inga systemiska effekter påvisas vid 30 mg/m<sup>3</sup> men däremot nosirritation på råtta vid den lägsta exponeringsnivån på 15 mg/m<sup>3</sup> (industrirapport citerad i MAK-dokumentationen (22)).

Ingen noscancer hos råtta observerades efter livslång exponering för 14 mg/m<sup>3</sup>, (den enda testade dosnivån) men en ökad incidens av hyperplasi i struphuvud och luftstrupe (22% och 26% jämfört med 2% och 6% bland kontrollerna) (70).

Studiens syfte var att undersöka den kombinerade effekten av formaldehyd och saltsyra och inte att undersöka carcinogeniciteten hos saltsyra.

I en ögonirritationsstudie på kanin genomförd enligt OECDs riktlinjer klassificerades 10-procentig saltsyra i kategorin ”risk för allvarlig ögonskada” (40).

### *Salpetersyra*

Inga lungfunktionseffekter observerades hos 28 unga astmatiker (12-19 år) som inhalerade en kombination av 0,05 ppm (0,125 mg/m<sup>3</sup>) salpetersyra, 0,12 ppm ozon och 0,30 ppm kvävedioxid i 90 minuter (47).

Vid exponering av 9 friska försökspersoner för 0,2 mg/m<sup>3</sup> i 2 timmar, varav 100 min under arbete, sågs ingen effekt på lungfunktion (FEV<sub>1</sub>, FVC och specifikt luftvägsmotstånd), symptomskattningar eller på indikatorer på skada eller inflammation i luftvägarna (bronkoalveolärt lavage utfört 18 timmar efter exponeringen) jämfört med exponering för ren luft. Hos alveolära makrofager från sköljvätskan (*ex vivo*) ökade fagocytaktiviteten liksom motståndskraften mot infektion med RS-virus medan superoxid-anjonproduktionen sjönk (12).

Inga effekter på symptomskattningar, inflammatorisk respons eller tecken på lungskador (undersökt med lungfunktionsmätningar, lavage och bronkiell biopsi) observerades hos 10 friska försökspersoner efter exponering för 0,5 mg/m<sup>3</sup> (ånga) i 4 timmar. Personerna var sina egna kontroller (6). I en tidigare studie av samma forskargrupp i vilken 10 friska frivilliga exponerades för salpetersyradimma (0,4 mg/m<sup>3</sup>, VMD 6 µm, 2 timmar) sågs inte heller några förändringar i lungfunktion eller symptomskattningar jämfört med resultaten vid exponering för dimma (vattenaerosol) eller vanlig luft (5).

I en äldre studie baserad på 1-2 individer ansågs exponering för 11-12 ppm (27-30 mg/m<sup>3</sup>) i mer än 1 timme vara outhärdlig och farlig för människors hälsa. Exponering för 84 ppm (210 mg/m<sup>3</sup>) tolererades bara i 2-3 minuter (avhandling från 1907, citerad i MAK-dokumentationen (21)).

De lägsta effektnivåer som rapporterats i djurstudier gäller påverkan på lungans försvarsmekanismer. Hos kaniner exponerade för ånga av salpetersyra (0,05, 0,15 och 0,45 mg/m<sup>3</sup>, 4 veckor) observerades effekter på alveolära makrofager *ex vivo* (sänkt produktion av superoxid-anjoner) vid alla koncentrationer och sänkt bronkiell reaktivitet vid provokation med acetylkolin och histamin vid 0,15 och 0,45 mg/m<sup>3</sup>. En dosrelaterad sänkning av TNFα-aktiviteten rapporterades som var signifikant vid de två högsta exponeringsnivåerna (68).

I en annan studie exponerades råttor för 0,25 mg/m<sup>3</sup> (ånga), 4 timmar/dag, 4 dagar eller för 1 mg/m<sup>3</sup>, 4 timmar (samma totaldos). Båda exponeringarna gav upphov till en ökad förmåga hos lunglavage *ex vivo* att hämma elastasaktiviteten och den upprepade exponeringen även till en sänkt produktion av superoxid-anjoner (59).

Kronisk exponering av råtta för låga nivåer av salpetersyraånga (0,05 mg/m<sup>3</sup>, 40 veckor) påverkade inte kroppsvikt, polyamininnehåll i lunga eller lungclearance. Däremot sågs förhöjda nivåer av stressprotein i lungorna (stress-inducible heat-shock protein 70) (52, 73, 87).



Ingen bronkokonstriktion (sänkt specifikt flödesmotstånd efter exponeringen) observerades i normala eller sensibiliserade får (bronkospasm vid provokation med extrakt från rundmask) som exponerats i 4 timmar för ångor av salpetersyra ( $4,1 \text{ mg/m}^3$ ). Däremot uppvisade de sensibiliserade djuren en ökad hyperaktivitet i luftvägarna mot karbakol i aerosolform efter exponeringen för salpetersyra (1).

### *Fosforsyra*

Här rapporteras endast studier som undersökt effekten av exponering för fosforsyra i sig, dvs. studier på fosforföreningar såsom fosforpentoxid och röd fosfor som kan omvandlas till fosforsyra är exkluderade.

Fosforsyra är en mild irriterant för ögon, övre luftvägar och hud. Dammet är mer irriterande för huden i närvaro av fukt (85).

I fallrapporter beskrivs allvarliga effekter såsom RADS, hyperfosfatemi, hypocalcemi, systemisk metabolisk acidosis och t.o.m. död efter massiv exponering för fosforsyra (85).

LC<sub>50</sub> på råttor var över  $850 \text{ mg/m}^3$  vid exponering 1 timme. Inga andra toxiska effekter rapporterades (65).

Inga andra peer-review-granskade studier på fosforsyra har återfunnits.

## **Genotoxicitet**

Lågt pH påverkade inte frekvensen av punktmutationer i olika bakteriestammar, och svampar (38) men andra genotoxiska effekter av lågt pH har rapporterats i flera studier *in vitro*. Effekter på kromosomer och DNA-skada (strängbrott) har sålunda påvisats i studier på däggdjursceller och eukaryoter (13, 17, 38, 42, 54-57, 88). Mekanismen är oklar men har föreslagits vara att lågt pH orsakar oxidativ stress (42) eller inducerar DNA-skada medierad av en hämning av enzymet topoisomeras 2 (88) som kan ge en s.k. co-initierande effekt (32). Lågt pH har i cellkulturer visats öka uttrycket av gener involverade i inflammation, i DNA-skaderepons, proliferation och differentiering (23) och har visats påverka cellproliferation (90). Dessa effekter har föreslagits vara viktiga för utvecklingen av cancer i matstrupen. Sänkt pH fungerade som promotor i ett klassiskt hudtumörpromotionstest på möss med DMBA som initiator (88)

Vid inandning av de luftnivåer som förekommer i arbetsmiljön kan pH sänkas lokalt i andningsvägarna, medan det kan antas att systemiskt pH inte påverkas.

## **Carcinogenicitet**

IARC klassificerade år 1992 "aerosoler av starka oorganiska syror som innehåller svavelsyra" såsom cancerframkallande på människa (Grupp 1) (38). Klassificeringen bygger huvudsakligen på kohort- och fall-kontrollstudier som påvisat ett samband mellan långtidsexponering och cancer i andningsvägarna, fr.a. i struphuvudet (larynx). De exponerade i de aktuella studierna arbetade i metallindustri (betning), petrokemisk industri eller med framställning av isopropanol,

tvål eller gödselmedel. Exponeringen i de aktuella studierna är i allmänhet dåligt karakteriserad men exponeringsdata för en kohort av stålarbetare föreligger. Kohorten bestod av personer som arbetat med betning minst 6 månader under perioden 1940-65 (genomsnittligt startår 1949). Svavelsyra var den dominerande syran i betningsprocessen fram till mitten av 60-talet. Enligt en klassificering gjord av yrkeshygieniker hade 62% exponerats för enbart svavelsyra, 22% för svavelsyra och andra syror och 16% enbart för andra syror. Exponeringen för svavelsyra hade upphört vid studiens början. Exponeringsdata från 1975-79 från två av de tre fabriker visade genomsnittliga exponeringsnivåer för svavelsyra på 0,19 mg/m<sup>3</sup> (personliga mätningar, n=15) och 0,29 mg/m<sup>3</sup> (stationära mätningar, n=34). Författarna påpekade att processtekniken inte hade ändrats men att det inte kunde uteslutas att exponeringen var högre före 1975 beroende på en lägre medvetenhet om riskerna (11, 76, 77). Kohorten (n=1065) undersöktes först med avseende på dödligheten i lungcancer (11). 77% av studiepopulationen undersöktes senare med avseende på incidensen av cancer i struphuvudet (76). Efter IARC:s utvärdering gjordes en uppföljning av incidenskohorten (77). Exponeringslängden i incidenskohorten vid de två undersökningstillfällena var i genomsnitt 9,2-9,5 år. Vid uppföljningen fanns 14 exponerade fall varav 7 exponerade för enbart svavelsyra, 4 för svavelsyra och andra syror medan 3 var exponerade enbart för andra syror. Den relativa risken för cancer i struphuvudet bland samtliga exponerade var 2,2 (95% konfidensintervall 1,2-3,7) jämfört med riksgenomsnittet och efter korrigering för bruk av tobak och alkohol.

I en kohort (n=2678) av arbetare i batteriindustri och stålverk exponerade huvudsakligen för svavelsyra men även saltsyra var dödligheten (SMR) i cancer totalt och cancer i struphuvudet respektive lunga lägre än i riket. En fall-kontrollstudie (n=15) baserad på samma kohort gav ingen säker information angående "upper aerodigestive" cancer inklusive läppcancer pga. för få fall (OR 2,0; 95% konfidensintervall 0,4-10 för fall med exponering minst 5 år) (20). Information om alkohol- och tobaksbruk saknas. Hathaway påpekade senare andra brister i studien, t.ex. att man torde erhållit en oddskvot nära 1 om de 4 fallen med läppcancer exkluderats från analysen (31).

Ingen ökad dödlighet i cancer i struphuvud (4 fall vs 3,1 förväntade) eller lunga (27/32,8) observerades i en kohort av 1409 arbetare i en fabrik för tillverkning av svavelsyra. Uppemot hälften (46%) av arbetarna hade tidigare arbetat i gruvor. En ökad dödlighet i myeloid leukemi kunde inte förklaras av exponeringen (63).

Ett fall av cancer i struphuvudet och tre fall av cancer i näsa-svalg som associerats till svavelsyraexponering har rapporterats (34, 35).

En populationsbaserad fall-kontrollstudie (inkluderad i IARC:s monografi) indikerade en överrisk för cancer i matstrupen efter exponering för svavelsyra ( $p < 0,10$ ) (72), även publicerad i (62).

I en nyligen publicerad fall-kontrollstudie på arbetare vid ett nickelraffineri som exponerades för låga nivåer av svavelsyra (vanligen under 0,5 mg/m<sup>3</sup>) sågs ingen förhöjd risk av lungcancer orsakad av syran (30).

Cocco *et al.* genomförde en fall-kontrollstudie baserad på dödsattester gällande magcancer i 24 delstater i USA. Ingen överrisk associerades med arbetsplats-exponering för svavelsyra (19). Samma forskargrupp utvärderade risken för cancer i övre magmunnen i yrken och industrier i en fall-kontrollstudie (n=1056) baserad på dödsattester. Exponeringen karakteriserades med avseende på intensitet i tre kategorier utan angivna numeriska dosmått. Bland vita män sågs en signifikant ökad risk med ökande svavelsyraexponering (18).

Historiska exponeringsnivåer (före 1970) av svavelsyra har beskrivits i en översiktsartikel. Exponeringen (medelvärde för 8 timmar) bedömdes ha varit över  $1 \text{ mg/m}^3$  vid tillverkning av svavelsyra och isopropanol samt vid betning av metaller,  $0,1\text{-}1 \text{ mg/m}^3$  vid t.ex. tvålltillverkning och under  $0,1 \text{ mg/m}^3$  vid raffinering av koppar och zink samt vid framställning av fosfatgödselmedel och blybatterier. Med början under tidigt 1970-tal har olika åtgärder medfört att exponeringsnivåerna sjunkit betydligt (67). Mätningar av svavelsyra i bethus (utan koppling till eventuell cancerförekomst) genomförda under 1970-80-talet, sammanställda av IARC, visade att genomsnittsnivån i de flesta fall var  $0,1\text{-}0,3 \text{ mg/m}^3$  med ett högsta medelvärde på  $3 \text{ mg/m}^3$  (38).

Sammanfattningsvis innebär osäkerheten i exponeringsdata för svavelsyra i de epidemiologiska studierna i kombination med tidigare analytiska svårigheter att mäta svavelsyra att det inte är möjligt att koppla en ökad cancerincidens till någon exponeringsnivå (69). Canceruppkomsten tycks vara sekundär till den kraftiga och kroniska lokala irritation och de skador på epitelet i andningsvägarna som orsakas av syrans pH-sänkning. SCOEL och DECOS framför hypotesen att det finns en tröskel för den genotoxiska effekten (33, 69).

IARC konstaterade 1992 att saltsyra inte går att klassificera avseende carcinogeniciteten för människa (Grupp 3) (39). Bedömningen baserades på ett tiotal studier.

I en nyligen publicerad fall-kontrollstudie av arbetare exponerade för oorganiska syraaerosoler (huvudsakligen saltsyra men även salpetersyra, fosforsyra, svavelsyra, vätefluorid och kromsyra) observerades ingen överrisk för cancer i struphuvudet eller nedre delen av svalget (hypofarynx). En signifikant högre risk för cancer i hypofarynx (4 exponerade fall) observerades dock vid exponering mer än 15 år men inget samband observerades mellan kumulativ exponering och cancerincidens (71).

Den populationsbaserade fall-kontrollstudie som nämnts ovan (72) indikerade en överrisk ( $p < 0,10$ ) för cancer i bukspottkörteln (n=5), prostata (n=9) och njure (n=4) efter exponering för salpetersyra. Analyserna för fosforsyra visade en överrisk för njurcancer (n=6) och lungcancer (n=14) (72).

## Reproduktionseffekter

I den enda tillgängliga studien på reproduktionseffekter observerades inga embryotoxiska, fostertoxiska eller teratogena effekter av svavelsyra vid exponering av dräktiga möss och vita kaniner ( $0, 5$  eller  $20 \text{ mg/m}^3$ , 7 timmar/dag)

under organanläggningen. Lätt maternell toxicitet sågs hos båda arter vid den högsta exponeringsnivån (58).

Reproduktionstoxiska effekter av de fyra syrorna vid yrkesmässig exponering är osannolika pga. att bidragen av protoner och anjoner till kroppspoolen är försumbara, men sekundära effekter som en följd av lungskada kan inte uteslutas.

### **Dos-effektsamband, dos-responsamband**

Dos-effektsamband vid inhalationsexponering för svavelsyra, saltsyra och salpetersyra sammanfattas i Tabell 1-3. Relevanta studier för fosforsyra saknas. I tabellerna listas den lägsta exponeringsnivå som gett upphov till en viss effekt (LOAEL, lowest observed adverse effect level) och den högsta nivå som inte gjort det (NOAEL, no observed adverse effect level). Hudupptagsdata för de fyra syrorna saknas men polariteten antyder liten absorption om hudbarriären är intakt.

#### *Svavelsyra*

Den toxikologiska databasen från kort- och långtidsstudier på både djur och människa är förhållandevis konsistent. Effekterna har i många studier uppträtt vid den lägsta testade exponeringsnivån. Med nuvarande analysmetoder är tillförlitlig mätning av svavelsyra vid de lägsta effektnivåerna möjlig vid provtagning 8 timmar om inga störande ämnen finns i luften, men problematisk vid kortare provtagningstider (69).

De effekter som påvisats vid lägst nivåer är påverkan på försvarsmekanismer i lungan och på lungfunktion samt irritation. Påverkan på bronkiellt mukociliärt clearance har rapporterats i studier på friska försökspersoner exponerade för 0,1 mg/m<sup>3</sup> (49, 50, 75). En studie på yrkesexponerade indikerade att luftvägs- och ögonirritation börjar uppstå vid ca 0,1 mg/m<sup>3</sup> (25), medan en annan fältstudie inte påvisade irritation vid något högre nivåer (27). På friska frivilliga har irritation rapporterats först vid 0,5 mg/m<sup>3</sup> (9). Hyperreaktivitet i luftvägarna (karbakol) observerades hos friska frivilliga exponerade för 1 mg/m<sup>3</sup> (82), medan andra studier inte rapporterat lungfunktionspåverkan vid denna nivå. Vissa studier indikerar emellertid att astmatiker och framför allt unga astmatiker kan vara känsligare. Små försämringar i lungfunktion har rapporterats hos unga astmatiker vid exponering under arbete för 0,1 mg/m<sup>3</sup> eller t.o.m. lägre (45, 46). Den lägsta exponeringsnivå som gett upphov till lungfunktionseffekt hos vuxna astmatiker är 0,35 mg/m<sup>3</sup> i kombination med låga halter av kroppseget ammoniak i munhålan (83). Hos yrkesexponerade har tanderosion, försämrad lungfunktion samt cellförändringar i nässlemhinnan rapporterats vid ca 0,2 mg/m<sup>3</sup> (28, 29).

Resultaten från djurförsök stöder evidensen från humanstudier. En påverkan på respiratoriskt clearance och andra försvarsmekanismer i lungan samt lungfunktion, irritation och cellförändringar i epitelet i andningsvägarna har observerats. Effekter hos djur har rapporterats vid ungefär samma exponeringsnivåer som hos människor.

Aerosoler av starka, oorganiska syror som innehåller svavelsyra har vid yrkes-exponering visats orsaka cancer i andningsvägarna. Exponeringen i de epidemiologiska studierna är i allmänhet dåligt karakteriserad men cancer har observerats i en kohort med angiven genomsnittlig exponeringsnivå på  $0,2 \text{ mg/m}^3$  (11, 76, 77). Exponeringen påbörjades dock långt innan mätningarna gjordes och det är troligt att nivåerna varit högre tidigare. Analytiska svårigheter att mäta svavelsyra ökar osäkerheten i exponeringsuppskattningarna ytterligare. Sammantaget innebär detta att det inte är möjligt att ange vilken nivå som ger en ökad cancerrisk. Tillgängliga data anger att utvecklingen av cancer kan involvera indirekt DNA-skada, oxidativ stress och cytotoxicitet. Det är rimligt att anta att DNA-skador uppträder först vid den tröskeldos där cellens buffertkapacitet överskrids.

### *Saltsyra*

Den toxikologiska databasen är begränsad. Inga förändringar i lungfunktion, inga luftvägssymptom, ingen trötthet, huvudvärk eller yrsel sågs hos vuxna astmatiker exponerade för upp till  $2,5 \text{ mg/m}^3$  i 45 minuter (78).

I en studie på yrkesexponerade noterades att ingen påverkan på tänderna uppkom vid genomsnittskoncentrationer på  $4,5\text{-}7,7 \text{ mg/m}^3$  (ingen ytterligare information tillhandahölls). Ingen irritation observerades vid  $3\text{-}4,5 \text{ mg/m}^3$  medan mild, snabbt övergående luftvägsirritation observerades vid ca  $5 \text{ mg/m}^3$ , lätt irritation vid  $7\text{-}11$  och andningssvårigheter vid  $26\text{-}34 \text{ mg/m}^3$ . Vid sistnämnda nivåer rapporterades även kronisk bronkit efter exponering under flera år (53). Studien baseras på flera års observationer men är inte genomförd och rapporterad enligt dagens krav.

En ökad incidens av hyperplasi i struphuvud och luftstrupe hos råtta har observerats efter livslång exponering för  $14 \text{ mg/m}^3$  (den enda testade dosnivån) (70). Vid ungefär samma exponeringsnivå ( $15 \text{ mg/m}^3$ , 90 dagar) har nosirritation rapporterats på råtta (industrirapport citerad i MAK-dokumentationen (22)).

### *Salpetersyra*

Exponering av friska försökspersoner för  $0,2 \text{ mg/m}^3$  i 2 timmar, varav 100 min under arbete, hade ingen effekt på lungfunktion, symptomskattningar eller på markörer för inflammation och skador i luftvägarna. Hos alveolära makrofager stimulerades lungförsvaret i form av ökad fagocytaktivitet liksom ökad motståndskraft mot infektion. Superoxidanjonproduktionen sjönk däremot (12).

Inga effekter rapporterades efter exponering av friska försökspersoner 4 timmar för  $0,5 \text{ mg/m}^3$  (inga symptom, lungfunktionseffekter eller skador på luftvägarna) eller 2 timmar för  $0,4 \text{ mg/m}^3$  (inga symptom eller lungfunktionseffekter) (5, 6).

De lägsta effektnivåer som rapporterats i djurstudier gäller påverkan på försvarsmekanismer i lungan. Vid  $0,05\text{-}0,25 \text{ mg/m}^3$  observerades en ökad förmåga hos lunglavage *ex vivo* att hämma elastasaktiviteten, en reducerad nivå eller produktion av superoxidanjoner (59) och  $\text{TNF}\alpha$ -aktivitet hos alveolära makrofager, sänkt bronkiell reaktivitet vid provokation med acetylcolin och histamin

(68), samt förhöjda nivåer av stressprotein i lungorna (stress-inducible heat-shock protein 70) (52, 73, 87).

Ingen bronkokonstriktion observerades hos normala eller sensibiliserade får som exponerats i 4 timmar för ångor av salpetersyra ( $4,1 \text{ mg/m}^3$ ). Däremot uppvisade de sensibiliserade djuren en ökad hyperreaktivitet i luftvägarna mot karbakol i aerosolform efter exponeringen (1).

Baserat på akuttoxicitetsdata på djur tycks salpetersyra ha ungefär samma potens som svavelsyra.

### *Fosforsyra*

Fosforsyra har ett  $\text{LC}_{50}$  på mer än  $850 \text{ mg/m}^3$  ( $> 8,7 \text{ mmol/m}^3$ ). I övrigt saknas information om dos-effekt- eller dos-respons samband.

Europeiska kommissionen gjorde år 1992 bedömningen att aerosoler av fosforpentoxid sannolikt inte är irriterande vid koncentrationer i intervallet  $0,8\text{--}5,4 \text{ mg/m}^3$  (baserat på data som inte är tillgängliga men presenterats i ACGIHS dokumentation (2)). Det konstaterades även att fosforpentoxid är ett kraftfullt dehydrerande agens som reagerar med luftens fuktighet i andningsvägarna och bildar fosforsyra under värmeutveckling. Fosforpentoxid orsakar därför troligen mer vävnadsskada än fosforsyra ensamt. Att utgå från data för fosforpentoxid torde därmed ge tillräcklig säkerhetsmarginal (24).

## **Slutsatser**

### *Svavelsyra*

De kritiska effekterna vid yrkesmässig exponering för svavelsyra bedöms vara påverkan på bronkiellt mukociliärt clearance och lungfunktion samt irritation i ögon och luftvägar. Effekterna ses vid ca  $0,1 \text{ mg/m}^3$ . Vid något högre nivåer (ca  $0,2 \text{ mg/m}^3$ ) har frätskador på tänderna, samt patologiska förändringar i näs-slemhinnan hos arbetare rapporterats.

Skador på epitelet i andningsvägarna och cancerutveckling (se nedan) sker sannolikt inte under de nivåer som påverkar mukociliärt clearance och ger irritation.

### *Saltsyra*

Data saknas för att bedöma kritisk effekt vid yrkesmässig exponering. Ingen luftvägsirritation sågs hos astmatiker exponerade för  $2,5 \text{ mg/m}^3$  i 45 minuter. En rapport baserad på mångåriga observationer på yrkesexponerade men som inte uppfyller dagens krav på en vetenskaplig studie indikerade lätt, snabbt övergående irritation vid  $5 \text{ mg/m}^3$ . Råttor exponerade för  $14 \text{ mg/m}^3$  uppvisade hyperplasi (ökning av cellantalet) i luftstrupe och struphuvud.

### *Salpetersyra*

Det saknas generellt data för att bedöma kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för salpetersyra. Engångsexponeringar av friska försökspersoner för  $0,4$

och 0,5 mg/m<sup>3</sup> medförde inga effekter på symtomskattning, lungfunktion och inga tecken på inflammatorisk respons i lungan. Vid en liknande exponering för 0,2 mg/m<sup>3</sup> observerades både en stimulering och en hämning av aktiviteten hos alveolära makrofager.

### *Fosforsyra*

Data saknas för att bedöma kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för fosforsyra.

### *Carcinogenicitet*

Aerosoler av starka oorganiska syror som innehåller svavelsyra har i epidemiologiska studier visats orsaka cancer i andningsvägarna. Det är inte möjligt att, baserat på dessa studier, ange någon exponeringsnivå vid vilken cancer uppträder. Utvecklingen av cancer tycks ske via indirekt DNA-skada, oxidativ stress och cytotoxicitet. Det är dock rimligt att anta att DNA-skador uppträder först när cellens buffertkapacitet överskrids.

För övriga syror är data otillräckliga för att bedöma eventuell carcinogen potential.

**Tabell 1.** Icke-effektnivåer (NOAEL) och lägsta effektnivåer (LOAEL) på människor rapporterade vid inhalationsexponering för låga nivåer av svavelsyra.

NOAEL (mg/m <sup>3</sup> )	LOAEL (mg/m <sup>3</sup> )	Studie-grupp <sup>a</sup>	Exponerings-längd	Effekter	Ref.
-	0,035 och 0,07	Unga astmatiker	45, 90 min	Marginell sänkning av FEV <sub>1</sub> omedelbart efter exponering i 45 min men inte i 90 min. Värdena hade normaliserats 20 min efter exponeringen.	(46)
-	0,1	Unga astmatiker	40 min inkl. arbete	Försämrad lungfunktion (reversibla sänkningar i FEF <sub>50</sub> , FEV <sub>1</sub> och totalt andningsmotstånd).	(45)
-	0,1	Friska	1 tim	Ökning av bronkiellt mukociliärt clearance av större spårpartiklar (MMAD 7,5 µm).	(49)
-	0,1	Friska	1-2 tim	Försämrat bronkiellt mukociliärt clearance av mindre spårpartiklar (MMAD 4-5 µm).	(50, 75)
-	~0,1	Yrkes-exponerade		Irritation i ögon och luftvägar.	(25)

**Tabell 1.** Fortsättning.

NOAEL (mg/m <sup>3</sup> )	LOAEL (mg/m <sup>3</sup> )	Studiegrupp <sup>a</sup>	Exponeringslängd	Effekter	Ref.
-	~0,2	Yrkes-exponerade	10 år (medel)	Tanderosion. Reducerad FVC.	(28)
-	>0,2	Yrkes-exponerade	6 år (medel)	Cellförändringar i nässlemhinnan.	(29)
0,35 (hög oral halt NH <sub>3</sub> )	0,35 (låg oral halt NH <sub>3</sub> )	Astmatiker	20 min vila + 10 min arbete	Försämrad lungfunktion (sänkt FEV <sub>1</sub> och maximalt expiratoriskt flöde vid 60% av total lungkapacitet).	(83)
0,1	0,45	Astmatiker	16 min	Bronkokonstriktion (sänkt specifik luftvägskonduktans) och bronkiell hyperreaktivitet (karbakol).	(81, 82)
-	0,47	Friska	1 tim inkl. arbete	Acceleration av trakealt och mukociliärt clearance i de mindre luftvägarna.	(48)
0,47 (MMAD 10 µm)	0,5 (VMD 10 µm)	Friska	1 tim inkl. arbete	Liten ökning av symptom från övre och nedre luftvägar.	(9, 48)
0,38 (MMAD 0,9 µm)	1 (MMAD 0,9 µm)	Astmatiker	1 tim inkl. arbete	Ökad skattning av symptom (nedre luftvägar samt huvudvärk, trötthet, ögonirritation).	(8)
0,5 (VMD 10 µm)	1 (VMD 10 µm)	Astmatiker	1 tim inkl. arbete	Ökad skattning av symptom från övre och nedre luftvägar.	(9)
0,3	1	Astmatiker	1 tim	Försämrat bronkiellt mukociliärt clearance.	(74)
0,1	1	Friska	16 min	Hyperreaktivitet i luftvägarna (karbakol).	(82)
-	1	Friska	3 tim inkl. arbete	Sänkt superoxidanjonproduktion hos lungmakrofager och sänkt förmåga att fästa på ett substrat.	(89)

FEV<sub>1</sub>: forcerad expiratorisk volym på en sekund, FEF<sub>50</sub>: forcerat expiratoriskt flöde vid 50% av FVC, FVC: forcerad vitalkapacitet, MMAD: aerodynamisk massmediandiameter, VMD: volymsmediandiameter.

<sup>a</sup> Vuxna, om inget annat anges.



**Tabell 2.** Icke-effektnivåer (NOAEL) och lägsta effektnivåer (LOAEL) rapporterade vid inhalationsexponering för låga nivåer av saltsyra.

NOAEL (mg/m <sup>3</sup> )	LOAEL (mg/m <sup>3</sup> )	Försöksper- soner/Djurart	Exponerings- längd	Effekt	Ref.
<i>Humanstudier</i>					
4,5-7,7 <sup>a</sup>	1,8-12,4	Yrkes- exponerade		Tanderosion (ingen kontrollgrupp).	(53, 64)
2,5	-	Astmatiker	45 min	Ingen luftvägsirritation, trötthet, huvudvärk, yrsel, ingen lungfunktionspåverkan.	(78)
3-4,5 <sup>a</sup>	5,2 <sup>a</sup>	Yrkes- exponerade		Initial lätt, snabbt övergående luftvägsirritation.	(53)
-	26-34 <sup>a</sup>	Yrkes- exponerade		Andningssvårigheter, kronisk bronkit.	(53)
<i>Djurstudier</i>					
2,8 <sup>b</sup>	14	Råtta	6 tim/dag, 5 dagar/vecka, livet ut	Ökad incidens av hyperplasi i struphuvud och luftstrupe.	(70)
-	15	Råtta	6 tim/dag, 5 dagar/vecka, 90 dagar	Nosirritation.	CIIT <sup>c</sup> (citerad i (22))
-	56	Mus	10 min	Sänkt andningsfrekvens med 10%, RD <sub>50</sub> = 432 mg/m <sup>3</sup> .	(10)
15	-	Marsvin	2 tim/dag, 5 dagar/vecka, 7 veckor	Inga histologiska förändringar på lungor och luftvägar. Inga effekter på lungfunktion.	(61)

RD<sub>50</sub>: Den exponeringsnivå vid vilken andningsfrekvensen sänks med 50%.

<sup>a</sup> Inga detaljer angivna.

<sup>b</sup> Beräknat av den tyska MAK-kommittén genom linjär interpolering mellan incidensen vid 0 och 14 mg/m<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> Chemical Industry Institute of Toxicology. *90-day inhalation study of hydrogen chloride gas in B6C3F1 mice, Sprague-Dawley rats, and Fischer-344 rats.* ToxiGenics, Inc for CIIT Research Triangle Park, NC, USA, CIIT Docket No. 20915.

**Tabell 3.** Icke-effektnivåer (NOAEL) och lägsta effektnivåer (LOAEL) rapporterade vid inhalationsexponering för låga nivåer av salpetersyra.

NOAEL (mg/m <sup>3</sup> )	LOAEL (mg/m <sup>3</sup> )	Försökspersoner/Djurart	Exponeringslängd	Effekt	Ref.
<i>Humanstudier</i>					
0,125	-	Unga astmatiker	40 min	Ingen påverkan på lungfunktion.	(47)
-	0,2	Friska	2 tim inkl. arbete	Påverkan på alveolära makrofager (ökad fagocytaktivitet, ökad motståndskraft mot infektion, sänkt superoxidanjonproduktion).	(12)
0,4	-	Friska	2 tim	Inga effekter på symptomskattningar eller lungfunktion.	(5)
0,5	-	Friska	4 tim	Inga effekter på symptomskattningar. Inga skador på luftvägarna mätt med lungfunktionstest, lavage och bronkiell biopsi.	(6)
<i>Djurstudier</i>					
-	0,05	Råtta	40 veckor	Förhöjd halt av stress-inducerbart "heat shock protein 70" i lungorna.	(52, 73, 87)
-	0,05	Kanin	4 veckor	Sänkt produktion av superoxidanjoner i alveolära makrofager.	(68)
0,05	0,15	Kanin	4 veckor	Sänkt bronkiell reaktivitet <i>in vitro</i> vid provokation med acetylkolin och histamin. Sänkt TNF $\alpha$ -aktivitet i alveolära makrofager.	(68)
-	0,25 <sup>a</sup>	Råtta	4 tim/dag, 4 dagar	Sänkt superoxidanjonproduktion i isolerade lungmakrofager. Ökad förmåga i lunglavage att hämma elastasaktiviteten.	(59)
4,1 <sup>b,c</sup>	-	Får	4 tim	Ingen bronkokonstriktion (specifikt flödesmotstånd).	(1)
4,1 <sup>b</sup>	4,1 <sup>c</sup>	Får	4 tim	Hyperreaktivitet i luftvägarna (karbakol).	(1)

TNF: tumour necrosis factor

<sup>a</sup> Även engångsexponering för 1 mg/m<sup>3</sup> i 4 timmar (samma totaldos) gav en ökad förmåga att hämma elastasaktiviteten.

<sup>b</sup> Icke-sensibiliserade.

<sup>c</sup> Sensibiliserade.

## Referenser

1. Abraham WM, Kim CS, King MM, Oliver W, Jr., Yerger L. Effects of nitric acid on carbachol reactivity of the airways in normal and allergic sheep. *Arch Environ Health* 1982;37:36-40.
2. ACGIH. Phosphoric acid. *Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices*. 7th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001.
3. Anderson KR, Avol EL, Edwards SA, Shamoo DA, Peng RC, Linn WS, Hackney JD. Controlled exposures of volunteers to respirable carbon and sulfuric acid aerosols. *J Air Waste Manage Assoc* 1992;42:770-776.
4. Aris R, Christian D, Sheppard D, Balmes JR. Lack of bronchoconstrictor response to sulfuric acid aerosols and fogs. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:744-750.
5. Aris R, Christian D, Sheppard D, Balmes JR. The effects of sequential exposure to acidic fog and ozone on pulmonary function in exercising subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:85-91.
6. Aris R, Christian D, Tager I, Ngo L, Finkbeiner WE, Balmes JR. Effects of nitric acid gas alone or in combination with ozone on healthy volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:965-973.
7. Avol EL, Jones MP, Bailey RM, Chang NM, Kleinman MT, Linn WS, Bell KA, Hackney JD. Controlled exposures of human volunteers to sulfate aerosols. Health effects and aerosol characterization. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:319-327.
8. Avol EL, Linn WS, Whynot JD, Anderson KR, Shamoo DA, Valencia LM, Little DE, Hackney JD. Respiratory dose-response study of normal and asthmatic volunteers exposed to sulfuric acid aerosol in the sub-micrometer size range. *Toxicol Ind Health* 1988;4:173-184.
9. Avol EL, Linn WS, Wightman LH, Whynot JD, Anderson KR, Hackney JD. Short-term respiratory effects of sulfuric acid in fog: a laboratory study of healthy and asthmatic volunteers. *JAPCA* 1988;38:258-263.
10. Barrow CS, Alarie Y, Warrick JC, Stock MF. Comparison of the sensory irritation response in mice to chlorine and hydrogen chloride. *Arch Environ Health* 1977;32:68-76.
11. Beaumont JJ, Leveton J, Knox K, Bloom T, McQuiston T, Young M, Goldsmith R, Steenland NK, Brown DP, Halperin WE. Lung cancer mortality in workers exposed to sulfuric acid mist and other acid mists. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:911-921.
12. Becker S, Roger LJ, Devlin RB, Horstman DH, Koren HS. Exposure to nitric acid stimulates human alveolar macrophage function but does not cause inflammation or changes in lung function. *Inhal Toxicol* 1996;8:185-200.
13. Brusick D. Genotoxic effects in cultured mammalian cells produced by low pH treatment conditions and increased ion concentrations. *Environ Mutagen* 1986;8:879-886.
14. Bråtveit M, Haaland IM, Moen BE, Målsnes A. Exposure to sulfuric acid in zinc production. *Ann Occup Hyg* 2004;48:159-170.
15. Buckley LA, Jiang XZ, James RA, Morgan KT, Barrow CS. Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;74:417-429.
16. CAREX. *Carcinogen Exposure database*. <http://www.ttl.fi/Internet/English/Organization/Collaboration/Carex/>. Accessed 2008-11-05.
17. Cipollaro M, Corsale G, Esposito A, Ragucci E, Staiano N, Giordano GG, Pagano G. Sublethal pH decrease may cause genetic damage to eukaryotic cell: a study on sea urchins and Salmonella typhimurium. *Teratog Carcinog Mutagen* 1986;6:275-287.
18. Cocco P, Ward MH, Dosemeci M. Occupational risk factors for cancer of the gastric cardia. Analysis of death certificates from 24 US states. *J Occup Environ Med* 1998;40:855-861.

19. Cocco P, Ward MH, Dosemeci M. Risk of stomach cancer associated with 12 workplace hazards: analysis of death certificates from 24 states of the United States with the aid of job exposure matrices. *Occup Environ Med* 1999;56:781-787.
20. Coggon D, Pannett B, Wield G. Upper aerodigestive cancer in battery manufacturers and steel workers exposed to mineral acid mists. *Occup Environ Med* 1996;53:445-449.
21. DFG. Nitric acid. In: Greim H, ed. *Occupational toxicants: critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens*. Vol 3. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Weinheim: Wiley-VCH: 1992:233-240.
22. DFG. Hydrogen chloride. In: *The MAK-Collection Part 1: MAK value documentation*. Vol 24. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Weinheim: Wiley-VCH: 2007:133-147.
23. Duggan SP, Gallagher WM, Fox EJ, Abdel-Latif MM, Reynolds JV, Kelleher D. Low pH induces co-ordinate regulation of gene expression in oesophageal cells. *Carcinogenesis* 2006;27:319-327.
24. European Commission. *Occupational exposure limits: Criteria document for phosphoric acid*. Health and safety. EUR 14178 EN. Commission of the European Communities, Directorate-General, Telecommunications, Information Industries and Innovation. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1992.
25. Foster G, Murdoch C, Apthorpe L, Mandryk J. *Sulphuric acid mist: Exposures, controls and respiratory symptoms*. Perth, WA: Australian Institute of Occupational Health, 1996:171-177. (Conference proceedings)
26. Frampton MW, Morrow PE, Cox C, Levy PC, Condemi JJ, Speers D, Gibb FR, Utell MJ. Sulfuric acid aerosol followed by ozone exposure in healthy and asthmatic subjects. *Environ Res* 1995;69:1-14.
27. Gamble J, Jones W, Hancock J. Epidemiological-environmental study of lead acid battery workers. II. Acute effects of sulfuric acid on the respiratory system. *Environ Res* 1984;35:11-29.
28. Gamble J, Jones W, Hancock J, Meckstroth RL. Epidemiological-environmental study of lead acid battery workers. III. Chronic effects of sulfuric acid on the respiratory system and teeth. *Environ Res* 1984;35:30-52.
29. Grasel SS, Alves VA, da Silva CS, Cruz OL, Almeida ER, de Oliveira E. Clinical and histopathological changes of the nasal mucosa induced by occupational exposure to sulphuric acid mists. *Occup Environ Med* 2003;60:395-402.
30. Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, Andersen A. Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology* 2005;16:146-154.
31. Hathaway JA. Upper aerodigestive cancer in battery manufacturers and steel workers exposed to mineral acid mists. *Occup Environ Med* 1997;54:141-142.
32. Hattis D, Chu M, Rahmioglu N, Goble R, Verma P, Hartman K, Kozlak M. A preliminary operational classification system for nonmutagenic modes of action for carcinogenesis. *Crit Rev Toxicol* 2009;39:97-138.
33. Health Council of the Netherlands. *Strong inorganic acid mists containing sulphuric acid; Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2003; publication no. 2003/07OSH.
34. Ho CK, Lo WC, Huang PH, Wu MT, Christiani DC, Lin CT. Suspected nasopharyngeal carcinoma in three workers with long-term exposure to sulphuric acid vapour. *Occup Environ Med* 1999;56:426-428.
35. Houghton DJ, White PS. The carcinogenic risk of exposure to sulphuric acid fumes from lead acid batteries. *J Laryngol Otol* 1994;108:881-882.
36. Hsu YM, Wu CY, Lundgren DA, Birky BK. Size-resolved sulfuric acid mist concentrations at phosphate fertilizer manufacturing facilities in Florida. *Ann Occup Hyg* 2007;51:81-89.

37. Hsu YM, Wu CY, Lundgren DA, Nall JW, Birky BK. Chemical characteristics of aerosol mists in phosphate fertilizer manufacturing facilities. *J Occup Environ Hyg* 2007;4:17-25.
38. IARC. Occupational exposures to mists and vapours from sulfuric acid and other strong inorganic acids. In: *Occupational exposures to mists and vapours from strong inorganic acids; and other industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol 54, pp 41-119. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 1992.
39. IARC. Hydrochloric acid. In: *Occupational exposures to mists and vapours from strong inorganic acids; and other industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol 54, pp 189-211. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 1992.
40. Jacobs GA. OECD eye irritation tests on two strong acids. *J Am Coll Toxicol* 1992;11:734.
41. Jaeggi T, Lussi A. Prevalence, incidence and distribution of erosion. *Monogr Oral Sci* 2006;20:44-65.
42. Jolly AJ, Wild CP, Hardie LJ. Acid and bile salts induce DNA damage in human oesophageal cell lines. *Mutagenesis* 2004;19:319-324.
43. Jones W, Gamble J. Epidemiological-environmental study of lead acid battery workers. I. Environmental study of five lead acid battery plants. *Environ Res* 1984;35:1-10.
44. Kilgour JD, Foster J, Soames A, Farrar DG, Hext PM. Responses in the respiratory tract of rats following exposure to sulphuric acid aerosols for 5 or 28 days. *J Appl Toxicol* 2002;22:387-395.
45. Koenig JQ, Pierson WE, Horike M. The effects of inhaled sulfuric acid on pulmonary function in adolescent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:221-225.
46. Koenig JQ, Covert DS, Larson TV, Pierson WE. The effect of duration of exposure on sulfuric acid-induced pulmonary function changes in asthmatic adolescent subjects: a dose-response study. *Toxicol Ind Health* 1992;8:285-296.
47. Koenig JQ, Covert DS, Pierson WE, Hanley QS, Rebolledo V, Dumler K, McKinney SE. Oxidant and acid aerosol exposure in healthy subjects and subjects with asthma. Part I: Effects of oxidants, combined with sulfuric or nitric acid, on the pulmonary function of adolescents with asthma. *Res Rep Health Eff Inst* 1994;(70):1-36.
48. Laube BL, Bowes SM, 3rd, Links JM, Thomas KK, Frank R. Acute exposure to acid fog. Effects on mucociliary clearance. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1105-1111.
49. Leikauf G, Yeates DB, Wales KA, Spektor D, Albert RE, Lippmann M. Effects of sulfuric acid aerosol on respiratory mechanics and mucociliary particle clearance in healthy nonsmoking adults. *Am Ind Hyg Assoc J* 1981;42:273-282.
50. Leikauf GD, Spektor DM, Albert RE, Lippmann M. Dose-dependent effects of submicrometer sulfuric acid aerosol on particle clearance from ciliated human lung airways. *Am Ind Hyg Assoc J* 1984;45:285-292.
51. Linn WS, Shamoo DA, Anderson KR, Peng RC, Avol EL, Hackney JD. Effects of prolonged, repeated exposure to ozone, sulfuric acid, and their combination in healthy and asthmatic volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:431-440.
52. Mannix RC, Phalen RF, Oldham MJ, Mautz WJ, Kleinman MT. Effects of repeated exposure to nitric acid vapor and ozone on respiratory tract clearance in the rat. *Inhalation Toxicology* 1996;8:595-605.
53. Mappes R. MAK-Wert für Chlorwasserstoff in Beizeereien [MAC value of hydrochloric acid in the steel industry]. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl Ergonomie* 1980;30:172-173. (På tyska, engelsk sammanfattning)
54. Morita T, Watanabe Y, Takeda K, Okumura K. Effects of pH in the in vitro chromosomal aberration test. *Mutat Res* 1989;225:55-60.

55. Morita T, Nagaki T, Fukuda I, Okumura K. Effect of pH on the activity and stability of clastogens in the in vitro chromosomal aberration test with Chinese hamster ovary K1 cells. *Mutat Res* 1991;262:159-166.
56. Morita T, Nagaki T, Fukuda I, Okumura K. Clastogenicity of low pH to various cultured mammalian cells. *Mutat Res* 1992;268:297-305.
57. Morita T. Low pH leads to sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations, and its clastogenicity is S-dependent. *Mutat Res* 1995;334:301-308.
58. Murray FJ, Schwetz BA, Nitschke KD, Crawford AA, Quast JF, Staples RE. Embryotoxicity of inhaled sulfuric acid aerosol in mice and rabbits. *J Environ Sci Health C* 1979;13:251-266.
59. Nadziejko CE, Nansen L, Mannix RC, Kleinman MT, Phalen RF. Effect of nitric acid vapor on the response to inhaled ozone. *Inhalation Toxicology* 1992;4:343-358.
60. Newhouse MT, Wolff RK, Dolovich M, Obminski G. Effect of TLV levels of SO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> on bronchial clearance in exercising man. *Arch Environ Health* 1978;33:24-32.
61. Oddoy A, Drabke P, Felgner U, Kirsch H, Lachmann B, Merker G, Robertson B, Vogel J. Der Einfluß einer intermittierenden Chlorwasserstoffexposition auf die Lungenfunktion des Meerschweinchens [The effect of intermittent hydrogen chloride exposure on the lung function of the guinea pig]. *Z Erkr Atmungsorgane* 1982;158:285-290. (På tyska, engelsk sammanfattning)
62. Parent ME, Siemiatycki J, Fritschi L. Workplace exposures and oesophageal cancer. *Occup Environ Med* 2000;57:325-334.
63. Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M, Bonzini M, Catalano P, Bertazzi PA. Studio di mortalità in una coorte di lavoratori addetti alla produzione di acido solforico [Mortality study in a cohort of workers employed in a plant producing sulphuric acid]. *Med Lav* 2006;97:735-748. (På italienska, engelsk sammanfattning)
64. Remijn B, Koster P, Houthuijs D, Boleij J, Willems H, Brunekreef B, Biersteker K, van Loveren C. Zinc chloride, zinc oxide, hydrochloric acid exposure and dental erosion in a zinc galvanizing plant in the Netherlands. *Ann Occup Hyg* 1982;25:299-307.
65. RTECS. *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*. Compiled by the Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Licensed through MDL Information Services, Inc. San Leandro, CA: MDL Information Services, Inc., 2006.
66. Sackner MA, Ford D, Fernandez R, Ciplej J, Perez D, Kwoka M, Reinhart M, Michaelson ED, Schreck R, Wanner A. Effects of sulfuric acid aerosol on cardiopulmonary function of dogs, sheep, and humans. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:497-510.
67. Sathiakumar N, Delzell E, Amoateng-Adjepong Y, Larson R, Cole P. Epidemiologic evidence on the relationship between mists containing sulfuric acid and respiratory tract cancer. *Crit Rev Toxicol* 1997;27:233-251.
68. Schlesinger RB, El-Fawal HA, Zelikoff JT, Gorczynski JE, McGovern T, Nadziejko CE, Chen LC. Pulmonary effects of repeated episodic exposures to nitric acid vapor alone and in combination with ozone. *Inhalation Toxicology* 1994;6:21-41.
69. SCOEL. *Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for sulphuric acid*. SCOEL/SUM/105, 2007.
70. Sellakumar AR, Snyder CA, Solomon JJ, Albert RE. Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985;81:401-406.
71. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabianova E, Fletcher T, t'Mannetje A, Boffetta P, Zaridze D. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol* 2006;164:367-375.
72. Siemiatycki J, ed. *Risk factors for cancer in the workplace*. Boca Raton: CRC press, 1991:325 pp.
73. Sindhu RK, Mautz WJ, Kikkawa Y. Chronic exposure to ozone and nitric acid vapor results in increased levels of rat pulmonary putrescine. *Arch Toxicol* 1998;72:445-449.

74. Spektor DM, Leikauf GD, Albert RE, Lippmann M. Effects of submicrometer sulfuric acid aerosols on mucociliary transport and respiratory mechanics in asymptomatic asthmatics. *Environ Res* 1985;37:174-191.
75. Spektor DM, Yen BM, Lippmann M. Effect of concentration and cumulative exposure of inhaled sulfuric acid on tracheobronchial particle clearance in healthy humans. *Environ Health Perspect* 1989;79:167-172.
76. Steenland K, Schnorr T, Beaumont J, Halperin W, Bloom T. Incidence of laryngeal cancer and exposure to acid mists. *Br J Ind Med* 1988;45:766-776.
77. Steenland K. Laryngeal cancer incidence among workers exposed to acid mists (United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:34-38.
78. Stevens B, Koenig JQ, Rebolledo V, Hanley QS, Covert DS. Respiratory effects from the inhalation of hydrogen chloride in young adult asthmatics. *J Occup Med* 1992;34:923-929.
79. ten Bruggen Cate HJ. Dental erosion in industry. *Br J Ind Med* 1968;25:249-266.
80. Tunnicliffe WS, Harrison RM, Kelly FJ, Dunster C, Ayres JG. The effect of sulphurous air pollutant exposures on symptoms, lung function, exhaled nitric oxide, and nasal epithelial lining fluid antioxidant concentrations in normal and asthmatic adults. *Occup Environ Med* 2003;60:e15.
81. Utell MJ, Morrow PE, Speers DM, Darling J, Hyde RW. Airway responses to sulfate and sulfuric acid aerosols in asthmatics. An exposure-response relationship. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:444-450.
82. Utell MJ, Morrow PE, Hyde RW. Airway reactivity to sulfate and sulfuric acid aerosols in normal and asthmatic subjects. *J Air Pollut Control Assoc* 1984;34:931-935.
83. Utell MJ, Mariglio JA, Morrow PE, Gibb FR, Speers DM. Effects of inhaled acid aerosols on respiratory function: the role of endogenous ammonia. *J Aerosol Med* 1989;2:141-147.
84. Utell MJ, Frampton MW. Sulfur dioxide and sulfuric acid aerosols. In: Rom N, ed. *Environmental and occupational medicine*. 2nd ed. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1992:519-527.
85. van der Hagen M, Järnberg J. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 140. Sulphuric, hydrochloric, nitric and phosphoric acids*. Arbete och Hälsa 2009;43(7):1-122. Göteborgs Universitet.
86. Wiegand A, Attin T. Occupational dental erosion from exposure to acids: a review. *Occup Med (Lond)* 2007;57:169-176.
87. Wong CG, Bonakdar M, Mautz WJ, Kleinman MT. Chronic inhalation exposure to ozone and nitric acid elevates stress-inducible heat shock protein 70 in the rat lung. *Toxicology* 1996;107:111-119.
88. Xiao H, Li TK, Yang JM, Liu LF. Acidic pH induces topoisomerase II-mediated DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:5205-5210.
89. Zelikoff JT, Frampton MW, Cohen MD, Morrow PE, Sisco M, Tsai Y, Utell MJ, Schlesinger RB. Effects of inhaled sulfuric acid aerosols on pulmonary immunocompetence: A comparative study in humans and animals. *Inhalation Toxicology* 1997;9:731-752.
90. Zhang HY, Zhang X, Hormi-Carver K, Feagins LA, Spechler SJ, Souza RF. In non-neoplastic Barrett's epithelial cells, acid exerts early antiproliferative effects through activation of the Chk2 pathway. *Cancer Res* 2007;67:8580-8587.

## Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 30. Arbete och Hälsa 2010:44(2),1-123. Arbetsmiljöverket, Solna.

Sammanställningar baserade på kritisk genomgång och värdering av de vetenskapliga fakta, vilka är relevanta som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Volymen omfattar de underlag som avgivits från Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden under perioden juli 2008 till och med juni 2009.

Nyckelord: Fosforsyra, Hygieniskt gränsvärde, Molybden, Molybdenföreningar, Riskvärdering, Salpetersyra, Saltsyra, Spannmålsdamm, Styren, Svavelsyra, Toxikologi, Vetenskapligt underlag.

## Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 30. Arbete och Hälsa 2010: 44(2),1-123. Swedish Work Environment Authority, Solna.

Critical review and evaluation of those scientific data which are relevant as a background for discussion of Swedish occupational exposure limits. This volume consists of the consensus reports given by the Criteria Group at the Swedish Work Environment Authority from July, 2008 through June, 2009.

Key Words: Grain dust, Hydrochloric acid, Molybdenum, Molybdenum compounds, Nitric acid, Occupational exposure limit (OEL), Phosphoric acid, Risk assessment, Scientific basis, Styrene, Sulfuric acid, Toxicology.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXX" will be published in Arbete och Hälsa 2010:44.



**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, C10-C15	1983-06-01	1983:35	4
Allylalkohol	1986-09-09	1987:38	8
Allylamin	1983-08-25	1983:35	4
Allylklorid	1989-06-06	1989:31	10
Aluminium	1982-04-21	1982:23	3
reviderat	1994-09-14	1995:18	16
Aluminiumtrifluorid	2004-09-15	2005:16	26
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19	1
Ammoniak	1987-04-28	1987:38	8
reviderat	2005-10-24	2006:9	27
Ammoniumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Amylacetat	1983-03-23	1983:35	4
reviderat	2000-06-14	2000:21	21
Anilin	1988-10-26	1989:31	10
Antimon 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
Barium	1987-06-16	1987:38	8
reviderat	1994-01-26	1994:29	15
Bensen	1981-03-04	1982:8	2
reviderat	1988-02-24	1988:31	9
Bensoylperoxid	1985-02-13	1985:31	6
Beryllium	1984-04-25	1984:43	5

Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	1990-09-05	1992:2	12
reviderat	2004-12-08	2005:16	26
Bomullsdamm	1986-02-19	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
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
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
Dietyltriemin	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	1995-01-25	1995:18	16
Difenylamin	1995-01-25	1995:18	16
4,4'-Difenylmetandiisocyanat (MDI)	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	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
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
Dimetyladipat	1998-12-09	1999:25	20
Dimetylamin	1997-12-10	1998:24	19
N,N-Dimetylanilin	1989-12-12	1991:7	11
Dimetyldisulfid	1986-09-09	1987:38	8
Dimetyleter	1994-09-14	1995:18	16
Dimetyletylamin	1991-06-12	1992:2	12
Dimetylformamid (DMF)	1983-03-23	1983:35	4
Dimetylglutarat	1998-12-09	1999:25	20
Dimetylhydrazin	1993-01-27	1993:36	14
Dimetylsuccinat	1998-12-09	1999:25	20
Dimetylsulfid	1986-09-09	1987:38	8
Dimetylsulfoxid, DMSO	1991-12-11	1992:46	13
Dinitrotoluen	1991-04-17	1992:2	12
Dioxan	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	1992-03-04	1992:46	13
Dipropylenglykol	1993-05-26	1993:36	14
Dipropylenglykolmonometyleter	1990-12-12	1992:2	12
Disulfiram	1989-10-31	1991:7	11
Enzymer, industriella	1996-06-05	1996:24	17
Etanolamin	1991-09-05	1992:46	13
Etanolånga	1990-05-30	1991:7	11
Eten (Etylen)	1996-12-11	1997:24	18
Etylacetat	1990-03-28	1991:7	11
Etylamin	1982-08-25	1983:35	4
Etylamylketon	1990-09-05	1992:2	12
Etylbensen	1986-12-16	1987:38	8
Etylendiamin	1982-08-25	1983:35	4
Etylenglykol	1981-10-21	1982:23	3
Etylenglykoldinitrat	1985-02-13	1985:31	6
Etylenglykoetyleter + 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
Formaldehyd	1979-11-20	1981:19	1
reviderat	1982-08-25	1983:35	4
Formamid	1989-12-12	1991:7	11
Fosforklorider	1998-09-30	1999:25	20
Fosforoxider	1998-02-11	1998:24	19
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
Hexakloretan	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
Kolmonoxid	1981-12-09	1982:23	3
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
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	2007:42(3)	28
Kvävedioxid	1985-12-11	1986:34	7
reviderat	2007-09-12	2007:42(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
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
Metylisomylketon	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
Metyl-t-butyleter	1987-11-26	1988:31	9
reviderat	1998-09-30	1999:25	20
α-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
Oxalsyra	1988-02-24	1988:31	9
Ozon	1987-04-28	1987:38	8
reviderat	2007-02-07	2007:42(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
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
Trimetylopropan	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
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 april 2010



# Senaste utgåvorna i vetenskapliga skriftserien ARBETE OCH HÄLSA

---

**2006:15. A Hedlund och B Pontén.** Införande av systematiskt arbetsmiljöarbete på träföretag – utvärdering av en metod, dess resultat och påverkan på arbetets attraktivitet.

**2006:16 K Håkansson och T Isidorsson.** Arbetsmiljöarbete och långsiktigt hållbara arbetsorganisationer. Ett delprojekt inom Arbetslivsinstitutets tema Strategier, metoder och arbets sätt för fungerande arbetsmiljöarbete SMARTA.

**2006:17. J Eklund, B Hansson, L Karlqvist, L Lindbeck och W P Neumann.** Arbetsmiljöarbete och effekter – en kunskapsöversikt.

**2006:18. L Rose och U Orrenius.** Arbetslivsinstitutets expertgrupp för ergonomisk dokumentation - Dokument 6. Beräkning av arbetsmiljöns ekonomiska effekter på företag och organisationer. En översikt av ett urval modeller och metoder.

**2006:19. C Stenlund och M Torgén.** Arbetsledare i processindustrin. Arbetsuppgifter, förutsättningar, psykosocial arbetsmiljö och självskattad hälsa.

**2006:20. I-M Andersson, J Laring, M Åteg och G Rosén.** Arbetsmiljöfrågas väg. Samverkan mellan kundföretag och företagshälsovård.

**2006:21. W Eduard.** Fungal spores The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals 139.

**2006:22. M Björkman, I Carlsson.** Känsla av sammanhang på arbetet. Vilka faktorer på arbetsplatsen och hos individen främjar arbets-terapeuters upplevelse av ett meningsfullt arbete?

**2007:41:1. A Lindegård Andersson.** Working technique during computerwork. Associations with biomechanical and psychological strain, neck and upper extremity musculoskeletal symptoms.

**2008;42:1. P Westerholm (red.)** Psykisk arbets-skada

**2008;42:2. G Johanson, M Rauma.** Basis for skin notation. Part 1. Dermal penetration data for substances on the Swedish OEL list.

**2008;42:3. J Montelius (Ed.)** Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 28. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

**2008;42:4. P Wiebert.** The impact of airway-irritating exposure and wet work on subjects with allergy or other sensitivity - epidemiology and mechanisms

**2008;42:5. E Månsson.** Att skapa en känsla av sammanhang -om resultatet av hälsofrämjande strategier bland lärare.

**2008;42:6. J Montelius (Ed.)** Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. XXVIII

**2008;42:7. B Melin** Experimentell och epidemiologisk forskning –relationen psykosocial exponering, stress, psykisk belastning, muskelaktivitet och värk i nacke-skuldra.

**2009;43(1) J Montelius (Ed.)** Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 29. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

**2009;43(2) J Weiner.** Könsskillnader i ersättning vid arbetsskador? – en 10- årsuppföljning av arbetsskador 1994.

**2009;43(3) G Aronsson, K Gustafsson och C Mellner.** Samband mellan sjuknärvaro, sjukfrånvaro och självskattad hälsa i den yrkesaktiva befolkningen.

**2009;43(4) J Montelius (Ed.)** Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXIX. Swedish criteria Group for Occupational Standards

**2009;43(5) K Kruse och W Eduard.** Prøvetaking av inhalerbart melstøv.

**2009;43(6) E Gustafsson** Physical exposure, musculoskeletal symptoms and attitudes related to ICT use.

**2009;43(7) M van der Hagen and Jill Järnberg.** Sulphuric, hydrochloric, nitric and phosphoric acids. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals 140.

**2009;43(8) S Stendahl** Arbetsoförmåga i rättstillämpningen- Prövning av rätten till kompensation för inkomstförlust efter en trafikolycka – en empirisk jämförelse mellan rättstillämpningen i allmän domstol och förvaltningsdomstol.

**2009;43(9). A Thoustrup Saber and K Sørig Hougaard.** The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals 141. Isoflurane, sevoflurane and desflurane.

**2009;43(10) C Mellner, W Astvik och G Aronsson.** Vägar Tillbaka. – En uppföljnings-studie av psykologiska och praktiska förutsättningar för återgång i arbete efter långtidssjukskrivning med stöd av en arbetsgivare

**2010;44(1) Kjell Torén** Arbetsskadeförsäkringens historia – en historia om sambandet mellan arbete och sjukdom.

**2010;44(2) J Montelius (Ed.)** Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 30. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

