

Postadresse: P.b. 8149 Dep. 0033 Oslo 1 - Kontoradresse: Gydas vei 8 - Tlf. 02-46 68 50 - Bankgiro 0629.05.81247 - Postgiro 2 00 02 14

Tittel: HELSEFARE VED SALTIMPREGNERING MED CCA

Forfatter(e): David Ryberg og Aage Haugen

Prosjektansvarlig:

Prosjektmedarbeidere:

Utgiver (seksjon): Toksikologisk seksjon

Dato: Oktober 1992 Antall sider: 28

ISSN: 0801-7794

Serie: HD1036/92 FOU

Sammendrag:

Bruk av CCA som impregneringsmiddel baserer seg på de biocide egenskapene til kobber og arsen. Krom brukes hovedsakelig for å fiksere kobber og arsen i treverket. Eksponering for CCA skjer hovedsakelig ved direkte hudkontakt med impregnerings-væske eller ufiksert treverk og ved innånding av CCA-holdig trestøv eller damp. Luftmålinger fra en rekke impregneringsverk viser at eksponeringene for CCA generelt ligger lavt, ofte betydelig under de yrkeshygieniske grenseverdiene. Et unntak kan være dampen som slipper ut ved åpning av kjelen etter impregnering. Flere undersøkelser har ikke kunnet påvise akutte eller kroniske forgiftninger knyttet til arbeid i CCA-impregneringsverk. Eksponeringsdata som foreligger fra impregneringsindustri tilsier imidlertid at effekter på hud og slimhinner samt allergiske reaksjoner kan forekomme, men omfanget er dårlig kartlagt. Relevante akutteffekter ved hudeksponering for CCA-væske er kromsår og hudirritasjon. Langtidseksponering for CCA-holdig væske medfører risiko for utvikling av allergisk kontakt-eksem, men vortedannelse og forandringer i hudens pigmentering og tykkelse kan også forekomme. Spontan neseblødning, sårhet i hals og tungpust er rapportert ved høye og gjentatte eksponeringer for støv dannet under bearbeiding av CCA-impregnert treverk. CCA-holdig støv kan utløse astma og allergiske reaksjoner hos disponerte individer. CCA-impregneringsvæske bør behandles som kreftfremkallende. Epidemiologiske data viser at eksponering for arsen og kromat innebærer risiko for utvikling av hud- og lungekreft. Det finnes imidlertid ingen rapporter om øket kreftrisiko i CCA-industri. (Kfr. også side 5 i rapporten).

Stikkord: CCA-impregnering
Eksponering
Toksisitet
KreftKey words: CCA-treated wood
Exposure
Toxicity
Cancer

**HELSEFARE
VED PRODUKSJON OG BRUK AV
KROM- KOBBER- ARSEN-(CCA)-
IMPREGNERT
TREVIRKE**

*David Ryberg
Aage Haugen*

HD 1036/92 FOU
Statens arbeidsmiljøinstitutt 1992
PUBLIKASJON

Innholdsfortegnelse

SAMMENDRAG	5
1. CCA-IMPREGNERING	6
1.1. Impregneringsprosess	6
1.2. Impregneringskjemi	6
1.3. Utvasking av CCA	6
2. EKSPONERING	8
2.1. Arbeidsoperasjoner som medfører eksponeringsrisiko	8
2.2. Måling av eksponering	10
2.2.1. Luftmålinger	10
2.2.2. Biologiske eksponeringsindikatorer	10
2.3. Administrative normer	10
3. TOKSIKOKINETIKK	11
3.1. Krom	11
3.1.1. Opptak og metabolisme	11
3.1.2. Utskillelse	11
3.2. Arsen	11
3.2.1. Opptak og metabolisme	11
3.2.2. Utskillelse	12
3.3. Kobber	12
3.3.1. Opptak og metabolisme	12
3.3.2. Utskillelse	12
3.4. CCA	12
4. ORGANEFFEKTER	14
4.1. Hud	14
4.2. Øyne	15
4.3. Luftveier	15
4.4. Nyre	16
4.5. Lever	16
4.6. Blod, bloddannende organer og blodsirkulasjon	16
4.7. Mage-tarmkanal	17
4.8. Perifere nervesystem	17
5. REPRODUKSJONS EFFEKTER	18
6. GENTOKSISKE EFFEKTER	19
6.1. Krom	19
6.2. Arsen	19
6.3. Kobber	20
7. KREFTFREMKALLENDE EFFEKTER	21
7.1. Krom	21
7.2. Arsen	21
7.3. Kobber	22
7.4. Trestøv	22
7.5. CCA	22
8. VURDERING AV HELSEFARE	23
9. REFERANSELISTE	25

Sammendrag

Impregneringsvæsken består av vandig løsning av dikromatsyre ($H_2Cr_2O_7$), arsensyre (H_3AsO_4) og kobber (Cu^{2+}). Bruk av CCA som impregneringsmiddel baserer seg på de biocidiske egenskapene til kobber ($Cu(II)$) og arsen ($As(V)$). Krom brukes hovedsakelig for å fikse kobber og arsen i treverket samt for å bevare strukturen i treet. Fiksering av CCA i treverket er avhengig av at kromat ($Cr(VI)$) omdannes til krom ($Cr(III)$). Denne reaksjonen tar fra noen dager til flere uker avhengig av bl. a. temperatur under lagring. En sikker håndtering av impregnert treverk er avhengig av at denne prosessen er fullendt.

Eksponering for CCA skjer hovedsakelig ved direkte hudkontakt med impregneringsvæske eller ufiksert treverk og ved innånding av CCA-holdig trestøv eller damp. Luftmålinger fra en rekke impregneringsverk viser at eksponeringene for CCA generelt ligger lavt, ofte betydelig under de yrkeshygieniske grenseverdiene. Et unntak kan være dampen som slipper ut ved åpning av kjelen etter impregnering. Flere undersøkelser har vist at dampen kan inneholde betydelige konsentrasjoner av CCA, men dette utslippet er kortvarig og varierer betydelig. Det finnes ingen registreringer på hudeksponeringer siden pålitelige målemetoder mangler. Noen undersøkelser har vist at arbeidere i CCA-impregneringsverk har høyere total eksponering for arsen og krom enn arbeidere som ikke er eksponert for CCA.

Flere undersøkelser har ikke kunnet påvise akutte eller kroniske forgiftninger knyttet til arbeid i CCA-impregneringsverk. Eksponeringsdata som foreligger fra impregneringsindustri tilsier imidlertid at effekter på hud og slimhinner samt allergiske reaksjoner kan forekomme, men omfanget er dårlig kart-

lagt. Relevante akutteffekter ved hudeksponering for CCA-væske er kromsår og hudirritasjon. Langtidseksponering for CCA-holdig væske medfører risiko for utvikling av allergisk kontakteksem, men vortedannelse og forandringer i hudens pigmentering og tykkelse kan også forekomme. Sprut av impregneringsvæske virker irriterende på øyne og kan gi skade på hornhinnen. Gjentatte eksponeringer for CCA-holdig væske og støv vil kunne gi øyekatarr.

Spontan neseblødning, sårhet i hals og tungpust er rapportert ved høye og gjentatte eksponeringer for støv dannet under bearbeiding (saging, boring etc.) av CCA-impregnert treverk. Ved eksponering over lengre tid kan det utvikles kronisk arsenforgiftning. CCA-holdig støv kan utløse astma og allergiske reaksjoner hos disponerte individer. Det er grunn til å understreke viktigheten av gode hygieniske forhold ved bearbeiding av CCA-impregnert treverk i yrkessammenheng.

Brenning av CCA-impregnert treverk medfører frigjøring av arsenholdig røyk. Asken er giftig på grunn av høyt innhold av krom ($Cr(VI)$) og arsen ($As(V)$).

CCA-impregneringsvæske bør behandles som kreftfremkallende. Epidemiologiske data viser at eksponering for arsen og kromat (seksverdig krom) innebærer risiko for utvikling av hud- og lungekreft. Det finnes imidlertid ingen rapporter om øket kreftisiko i CCA-industri. CCA-holdig trestøv kan virke kreftfremkallende på grunn av innholdet av tungt-løselig arsen. Også andre stoffer i trestøvet er mistenkt å være kreftfremkallende. Det er imidlertid ikke utført epidemiologiske studier med utgangspunkt i kreftisiko og CCA-holdig støv. Bearbeiding av CCA-impregnert treverk bør skje under gode hygieniske forhold.

1. CCA-impregnering

1.1. Impregneringsprosess

I hovedtrekk består prosessen av 2 trinn:

1. Behandling med impregneringsvæske
2. Kjemiske fikseringsreaksjoner i treverket under tørking og lagring

Det finnes ingen klare kriterier på når fikseringsreaksjonene er avsluttet. I praksis regnes treverket som ferdig fiksert når det er blitt tørt (vanninnhold ca. 25%).

Prosessens starter ved at treverket blir spent fast på skinnegående vogn som blir skjøvet inn i trykksylinderen. Inntrengning av impregneringsvæske skjer under overtrykk og med temperatur på 20-25°C. Impregneringsvæsken består av ca. 2% vandig løsning av oksider av arsen, krom og kobber. I væsken vil krom foreligge som $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ og HCrO_4^- ; arsen som H_2AsO_4^- og kobber som Cu^{2+} . Fungisider mot muggsopp kan også tilsettes, men sammensetning av disse er ikke oppgitt. Væsken lages fra en gelaktig pasta med 55-75% oksidinnhold. Pastaen kommer på 100 kg fat og må punkteres manuelt før automatisk utblanding. En typisk sammensetning av pasta er 34% As_2O_5 , 15% CuO og 27% CrO_3 (K33 type salt). Overskudd av væske i treverket fjernes ved at sylinderen settes på vakuu, men noe vil også dryppe av på avrenningsplattning utenfor sylinderen. Etter at vogna er trukket ut av sylinderen, blir det våte treverket spent løs og fraktet med truck til tørkerom eller utendørs lagringsplass.

Saltimpregnert tre produseres i tre kvaliteter etter Nordisk Standard (INSTA 140). Innholdet av CCA i klasse A, AB og M er henholdsvis 12 kg/m³, 5 kg/m³ og 24 kg/m³. (Mengde CCA refererer seg til yteved volumet og ikke til totalvolumet).

1.2. Impregneringskjemi

Bruk av CCA som impregneringsmiddel baserer seg på de biocide egenskapene til kobber (Cu(II)) og arsen (As(V)). Krom brukes hovedsakelig for å fikserer kobber og arsen i treverket samt for å fikserer og styrke strukturer i treet. Denne fikseringen ønskes først når saltene er trengt godt inn i treverket. Dette oppnåes ved at krom er tilstede i lettløselig seksverdig form (Cr(VI)) i fikseringsvæsken. Etter inntrenging i treverket reagerer Cr(VI) med reduserende stoffer som lignin og cellulose i treet og blir omdannet til treverdige krom (Cr(III)). Treverdige krom danner så en rekke tungtløselige komplekser hvor både komponenter i treet, kobber og arsen inngår. Det er også mulighet for dannelse av tungtløselige komplekser av Cr(VI). Etter utfelling av kobber og arsen skjer det en langsom omdanning av kompleksene til mer stabile former som ytterligere reduserer muligheten for utvasking av saltene.

1.3. Utvasking av CCA

Reduksjonen av Cr(VI) til Cr(III) i treverket har en avgjørende betydning for fikseringsprosessen. Før denne reduksjonen er ferdig kan både kobber, krom og arsen i vesentlig grad vaskes ut av treverket. Den primære fikseringsprosessen knyttet til dannelse av Cr(III)-komplekser kan pågå fra en dag til over en måned. Temperaturen under tørking og lagring har stor betydning for kinetikken i denne prosessen. Ved 20°C kan reaksjonen være over på 3-5 dager. I frosset treverk vil den nesten helt stoppe opp. En sikker håndtering av impregnert treverk er i stor grad avhengig av at den primære fikseringsprosessen er avsluttet. Det er vanlig at fikseringsprosessens avslutning knyttes til treverkets

vanninnhold og ikke til kjemiske forhold som f. eks. mengde av Cr(VI) i treet. Dette er en klar ulempe som innebærer risiko for at ufiksert materiale kan taes i bruk og dermed risiko for hudkontakt med CCA.

Selv etter dannelse av stabile metallkomplekser i treverket vil det kunne skje en viss utvasking av CCA. Undersøkelsen tyder på at arsen er lettest utvaskbar (1,2). Finske

data viser at 10 år gamle stolper som står i bakken kan ha et tap av arsen på 30% ved bakkenivå, mens tapet av kobber og krom var henholdsvis 20% og 25%. Tapet varierte betydelig i ulike deler av stolpen (2). Forøvrig er det også vist at lav pH eller økt saltinnhold i vannet kan øke utvasking av CCA fra treverket (3,4).

2. Eksponering

2.1. Arbeidsoperasjoner som medfører eksponeringsrisiko

Eksponeering for CCA skjer hovedsakelig ved direkte hudkontakt med impregneringsvæske eller innånding av CCA-holdig støv. Risiko for kontakt med impregneringsvæske vurderes som relativt høy i forbindelse med uttak av vått trevirke fra kjelen. Eksponeering for CCA-holdig støv er trolig mest aktuelt for personell

som arbeider med omstrøing og pakking av impregnerert virke. En rekke undersøkelser viser at det er liten fare for innånding av CCA-holdige damp i forbindelse med saltimpregnering. Ett viktig unntak er ved åpning av kjelen hvor dampen som slipper ut kan inneholde betydelige mengder CCA (Tabell 1). Dette utslippet skjer imidlertid meget lokalt og over kort tid.

Tabell 1: Prøvetaking i damp fra sylinderråpningen etter impregnering

Prøve	Prøvetakingstid (min)	Totalstøv mg/m ³	Arsen mg/m ³	Kobber mg/m ³	Krom mg/m ³
A	8	0	0	0	0
B	17	0.6	0.07	0.06	0.06
C	6	5.3	1.3	0.72	0.81
D	7	4.7	0.98	1.0	1.1
E	8	7.3	2.0	1.0	1.1
F	7	0.3	0	0.0008	0.0004
G	7	3.6	1.4	0.66	0.71

Det er tatt prøver på 3 parallelle filtre for hver prøvetaking. Prøvene A-G er tatt etter avslutning av forskjellige impregneringer. Det er impregnerert med Boliden K33. (Dataene er hentet fra referanse 5).

Tabell 2: Måleresultater fra svensk impregneringsverk

Sted	Prøvetakingstid (timer)	Totalstøv mg/m ³	Arsen mg/m ³	Kobber mg/m ³	Krom mg/m ³
Blanding av impreg.væske	2.7	0.2	0.008	0.005	0.005
Kjearbeidere	6.7	0.1	0.004	0.003	0.003
	13.2*	3.7	0.02	0.02	0.02
Truckfører	7.2	0.1	0	0	0.0002
	12.5*	0.8	0.004	0.003	0.003
Strølegging	5.5	0	0	0	0
	13.8*	1.8	0.004	0.004	0.004

* Prøvene er tatt i mai 1978. De andre prøvene er tatt i november 1977. (Dataene er hentet fra referanse 5).

Tabell 3: Måleresultater fra et norsk impregneringsverk

Arbeidsoperasjon	Arsen mg/m ³	Kobber mg/m ³	Krom mg/m ³
Åpning av sylinder	<0.003	<0.002	<0.002
Tørkekammer	<0.004	<0.002	<0.002
Utenfor pakkeri	<0.004	<0.002	<0.002
Impreg.operatør	<0.006	<0.003	<0.003
Friluft, Hønefoss	<0.004	<0.002	<0.002

(Dataene er hentet fra referanse 8).

Aerosoldannelsen i kjelen ser ut til å variere betydelig under forskjellige impregneringer. Det er kjent at luftinnholdet i treverket er en vesentlig faktor ved aerosoldannelsen (6). Flere undersøkelser har ikke klart å påvise forhøyet CCA innhold i dampen som slipper ut ved åpning av kjelen (5,7,8). Dette kan skyldes god utluftning av kjelen før åpning, men det kan også skyldes den tekniske utførelsen av prøvetakingen.

Luftmålinger på impregneringsverk viser at konsentrasjoner av CCA generelt ligger lavt og kommer ikke opp mot de verdiene som er målt i dampen fra kjelen (Tabell 2 og 3). Luftkonsentrasjonene ser imidlertid ut til å være høyere om sommeren enn om vinteren (Tabell 2). Dette henger trolig sammen med økt støvdannelse om sommeren.

På utstyr og gulv i impregneringshall og på bakken utenfor kjelen vil det etter hvert avsettes impregneringsstoffer som utgjør en eksponeringsrisiko. Rutinemessig renhold med vannspyling er derfor viktig. I forbindelse med renhold vil det også være mulighet for CCA-eksponering.

Transport og håndtering av pastafat medfører en viss risiko for uhell hvor mennesker kan komme i kontakt med konsentrert CCA. Pastaen er giftig og sterkt etsende. Ved kontakt med enkelte metaller som aluminium og sink, vil det utvikles meget giftig arsin gass. Håndtering av impregnert trevirke hvor fikseringsprosessen er fullstendig, representerer trolig liten eller ingen eksponeringsrisiko. Man kan ikke helt utelukke at det finnes rester av løselige former av CCA på overflaten (Tabell 4), men faren for dette avtar med tiden og når treverket utsettes for nedbør.

Andre undersøkelser viser at utvaskbar Cr(VI) fra overflate 6 dager etter impregnering og lagring ved 20-25°C er svært lav (9), antagelig mindre enn 1 µg/70 cm² (10).

Bearbeiding av impregnerte stokker betyr ofte dannelse av CCA-holdig trestøv. Målinger foretatt med personbårne totalstøvfiltre har vist arsenverdier i område 0.0006 - 0.045 mg/m³ i dansk treindustri hvor det ble brukt impregnert treverk (11).

Sterk oppvarming av CCA impregnert trevirke (brenning, sveising) vil medføre betyde-

Tabell 4: Innhold av CCA i avstryk fra impregnerte stokker

Behandling*	Arsen µg/70 cm ²	Kobber µg/70 cm ²	Krom µg/70 cm ²
Tørre stokker	41	13	65
Nyimpreg.stokker	7.1	5.9	21
	64	55	65
	280	290	300

* Overflaten er vasket med vann etter impregneringen. Stokkene er impregnert med CCA type C. Variasjon i As, Cu, Cr i nyimpregnerte stokker tilskrives variasjon i vasking etter impregnering. (Dataene er hentet fra referanse 7).

lig frigjøring av giftige arsenholdige gasser. Asken etter brenning av impregnert treverk inneholder både arsen og løselige Cr(VI) forbindelser.

2.2. Måling av eksponering

2.2.1. Luftmålinger

Totalinnhold av kobber, krom og arsen i luft (støv og damp) bestemmes ved prøvetaking på filter, syreoppslutning og måling med atomabsorpsjonsspektrometri eller plasma emisjonsspektrometri. Måling av Cr(VI) gjøres på lignende måte, men det brukes andre filtre og oppslutningsprosedyrer. Metodene bør kunne gi pålitelige målinger av total krom på nivå av 0.1 µg/m³ eller bedre.

2.2.2. Biologiske eksponeringsindikatorer

Måling av CCA i luft vil reflektere inhaleringseksponering. Det finnes ingen tilsvarende metode for registrering av hudeksponering. Man har derfor forsøkt å finne fram til stoffer utskilt i urin og som kan være en indikator på den totale eksponeringen. Fire slike indikatorstoffer er aktuelle i forbindelse med CCA-impregnering. Disse er arsen, krom, β₂-mikroglobulin og β-glukuronidase (12,13,14). Måling av alle disse stoffene i urin innebærer feilkilder og begrensninger som det må taes hensyn til under tolkningen av data.

2.3. Administrative normer

Følgende normer (NGV) er gitt i den norske listen "Administrative normer for forurens-

Tabell 5:

Korrigerte gjennomsnittsnivåer av arsen i urin hos grupper av CCA eksponerte personer

	Arsen µg/l As i urin
Kontrollgruppe (ueksponert)	72
Truckførere, lagerromsarbeidere, pakkeriarbeidere	122 (P<0.001)
Kjelearbeidere	108 (P<0.001)

(Dataene er hentet fra referanse 13).

ning i arbeidsatmosfære" 1991 og den svenske listen "Hygieniska gränsvärden" 1989:

	norske	svenske
Arsen mg/m ³	0.01	0.03
Kobber (støv) mg/m ³	1	1
Krom, treverdige mg/m ³	0.5	0.5
Krom, seksverdige mg/m ³	0.02	0.02
Trestøv mg/m ³	2	3

Både arsen, seksverdige krom og trestøv er klassifisert som kreftfremkallende, seksverdige krom også som allergifremkallende. Arbeid med CCA innebærer altså risiko for eksponering av flere kreftfremkallende stoffer samtidig. Dette gjør det aktuelt å vurdere samvirkende og additive effekter og dermed reduksjon av grenseverdier.

3. Toksikokinetikk

3.1. Krom

3.1.1. Opptak og metabolisme

Opptak av krom kan skje gjennom hud, luftveier og mage-tarmkanalen. Opptaket er i vesentlig grad avhengig av i hvilke kjemiske former krom foreligger. I forbindelse med CCA-impregnering kan disse grupperes som Cr(III) komplekser, lettløselige Cr(VI) forbindelser og tungtløselige Cr(VI) forbindelser.

Opptak av krom gjennom hud skjer i hovedsak bare med lettløselige Cr(VI) forbindelser (15,16). (Her er det altså snakk om hudkontakt med impregneringsvæske eller ny-impregnerte vått treverk). En vesentlig del av Cr(VI) vil reduseres til Cr(III) i huden og effektivt bindes der (17,18). Resten vil kunne via blodet transporteres til forskjellige organer. Seksverdig krom vil ganske raskt reduseres til Cr(III) i organismen og danne stabile komplekser med cellekomponenter og metabolitter (19). Denne reduksjonen kan skje i alle organer, også i blodet. Huden utgjør en betydelig bedre barriere mot opptak av Cr(VI) enn lungene.

Innånding av kromholdig (Cr(III) og Cr(VI)) materiale i form av støv eller damp er en viktig eksponeringskilde i impregneringsverk. Lettløselige Cr(VI) forbindelser og visse Cr(III)-komplekser vil kunne passere over til blodbanen og transporteres rundt i organismen som nevnt ovenfor (20-23). Det kan også skje en betydelig reduksjon av Cr(VI) til Cr(III) i lungene. Slike Cr(III) vil sammen med innånding av Cr(III)-holdig støv kunne ligge i lungene over lang tid (24-26). Undersøkelser på kromarbeidere har vist at krom kan akkumuleres i lungene og ligge der over mange år (26,27).

Opptak av krom gjennom mage-tarmkanalen skjer vanligvis ved svelging av partikulært

materiale. Fordi magesekken har høy surhetsgrad, vil krom foreligge hovedsakelig som Cr(III)-komplekser i tarmen. Opptaket av slike komplekser er lavt, og hoveddelen vil skilles ut i avføringen (28).

3.1.2. Utskillelse

Etter opptak i organismen vil alt krom etter kort tid foreligge som Cr(III) komplekser med cellekomponenter og metabolitter (19,28). Noen av disse kompleksene kan være svært stabile, og reteres i kroppen over mange år, men hoveddelen ser ut til å bli skilt ut etter relativt kort tid (dager) (23,29,30). Dyreforsøk har vist at krom hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene, men noe går også via galle i avføringen (20,25).

3.2. Arsen

3.2.1. Opptak og metabolisme

Løselige uorganisk As-forbindelser taes opp relativt raskt gjennom mage-tarmkanal og lungene (31,32). Tungtløselige arsen-forbindelser har en betydelig lengre halveringstid i lungene og mage-tarmkanalen (31-33). Undersøkelser i smelteverkindustrien kan tyde på at arsen binder seg sterkt til lungevevet (34). Løselige As-forbindelser kan trolig passere gjennom huden, men opptaket er dårlig kartlagt (35).

Etter opptak i organismen kan As(V) omdannes til As(III). Dette skjer ved kontakt med reduserende stoffer i blod og vev. As(III) kan deretter gjennomgå en enzymatisk metylering til monometylarsonsyre (MMA) og dimetylarsonsyre (DMA) i leveren (36-39). Forsøk har vist at effektiviteten i metylering av As(III) avtar med økende dose (39).

Løselig As(III) har høy affinitet til tiolgrupper i proteiner og metabolitter (40). En rekke enzymer vil derfor hemmes av As(III) (40), og arsen vil kunne akkumuleres i hud, hår og negler som har høyt tiolinnhold. As(V) vil i betydelig mindre grad bindes i vev. As(V)-ionene kan imidlertid erstatte fosfat i en rekke enzymkatalyserende reaksjoner (41). Dette er en viktig cytotoxisk mekanisme for As(V). Dette er også grunnen til at As(V) vil kunne akkumuleres i beinvev. Siden As(V) kan omdannes til As(III) vil eksponering for As(V) gi opphav til de samme toksiske reaksjoner som As(III), om enn i noe mindre utstrekning (42).

As(III) har generelt høyere toksisitet enn As(V). LD₅₀-verdiene for mus er 0.13 mmol/kg og 0.5 mmol/kg for henholdsvis As(III) og As(V) (43). Mennesker er mer følsomme for arsen enn de fleste forsøksdyr. Dette skyldes lavere effektivitet i metyleringen. Dannelse av metylerte As-forbindelser representerer en avgiftning, siden MMA og DMA har lavere toksisitet, høyere utskillelse og lavere binding til vev enn As(V) og As(III) (40,44).

3.2.2. Utskillelse

As-ioner skilles hovedsakelig ut i urinen, og i mindre grad i avføringen, morsmelken, svette og via lungene. Normalt finnes ganske små mengder As i urinen (inntil 0.15 mg/l). Forsøkspersoner som har inntatt ⁷⁴As (0.01 g As(V) pr. person) utskiller 38% av dosen i løpet av 48 timer og 58% i løpet av 5 døgn (45). Forsøkspersoner som har inntatt 500 µg As(III) utskiller 33% i urinen innen 48 timer og 45% innen 4 døgn (46). Ved opptak av høye doser utskilles As også i avføringen. Utskillelseshastigheten er ulik for ulike As-forbindelser. Utskillelsen av As synes å være avhengig av metyleringshastigheten siden metylerte metabolitter utskilles raskere enn uorganisk As.

Siden de fleste As-forbindelsene har kort halveringstid avspeiler As i urinen eksponeringen de foregående dagene. Forutsatt at personen ikke har spist fisk eller skaldyr

(krabbe, hummer), som inneholder organisk bundet As, kan totalinnholdet av As i urinen gi et mål på eksponering på gruppebasis. Organiske arsen-forbindelser som arsenobetain og arsenokolin utskilles raskt i urinen. Den biologiske halveringstiden er kortere enn for uorganisk arsen. Det finnes ingen enkel metode til å skille arsen fra fisk og metabolitter fra uorganisk arsen i biologiske prøver. Dette er viktig siden inntaket at fisk kan medføre høye arseninnhold i blod og urin. F. eks. har personer som bor langs kysten av Norge med høyt forbruk av fisk betydelig høyere gjennomsnittlig serumverdier for arsen (0.09-0.24 µmol/l) enn personer i Innlands-Norge (0.01-0.04 µmol/l).

3.3. Kobber

3.3.1. Opptak og metabolisme

Studier viser at en viss fraksjon av lettløselig Cu(II) som inhaleres kan taes opp i blodbanen (47). Opptak av kobber i lungene er imidlertid dårlig kartlagt. Ved små doser blir mer enn 50% absorbert i mage-tarmkanalen, men ved økende doser er opptaket forholdsvis mindre (48). Kobber taes i liten grad opp gjennom huden. Derimot kan kobber bindes til hudproteiner, spesielt ved skader i huden (49).

Kobberkonsentrasjon i blodplasma hos friske mennesker er 12-22 µmol/l. Absorbert kobber tas hovedsakelig opp i leveren hvor det bindes til metallotionein. Det finnes også flere enzymer hvor bundet kobber er essensielt for funksjonen. Fysiologisk finnes kobber hovedsakelig som enverdig, men den toverdige formen kan også forekomme.

3.3.2. Utskillelse

Urin inneholder små mengder kobber. Hovedutskillelsen av kobber foregår via gallen (47). På vanlig kost utskilles pr. døgn ca. 10 µmol i gallen. Den daglige kobbermengden i avføringen tilsvarer omtrent det daglige kobberinntak (ca. 30 µmol). Hos mennesker er ca 10% av dosen utskilt etter 3 døgn ved intravenøs injeksjon (50).

3.4. CCA

Innånding av CCA i lettløselig form (damp) vil trolig gi et høyere opptak av krom og arsen i blodbanen enn ved eksponering for de rene stoffene. Dette henger sammen med stoffenes giftighet og at de konkurrerer om de samme elektron donorer og bindingssteder i lungene. Ved inhalering av CCA-holdig trestøv vil støvets skjebne i lungene være avhengig bl.a. av partikkelstørrelsen, respirasjonsfrekvens og trestøvs evne til å oppta vann (hygroskope egenskaper). Partikler større enn 10-15 μm i diameter vil hovedsakelig avsettes i nesene. Av partikler på 2 μm i diameter vil anslagsvis 60% avsettes i nesene mens partikler mindre enn 1 μm avsettes i de nedre deler av luftveiene. Partikler mindre enn 5 μm er respirable og kan nå bronkiene og lungene (51). En meget stor del av trestøvet vil p.g.a.

partikkelstørrelsen i trestøv oppfanges og deponeres i de øvre luftveier under forutsetning av at man puster hovedsakelig gjennom nesene. Partikler som avsettes i luftveiene vil kunne elimineres av det såkalte mukociliære transportsystem, hvorved lungesekret gjennom cilienes (flimmerhårenes) bevegelse, frakter partikler og sekret fra lungene opp gjennom luftveiene. Flere faktorer er vist å hindre eliminasjonen som f.eks. svoveldioksyd og formaldehyd i de øvre luftveier, og kronisk bronkitt, astma eller tobakksrøyk gir nedsatt transport av partikler opp fra de nedre luftveier. Det er grunn til å anta at impregnert støv vil være mer motstandsdyktig mot oppløsning i lungevevet enn ikke impregnert støv. Det vil skje en langsom lekkasje av CCA-stoffer ut i lungevevet.

4. Organeffekter

4.1. Hud

CCA-holdig impregneringsvæske er etsende. Den inneholder stoffer som virker irriterende på hud og slimhinner og kan indusere overfølsomhet (allergi). Kontakt med CCA-holdig impregneringsvæske eller nyimpregnert vått trevirke medfører risiko for dannelse av kromsår, forandringer i hudens pigmentering og tykkelse, vorter, akutt irritasjonseksem, allergisk kontakteksem, kronisk eksem og hudkreft.

Kromsår kan oppstå etter hudkontakt med Cr(VI) forbindelser, spesielt dersom huden er skadet (kutt, risp, avskrapninger) (52,53). Sårene dannes ofte ved neglrot, fingerledd og bak på hånden. De heles ganske langsomt og vil gi arrdannelse (54).

Akutt irritasjonseksem vil kunne utvikles ved kontakt med CCA-væske. Både syreegenskapene, krom, kobber og arsen vil kunne bidra i denne reaksjonen (55). Eksemet arter seg som små, kløende væskefylte blærer. Huden blir rød og væskefylt og etterhvert tørr, skjullet og fortykket. Eksemet utvikler seg oftest etter mange gjentatte eksponeringer (55).

Både kromsår og irritasjonseksem fører til skader i huden som øker muligheten for at krom kan trenge inn i underhuden og binde seg til proteiner. Dette er en nødvendig (men ikke tilstrekkelig) betingelse for utvikling av overfølsomhet for krom. Løselige Cr(VI) forbindelser har vist seg å være betydelig mer potente enn Cr(III)-forbindelser (56). Dette henger trolig sammen med evnen til å trenge inn i huden. Når først overfølsomheten er utviklet, kan trolig også Cr(III)-forbindelser utløse den allergiske reaksjonen.

Allergisk kontakteksem arter seg som tørr, rød, væskefylt kløende hud. Når først over-

følsomheten er utviklet, trenges det svært små mengder krom for å utløse reaksjonen. Overfølsomheten vil holde seg i mange år, sannsynligvis livet ut. Den allergiske reaksjonen vil typisk være noe forsinket i forhold til eksponeringstidspunktet, og gå tilbake etter noen dager (hvis eksponeringen opphører). Ved hyppige, gjentatte eksponeringer kan det utvikles kronisk eksem (54,56).

Betydning av arvelig disposisjon for utvikling av krom-allergi hos mennesker er uklar. Dyreforsøk har imidlertid vist at slik disposisjon er vesentlig (56). Undersøkelser tyder på at en finner overfølsomhet for krom hos 2%-10% av befolkningen (57,58).

Det finnes ingen sikker nedre grense for Cr(VI) hvor allergiske reaksjoner ikke forekommer hos overfølsomme individer. Hudtester har vist at kromat (Cr(VI)) ned til 2 µg kan utløse allergisk reaksjon (59). Hudtester foretatt med kromatbehandlede plater viser at allergiske reaksjoner sjelden forekommer dersom utvaskbar Cr(VI) er mindre enn 0.3 µg/cm² (60).

Gjentatte eksponeringer for CCA-væske ved inhalasjon eller inntak (muligens også ved hudopptak) medfører risiko for utvikling av kronisk arsenforgiftning. Økt hudpigmentering rundt øyne, tinning og nakke samt fortykning av hudens hornlag (hyperkeratose) på hender og føtter er typiske hudforandringer ved slik forgiftning (61-64). Disse forandringene kan opptre lenge etter at eksponeringen er opphørt. Hudforandringene er bl.a. påvist hos arseneksponerte smelteverksarbeider (65) og personer som har inntatt arsenholdig vann og legemidler (64,66-68). Eksponeringene må karakteriseres som svært høye idet smelteverksarbeidere tidlige arbeidet i atmosfære som typisk inne-

holdt 0.5 mg/m³ arsen. Dette er betydelig høyere enn hva som er typisk eksponering i impregneringsverk. Flere undersøkelser har ikke kunnet påvise akutte eller kroniske forgiftninger knyttet til arbeid i CCA-impregneringsverk. Kronisk arsenforgiftning er derfor lite aktuelt, men det kan likevel ikke utelukkes at hyperpigmentering og hyperkeratose kan forekomme. Hudplager som eksem, utslett og vorter er nok mer vanlige reaksjoner på hudkontakt med CCA-væske. Hvite striper i fingerneglene kan være en indikator på arseneksponering. Dose-respons sammenhenger for hudeffekter hos yrkesmessig arseneksponerte personer er dårlig utredet. En skal også være klar over at det er påvist stor individuell følsomhet for toksiske effekter av arsen.

Hudplager i forbindelse med CCA-impregnering og bruk av impregnert trevirke er dårlig kartlagt i Skandinavia. En svensk undersøkelse av 417 trearbeidere i bygningsbransjen viste at 37 (9%) hadde yrkesbetingede hudplager. Av disse hadde 4 arbeidere plager som ble tilskrevet kontakt med impregneringsmidler (69). Ru og irritert hud er rapportert hos arbeidere som rutinemessig arbeidet med CCA-impregnert treverk og som vanligvis ikke brukte hansker (70).

4.2. Øyne

Konsentrert CCA-pasta er etsende og vil kunne gi alvorlige øyenskerader. Sprut av fortynnet impregneringsvæske virker irriterende på øyne, men kan også skade hornhinnene og gi øyekatarr.

4.3. Luftveier

Innånding av CCA-holdig støv eller damp virker irriterende på slimhinner i luftveiene. Sårdannelse i nese er beskrevet ved eksponering for Cr(VI) (71,72). Ved gjentatte eksponeringer kan blodsirkulasjonen i den skadede neseslimhinnen nedsettes så mye at neseburken henfaller. Skjer dette i begge nese-

bor, kan det føre til perforering av neseskillevæggen (71,73). Slike symptomer er også beskrevet blant smelteverksarbeidere hvor eksponeringene for As var lavere enn 0.5 mg/m³ (74). Kronisk betennelse i nese og hals kan også forekomme ved gjentatt eksponering for CCA-væske. Undersøkelse på arbeidere i forkromingsindustri har vist at irritasjon i nese og svinn av slimhinne ofte forekommer dersom 8-timers gjennomsnitt av Cr(VI) ligger på 1-2 µg/m³ eller høyere (75). Sårdannelse i nese er vanlig når Cr(VI) er høyere enn 20 µg/m³ (75). Det er ikke rapportert slike effekter av lignende eksponering for Cr(III)-forbindelser. (Arbeidere i forkromingsindustri har vanligvis betydelig høyere innhalasjonseksponering for Cr(VI) enn arbeidere i CCA-industri).

Det er rapportert om spontan neseblødning og tungpust hos personer som har arbeidet med saging og boring i nyimpregnert CCA-holdig treverk i et lukket ikke-ventilert rom (76). I en undersøkelse i en finsk vindusrammefabrikk hvor CCA-impregnert treverk ble benyttet, rapporterte 5 av 11 arbeidere om irritasjon i luftveiene, smerter i armer og spontan neseblødning (77).

En epidemiologisk undersøkelse på arbeidere i forkromingsindustri har vist at eksponering for Cr(VI) hvor 8-timers gjennomsnitt er høyere enn 2 µg/m³ kan gi midlertidig nedsatt lungefunksjon (75). Nedsatt lungefunksjon er også rapportert blant smelteverksarbeidere som eksponeres for As(III) (78).

Lungemakrofager (renholdsceller som deltar i fjerning av partikulært materiale) er en viktig del av lungenes beskyttelsessystem mot bakterier og partikler. En undersøkelse av slike makrofager fra rotter kunne ikke påvise toksiske effekter etter at dyrene var eksponert for 2 g CrO₃ eller CaCrO₄ (79). Det er vist at renholdsceller (makrofager) i lungene hos rotter eksponert for 200 µg/m³ dikromat over 42 dager har en betydelig nedsatt evne til å ta opp og samle partikler (fagocyttere), men renholdscellene viste øket evne til å ta opp par-

tikler ved eksponeringer på 25-50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (80). Det foreligger ingen undersøkelser på lungemakrofager etter inhalering av CCA-holdig støv. Det er sannsynlig at støvets giftighet vil påvirke makrofagenes funksjon selv om CCA er fiksert i trefibrene.

Vingårdsarbeidere som benytter kobbersulfat som sprøytemiddel kan rammes av lungefibrose. Det er noe uklart om eks. arsen bidrar. Tilleggseksponering for andre toksiske stoffer kan senke tolleransgrensen. Både dose- og partikkelstørrelse spiller sannsynligvis en rolle. I dyreforsøk er det fremkalt diffus lungefibrose etter eksponering for svært høye luftkonsentrasjoner av kobber (10 mg/m^3). Det er ikke rapportert om generell vevsakkumulering som følge av industriell kobbereksponeering ved inhalasjon.

Siden Cr(VI) kan indusere overfølsomhet og allergiske reaksjoner er det også sannsynlig at jevnlig eksponering for Cr(VI) kan føre til utvikling av astma hos disponerte individer. Astma utløst av Cr-inhalasjon er rapportert i forkromingsindustri (81).

Inhalasjon av trestøv kan gi tørre slimhinner, nasal obstruksjon og nedsatt transport av partikler ut av nesen. Undersøkelser har vist at trestøv kan gi astma og allergisk alveolitt.

4.4. Nyre

En rekke studier viser at eksponering for Cr(VI)-holdig materiale kan gi nyreskade (82-84). Dette gjelder enten krom taes opp gjennom huden eller lungene. Nyresvikt er en viktig dødsårsak ved eksponering for høye doser Cr(VI). Cellene i epitelet i nyrene (tubulære) er blant de mest følsomme cellene i kroppen for toksiske virkninger av Cr(VI). Forsøk på rotter har vist at disse cellene kan skades etter intravenøs injeksjon av Cr(VI) doser på 0.56 mg/kg (85). Skade på de proximale tubuli cellene vil øke lekkasje av proteiner ut i urinen. Måling av proteiner som β -2-mikroglobulin og β -glukuronidase i urin er derfor brukt som en biologisk indikator på Cr(VI) eksponering. I en gruppe av

arbeidere der 8-timers gjennomsnittsverdien på Cr(VI) lå i område 2-20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, ble det påvist forhøyede verdier av β -2-mikroglobulin hos noen av de høyest eksponerte (80). Slike eksponeringer er trolig meget sjeldne i CCA-industri. Mye tyder på at skader i dette konsentrasjonsområdet av Cr(VI) er reversibelt. Nyreskader er ikke rapportert blant arseneksponerte arbeidere.

4.5. Lever

Leverskader kan opptre ved høye eksponeringer for CCA. Inntak av 1-2 g kromat er vist å gi nekrose i løpet av noen dager hos mennesker (86). Det er også rapportert om lokal svinn (nekrose) av leverceller der personen hadde inhalert damp som inneholdt 2.5 mg/m^3 Cr(VI) (87). Kronisk skrumping av leveren (levercirrose) er påvist hos smelteverksarbeidere eksponert for høye doser arsen (88,89).

I dyreforsøk er det mulig å fremkalle levercirrose ved gjentatte kobberinjeksjoner. Ved Wilson's sykdom er det en økt kobberavleiring i vevene og i leveren sees også ofte cirrose. Det er påvist bindevevsomdannelse (granulomatøs fibrose) i leveren blant vingårdsarbeidere (90,91). Arbeidernes inntak av alkohol er imidlertid noe uklart. For å øke kobber konsentrasjonen i leveren må det gis minst 0.5 mg/kg døgn i dyreforsøk. Dette indikerer en risiko for vevsakkumulering hos mennesker ved daglig dose på mer enn 6 mg . Så lenge tarmepitelet er uskadd, absorberes det lite kobber. Ved oral tilførsel av kobber er det derfor lite sannsynlig at det oppstår organskader.

4.6. Blod, bloddannende organ og blodsirkulasjon

Kromat (Cr(VI)) kan føre til midlertidig nedsatt evne til oksygentransport i de røde blodlegemene. Dette henger sammen med hemming av et enzym i de røde blodlegemene (glutathion reduktase) som deltar i omdanning av methemoglobin til hemoglobin (92,93). Løselig Cr(VI) kan meget effektivt taes opp i

røde blodlegemer og bindes til hemoglobin som Cr(III)-komplekser (94).

Hvite fingre og koldbrann i ekstermiteter p.g.a. nedsatt blodsirkulasjon kan forekomme hos personer med kronisk arsenforgiftning (88,95). Forandringer i hjertets elektrokardiogram er også beskrevet. Det er også påvist nedsatt mengde røde og hvite blodlegemer (64). Oppløsning av de røde blodlegemer i årene (hemolyse) er rapportert ved bruk av kobbersulfatløsninger på brannår og ved akutt peroral kobberforgiftning etter inntak av kobber (96,97).

4.7. Mage-tarmkanalen

Kolikksmerter og diare kan opptre ved akutt forgiftning etter inntak av store mengder (flere titalls mg) uorganiske arsen-forbindelser (98). Magetarm-symptomer kan opptre ved inntak av kobbersalter, f.eks ved drikke av vann som har vært oppbevart i lengere tid i kobberkjeler. Det er også rapportert om magetarm-symptomer ved arbeid med saging og boring av CCA

impregnert materiale (76). Dette skyldes svelging av CCA-holdig støv.

4.8. Perifere nervesystem

Det er påvist perifere nerveskader blant arbeidere eksponert for uorganiske arsenforbindelser (99,100). I en undersøkelse av smelteverksarbeidere eksponert for arsen ble det funnet en korrelasjon mellom arsenutskillelse og nerverlidelser (101). I en annen undersøkelse ble det funnet en sammenheng mellom kumulativ arseneksponering og nedsatt nerveledningshastighet (102). Kobber vil kunne passere blod-hjerne-barrieren og forårsake symptomer fra nervesystemet. Slike symptomer er bare rapportert ved Wilson's sykdom. Dette kan imidlertid skyldes de metabolske forandringer som er karakteristiske for denne sykdommen. Ved akutt forgiftning kommer det sjelden kobberdeponeringer i hjernen (47). Dyreforsøk har videre vist at det må gis store kobberdoser i lang tid for å fremkalle økte hjernekonsentrasjoner.

5. Reproduksjons effekter

Det er ikke funnet rapporter om misfostre og misdannelser (teratogene effekter) hos Cu(II) og Cr(VI)-eksponerte personer. Slike effekter er beskrevet i dyreeksperimentelle studier (103,104).

Det foreligger indikasjoner på at arsenforbindelser kan gi fosterskader. Uorganisk arsen passerer gjennom morkaken fra moren

til fosterets blod (105). Noen dyreforsøk kan tyde på at fosterets celler er spesielt følsomme for arsen (106). Det er videre rapportert at arsenforbindelser kan gi skadelige virkninger på humane fostre (107). Det er rapportert høy hyppighet av spontane aborter blant kvinner bosatt i nærheten av smelteverk (108,109).

6. Gentoksiske effekter

6.1. Krom

Det er observert en rekke gentoksiske effekter av krom i mange forskjellige testsystemer (oversikt ref. 110). Effektene varierer for forskjellige kromforbindelser avhengig av blant annet kromets evne til å trenge inn i cellene. Generelt er Cr(VI) forbindelser betydelig mer gentoksiske enn Cr(III) forbindelser, og lett-løselig Cr(VI) mer enn tungtløselige Cr(VI) forbindelser (110). Lettløselig Cr(VI) er vist å gi mutasjoner, endring i celle-syklus, hemming av DNA syntese, hemming av DNA reparasjon, DNA-skade, kromosomforandringer (søster-kromatidutbytting, kromosomaberrasjoner) og morfologisk forandring, for å nevne noen av de viktigste effektene. Slike effekter er beskrevet i *in vitro* studier på mammalske celler. Mange av effektene er også beskrevet i *in vivo* studier hvor forsøksdyr er eksponert for Cr(VI). I *in vitro* forsøk med humane celler er det observert gentoksiske effekter av Cr(VI) i konsentrasjonsområde 0.1 μm -10 μm .

Tungtløselige Cr(VI) forbindelser som PbCrO_4 og BaCrO_4 , har langt mindre evne til å gi gentoksiske effekter. Dette antas å henge sammen med dårlig løselighet.

Cr(III) forbindelser har liten evne til å fremkalle gentoksiske effekter i bakterier og mammalske celler i kultur (110). Kromosomforandringer (søsterkromatidutbytting og kromosomaberrasjoner) er imidlertid beskrevet i enkelte studier, men her er det brukt svært høye doser (1.000 ganger høyere dose enn Cr(VI)) (110). Enkelte organiske Cr(III)-komplekser er vist å kunne gi mutasjoner i bakterier og hamster-celler (110).

Flere studier har påvist kromosomforandringer i hvite blodlegemer (lymfocytter) fra krom-eksponerte personer i kromat- og

forkromingsindustri (111-114). Signifikant økning av søsterkromatidutbytting er påvist hos arbeidere i forkromingsindustri som var eksponert for totalchrom i område 0.005-0.034 mg/m^3 (112).

6.2. Arsen

Det er vist at arsen kan indusere genetiske skader og påvirke DNA reparasjonsmekanismene både *in vitro* og *in vivo* forsøk. De fleste undersøkelsene på mutagenitet *in vitro* med As(III) og As(IV) har gitt negative resultater. Arsen og metylarsenikk har ikke gitt utslag i Salmonella mutagen testen (115,116). Natriumarsenitt har gitt forandringer i arvanlegg (mutasjoner) i stammer av *E.coli* WP₂. Arsentrisklorid, natriumarsenitt, natriumarsenat og arsenidimetyldiokarbamat, er vist å indusere DNA-skader i *Bacillus subtilis* (117-119). Natriumarsenitt og natriumarsenat har ikke gitt mutasjoner i 2 normale gener i pattedyrceller (HPRT-genet og Na⁺K⁺ATPase-genet) (120).

Flere eksperimentelle studier har vist at arsen-forbindelser, både treverdig og femverdig, kan gi kromosomaberrasjoner (121-124). Øket frekvens av kromosomaberrasjoner er vist i lymfocytter hos smelteverksarbeidere eksponert for arsen (125,126). I en undersøkelse blant arsenbehandlede psoriasispasienter ble det påvist øket frekvens av kromosomforandringer (søsterkromatidutbytninger) (127).

DNA-reparasjonsaktiviteten etter UV bestråling av celler hemmes av både As(III) og As(V) (128). I kombinasjon med UV er det påvist øket frekvens av mutasjoner og kromosomskader i *E.coli* (129,130) og hamster-embryoceller i kultur (131).

Natriumarsenitt og natriumarsenat har induisert morfologisk forandring (transformasjon) i hamsterembryoceller i kultur (120). Den trivalente formen er 10 ganger mer potent. Dette kan imidlertid skyldes forskjeller i cellulært opptak. I tillegg viser resultatene at natriumarsenitt og natriumarsenat inducerer gen-amplifikasjon (132). Denne induksjonen av genamplifikasjon og kromosommutasjoner kan muligens forklare de kreftfremkallende virkningene av arsen. Nyere funn kan tyde på at det dannes dimetyl-

arsenperoxyl radikaler som kan inducere DNA-skader (133). Arsen er hverken en initiator eller tumorpromotor i to-trinns karsinogenesisen i dyremodeller.

6.3. Kobber

Det foreligger noen få rapporter om at kobber kan fremkalle mutasjoner i modellsystemer. Studier *in vitro* har vist at relativt store konsentrasjoner av kobber sammen med askorbinsyre og H_2O_2 kan skade DNA på grunn av radikal dannelse (134).

7. Kreftfremkallende effekter

7.1. Krom

International Agency of Cancer Research (IARC) har klassifisert Cr(VI)-forbindelser som kreftfremkallende for mennesker (135). Det er ikke funnet holdepunkter for å klassifisere Cr(III)-forbindelser som kreftfremkallende (135). Cr(VI)-forbindelser er plassert på den norske og svenske listen over kreftfremkallende stoffer og er klassifisert som middels sterke. Disse vurderingene er gjort på bakgrunn av en rekke korttidstester med celler og bakterier, dyreforsøk og epidemiologiske undersøkelser (135).

Hovedsakelig vurdert ut i fra dyreforsøk, er det trolig at lettløselige Cr(VI)-forbindelser som natriumdikromat og kromtrioksyd er mindre potente karsinogener enn de middels løselige som sink- og kalsiumkromat. De lett-løselige Cr(VI)-forbindelsene er klassifisert forskjellig fra de middels- og tungtløselige i IARC's system (135). Uansett løselighet, Cr(VI) ser ut til å virke kreftfremkallende via mekanismer basert på dannelsen av reaktive stoffer under den cellulære valens-reduksjonen (136-138). Det viktigste målorgan for kreftutviklingen er lungene. Det er ikke påvist kreft i andre organer i sammenheng med krom-eksponering (139). Det er vanskelig å vurdere kreftisiko ut fra eksponeringsdata oppgitt i epidemiologiske undersøkelser. Mange av undersøkelsene er foretatt med personer som har arbeidet i flere ti-år og hvor eksponeringsforholdene har endret seg betydelig. Personene kan også ha vært eksponert for andre kreftfremkallende stoffer som tobakksrøyk, asbest og nikkel. Epidemiologiske data fra kromatproduksjons- og forkromningsindustri viser økning av lungekreftisiko fra 1-2 ganger og opp til 50 ganger (139). Eksponeringene i slik industri kan tid-

ligere ha vært svært høye (ofte over 1 mg Cr pr. m³) (139,140). En svensk undersøkelse av sveisearbeidere fant signifikant økning av lungekreft hos arbeidere eksponert for mer enn 50 µg Cr(VI) pr. m³ (gjennomsnitt 110 µg/m³) i forhold til sveisere eksponert for ca. 10 µg/m³ (141).

Epidemiologiske undersøkelser tyder på at det er en latenstid på 15-30 år fra Cr(VI)-eksponeringen startet til lungekreftdiagnose stilles (140). Det er også en sammenheng mellom risiko for lungekreft og antall år man har vært eksponert (140). Mye tyder på at risikoen er forhøyet i mange år etter at eksponeringen er opphørt (140).

7.2. Arsen

IARC har bedømt arsen til at det finnes tilstrekkelig grunnlag for å klassifisere arsen som kreftfremkallende for mennesker (gruppe I).

En rekke arsenforbindelser har vært undersøkt i dyreforsøk og resultatene har vært motstridende. Noen undersøkelser viser ingen kreftfremkallende effekt av arsen eller arsen-forbindelser (142). Applikasjon av arsenforbindelser i luftrøret har gitt lunge-svulster hos hamster og rotter (143). De fleste studiene har gitt negative resultater ved tilførsel av arsenforbindelser gjennom munnen.

Epidemiologiske undersøkelser viser at arseneksponering gir øket kreftisiko. En øket risiko for lungekreft og hudkreft er påvist hos smelteverksarbeidere, gruvearbeidere og ved produksjon av arsenholdige pesticider (144-147). Produksjon av blyarsenat og kalsiumarsenat medfører også øket risiko for kreft. Medikamenter som f.eks. Fowlers løsning, synes gi øket risiko for hudkreft.

Hill og Fanig har undersøkt kreftrisiko i en fabrikk hvor arbeidere jobbet med uorganisk arsenforbindelser. Resultatene viser at 29% av dødsfallene skyldtes kreft. Blant arbeidere som ble eksponert for store mengder arsen var 37% døde av kreft. Bare 12.5% døde av kreft i den ikke-eksponerte gruppen. Den økede kreftrisiko skyldtes lunge- og hudkreft (148). Blant arbeidere i produksjon av arsenholdige pesticider er det påvist en positiv sammenheng mellom eksponering for arsenholdige forbindelser og kreft. 16% i den eksponerte gruppen døde av kreft i luftveiene mot 5.7% i kontrollgruppen (149). En overhyppighet (3x) av lungekreft ble funnet blant kobbersmeltverkarbidere (150,151). I Japan og Sverige ble det også funnet en signifikant overhyppighet av lungekreft blant arbeidere eksponert for arsenforbindelser (144,145). Resultatene blant smelteverksarbeidere ansatt mer enn 15 år i perioden 1938-1963 viser en 8x øket risiko for kreft i luftveiene (152).

Ved langtidseksponering for arsen har flere rapporter vist en klar sammenheng mellom kumulativ arseneksponering og lungekreft-risiko. Undersøkelser fra smelteverk viser at den relative lungekreftrisiko øker med 3-10% pr.mg As/m³ og år. En eksponering for As på 0.003 mg/m³ over en periode på mindre enn 50 år gir en estimert økt risiko på ca. 10%. Det er ikke tatt hensyn til eventuelle samvirke mellom As og andre kreftfremkallende stoffer i arbeidsmiljøet eller tobakksrøyking. Vi vet idag også lite om betydningen av arsenets kjemiske form.

7.3. Kobber

Hos arbeidere som arbeider i kobbersmelteverk er det rapportert øket hyppighet av kreft, men dette skyldes at arbeiderne samtidig eksponeres for arsen (153). Tilsvarende gjelder for personer som arbeider med sprøyting av vingårder med kobbersulfat.

7.4. Trestøv

Undersøkelser blant arbeidere i tømmer- og sagbruksindustri gir indikasjoner på en øket hyppighet av nesekreft. IARC påpeker imidlertid at data ikke er tilstrekkelig for å vurdere kreftrisiko blant arbeidere i sagbruks- og tømmerindustri. IARC konkluderer imidlertid med at det er tilstrekkelig bevis for at det er en sammenheng mellom utvikling av nesekreft og arbeid i møbelindustrien (154). Ekstrakter av trestøv fra bjerk har vist mutagen effekt i Salmonella-testen (155,156). Det er også påvist øket hyppighet av svulster i dyreforsøk hvor den mutagene fraksjonen av ekstraktet ble penslet på hud (150,151). Øket hyppighet av prekanserøse skader ble påvist ved inhalasjonsforsøk på rotter med formaldehyd og trestøv (157).

Siden tre inneholder en rekke biologiske stoffer som kan være kreftfremkallende, kan CCA-impregnering øke det kreftfremkallende potensiale av trestøv. En langsom utløsning av As(V) fra tungtløselige komplekser i støvet kan gi en vedvarende eksponering. Studier av andre metallkarsinogener tyder på at de tungtløselige formene er mer potente enn de lettløselige. Det synes imidlertid usikkert om denne type eksponering representerer en risiko for nesekreft. Inhalasjonsforsøk med CCA-impregnert trestøv er ikke funnet i litteraturen.

7.5 CCA

En retrospektiv undersøkelse av 88 personer som arbeidet ved impregneringsverk på Hawaii i perioden 1960 til 1981, viste ingen økt krefthyppighet. Det ble heller ikke funnet andre helseeffekter knyttet til denne virksomheten. 40% av gruppen hadde arbeidet mer enn 10 år og 66 personer hadde arbeidet som impregnerer i gjennomsnittlig 1.5 år (158).

8. Vurdering av helsefare

Eksposering for CCA skjer hovedsakelig ved direkte hudkontakt med impregneringsvæske og ved innånding av CCA-holdig trestøv. Hudkontakt med ufiksert impregnert treverk og innånding av CCA-holdig damp kan også forekomme. Luftmålinger fra en rekke impregneringsverk viser at eksponeringene for CCA generelt ligger lavt, ofte under deteksjonsnivå. Det skal imidlertid bemerkes at måle-metodene som er anvendt i flere studier har følsomhet som ikke er helt tilfredsstillende. Typiske måleresultater for kjelearbeidere og strøleggere er 1-4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for arsen og total krom (personbåren prøvetaking). Dette ligger vesentlig under administrative normer som er 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ og 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for henholdsvis arsen og seksverdig krom. For treverdig krom er administrativ norm 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. I CCA-holdig trestøv vil krom hovedsakelig foreligge i treverdig form.

Det genereres lite aerosoler på impregneringsverk. Det er imidlertid en mulighet for utslipp av CCA-holdig aerosol ved åpning av sylinder etter impregnering. I denne aerosolen vil krom være i seksverdig form. Måling i aerosolen (dampen) har vist at arsen og krom kan overstige 1000 mg/m^3 . Utslipet er imidlertid kortvarig og skjer meget lokalt. Aerosoldannelsen ser ut til å variere betydelig. God utlufting av kjelen før åpning og god ventilasjon ved sylinderåpningen kan eliminere denne eksponeringskilden.

Det finnes ikke data på hudeksponering i impregneringsverk. Mulighet for kontakt med impregneringsvæske og ufiksert materiale er imidlertid til stede. Målinger av total-eksponering med biologiske eksponeringsindikatorer tyder på at arbeidere i CCA impregneringsverk har høyere eksponering

for arsen og seksverdig krom enn personer som ikke arbeider med CCA-materiale.

Det er vesentlig forskjell i toksisitet på CCA-væske (og damp) og CCA-holdig støv. Dette henger sammen med stoffenes løselighet og kjemiske form. CCA-impregneringsvæske er meget giftig. Inntak av 300-400 ml kan være dødelig. Den mest potente giften er femverdig arsen i lettløselig form (arsenat) men også seksverdig krom (dikromat). En studie av akutt toksisitet på rotter, tyder på at eksponering for krom, kobber og arsen i kombinasjon er mer toksisk enn eksponering for enkeltstoffene alene (159). I CCA-holdig trestøv foreligger krom, kobber og arsen i tungtløselige former bundet til trefibrene. Seksverdig krom er her omdannet til treverdig, som er lite giftig. CCA-holdig trestøv er likevel giftig overfor de fleste celler og organismer, siden både arsen, kobber og krom langsomt vil lekke ut.

Undersøkelser foretatt i USA har ikke kunnet påvise akutte eller kroniske forgiftninger knyttet til arbeid i CCA-impregneringsverk. Dette er også bekreftet i studier fra Skandinavia. Eksponeringsdata som foreligger fra impregneringsindustri tilsier imidlertid at effekter på hud og slimhinner samt allergiske reaksjoner kan forekomme, men omfanget er dårlig kartlagt. Relevante akutteffekter ved hudeksponering for CCA i væskeform er kromsår og hudirritasjon. Langtidseksponering medfører risiko for utvikling av allergisk kontaktseksem, men vortedannelse og forandringer i hudens pigmentering og tykkelse kan også forekomme. Innånding av støv og damp hvor CCA er i lettløselig form virker irriterende på slimhinner i nese og luftveier. Luftnivåer lavere enn 0.05 $\text{mg Cr(VI)}/\text{m}^3$ er

assosiert med skader i nesevev og 0.01 mg Cr(VI)/m³ kan gi sterke irritasjoner i nesen (160). Gjentatte eksponeringer kan føre til svinn av slimhinnen og det disponerer for blødninger og infeksjoner. Spontan neseblødning, irritasjon av luftveiene og tungpust er rapportert ved høye og gjentatte eksponeringer for støv dannet under bearbeiding (saging, boring etc.) av CCA-impregnert treverk. CCA-holdig støv som oppfanges av det mucociliære transportsystem i luftveiene vil kunne svelges og elimineres via mage-tarmkanalen. I det sure miljøet i magesekken vil stoffene løses ut. Ved eksponering over lengre tid kan det utvikles kronisk arsenforgiftning. Man vet lite om helseeffekter av respirabelt CCA-støv som blir liggende og omdannet eller nedbrutt i lungene. Støvet giftighet vil kunne gi forandringer i lungevevet. CCA-holdig trestøv kan utløse astma og allergiske reaksjoner hos disponerte individer. Det er grunn til å understreke viktigheten av gode hygieniske forhold og bruk av verneutstyr ved bearbeiding (saging, boring etc.) av CCA-impregnert treverk når dette arbeidet forekommer ofte eller pågår over lengere tid.

Sprut av impregneringsvæske virker irriterende på øyne og kan gi skade på hornhinnen. Gjentatte eksponeringer for CCA-holdig væske og støv vil kunne gi øyekatarr.

Brenning av CCA-impregnert treverk medfører frigjøring av vesentlige mengder arsen i røyken. I asken vil det kunne være betydelige mengder seksverdig krom og arsen i løselige former. Det er rapportert om kroniske forgiftninger ved regelmessig fying med CCA-impregnert treverk. Risiko for helseskade ved hudkontakt eller innånding av asken vil være lik den for CCA-væske og damp.

CCA-væske og damp inneholder arsen og seksverdig krom som begge er klassifisert som kreftfremkallende. Det er påvist økt ri-

siko for lungekreft ved innånding av både seksverdig krom og femverdig arsen. Økt hyppighet av hudkreft er observert hos personer med høy totaleksponering for arsen. Krefttrisikoen for begge disse stoffene er doserelatert. Når begge forekommer samtidig kan det medføre additive eller potensiende effekter. Vi kjenner ikke dose-effekt sammenhengen nok til å si noe om kreftisiko ved en gitt eksponering. I flere epidemiologiske undersøkelser hvor det er funnet forhøyet lungekreftisiko, har typiske eksponeringer for krom og arsen ligget minst 10 - 100 ganger over hva som er vanlig i CCA-impregneringsverk. Det skal bemerkes at noen undersøkelser har påvist CCA-nivåer i aerosolen ved åpning av kjele som klart ligger innenfor risikoområdet. Selvom disse eksponeringene er kortvarige bør det gjøres tiltak for å eliminere denne risikoen. Det er ikke rapportert om økt hyppighet av kreft hos arbeidere i CCA-impregneringsverk.

CCA-holdig trestøv kan virke kreftfremkallende på grunn av innholdet av tungtløselig arsen. Erfaring fra andre kreftfremkallende metaller tilsier at tungtløselige former er mer potente enn lettløselige når det gjelder kreftfremkallende virkning. Også andre stoffer i selve treet er mistenkt å være kreftfremkallende. Personer som har arbeidet i industri hvor høye luftkonsentrasjoner av trestøv er vanlig, synes å ha økt risiko for nesekreft. Det virker sannsynlig at CCA-holdig trestøv er mer potente når det gjelder kreftfremkallende virkning enn bare trestøv. Hvorvidt dette innebærer økt risiko for nesekreft er imidlertid usikkert. Gode hygieniske forhold og bruk av verneutstyr er viktig ved bearbeiding (saging, boring etc.) av CCA-impregnert treverk når dette arbeidet forekommer ofte eller pågår over lengere tid.

assosiert med skader i nesevev og 0.01 mg Cr(VI)/m³ kan gi sterke irritasjoner i nesen (160). Gjentatte eksponeringer kan føre til svinn av slimhinnen og det disponerer for blødninger og infeksjoner. Spontan neseblødning, irritasjon av luftveiene og tungpust er rapportert ved høye og gjentatte eksponeringer for støv dannet under bearbeiding (saging, boring etc.) av CCA-impregnert treverk. CCA-holdig støv som oppfanges av det mucociliære transportsystem i luftveiene vil kunne svelges og elimineres via mage-tarmkanalen. I det sure miljøet i magesekken vil stoffene løses ut. Ved eksponering over lengre tid kan det utvikles kronisk arsenforgiftning. Man vet lite om helseeffekter av respirabelt CCA-støv som blir liggende og omdannet eller nedbrutt i lungene. Støvet giftighet vil kunne gi forandringer i lungevevet. CCA-holdig trestøv kan utløse astma og allergiske reaksjoner hos disponerte individer. Det er grunn til å understreke viktigheten av gode hygieniske forhold og bruk av verneutstyr ved bearbeiding (saging, boring etc.) av CCA-impregnert treverk når dette arbeidet forekommer ofte eller pågår over lengere tid.

Sprut av impregneringsvæske virker irriterende på øyne og kan gi skade på hornhinnen. Gjentatte eksponeringer for CCA-holdig væske og støv vil kunne gi øyekatarr.

Brenning av CCA-impregnert treverk medfører frigjøring av vesentlige mengder arsen i røyken. I asken vil det kunne være betydelige mengder seksverdig krom og arsen i løselige former. Det er rapportert om kroniske forgiftninger ved regelmessig fying med CCA-impregnert treverk. Risiko for helseskade ved hudkontakt eller innånding av asken vil være lik den for CCA-væske og damp.

CCA-væske og damp inneholder arsen og seksverdig krom som begge er klassifisert som kreftfremkallende. Det er påvist økt ri-

siko for lungekreft ved innånding av både seksverdig krom og femverdig arsen. Økt hyppighet av hudkreft er observert hos personer med høy totaleksponering for arsen. Krefttrisikoen for begge disse stoffene er doserelatert. Når begge forekommer samtidig kan det medføre additive eller potensierte effekter. Vi kjenner ikke dose-effekt sammenhengen nok til å si noe om kreftisiko ved en gitt eksponering. I flere epidemiologiske undersøkelser hvor det er funnet forhøyet lungekreftisiko, har typiske eksponeringer for krom og arsen ligget minst 10 - 100 ganger over hva som er vanlig i CCA-impregneringsverk. Det skal bemerkes at noen undersøkelser har påvist CCA-nivåer i aerosolen ved åpning av kjele som klart ligger innenfor risikoområdet. Selvom disse eksponeringene er kortvarige bør det gjøres tiltak for å eliminere denne risikoen. Det er ikke rapportert om økt hyppighet av kreft hos arbeidere i CCA-impregneringsverk.

CCA-holdig trestøv kan virke kreftfremkallende på grunn av innholdet av tungtløselig arsen. Erfaring fra andre kreftfremkallende metaller tilsier at tungtløselige former er mer potente enn lettløselige når det gjelder kreftfremkallende virkning. Også andre stoffer i selve treet er mistenkt å være kreftfremkallende. Personer som har arbeidet i industri hvor høye luftkonsentrasjoner av trestøv er vanlig, synes å ha økt risiko for nesekreft. Det virker sannsynlig at CCA-holdig trestøv er mer potente når det gjelder kreftfremkallende virkning enn bare trestøv. Hvorvidt dette innebærer økt risiko for nesekreft er imidlertid usikkert. Gode hygieniske forhold og bruk av verneutstyr er viktig ved bearbeiding (saging, boring etc.) av CCA-impregnert treverk når dette arbeidet forekommer ofte eller pågår over lengre tid.

9. Referanseliste

1. Evans FG. The International Research Group on Wood Preservation. Doc. no: IRG/WP/3122, 1978.
2. Nurmi AJ. The International Research Group on Wood Preservation. Doc. no: IRG/WP/3627, 1990.
3. Cockcroft R, Laidlaw RA. The International Research Group on Wood Preservation. Doc. no: IRG/WP/3113, 1978.
4. Murphy RJ, Dickinson DJ. The International Research on Wood Preservation. Doc. no: IRG/WP/3600, s. 181, 1990.
5. Rosén G, Rudling J. Arbetarskyddsstyrelsen, Undersøkningsrapport no. 13, 1980.
6. Stalker IN, Cornwell PB. B W P A Annual Convention, 1975.
7. NIOSH Technical Report. Publication no. 83-106, 1983.
8. Ringerike Mobile Bedriftshelsetjeneste, Utredning for Norske Skogindustrier A/S, 1989.
9. Coggins CR, Hiscocks P. The International Research Group on Wood Preservation. Doc. no: IRG/WP/386, 1978.
10. Industrial Health Foundation, Chromate Symposium -80, 1980.
11. Arbejdstilsynet. AT-rapport no. 6, 1989.12.
12. Svenson A, Rondahl L. IVL rapport T85/0112, 1986.
13. Takahshi W, Pfenninger K, Wong L. Arch. Environ. Health 38: 209, 1983.
14. Verschoor MA, Bragt PC, Herber RFM, Zielhuis RL, Zwennis WCM. Int. Arch. Occup. Environ. Health 60: 67, 1988.
15. Wahlberg JE, Skog E. Arch. Dermatol. 92: 315, 1965.
16. Schwarz E, Spier HE. Arch. Klin. Exp. Dermatol. 210: 202, 1960.
17. Samirz MH, Katz S. Arch. Dermatol. 88: 184, 1963.
18. Mali JWH, Kooten WJ, Spruit D, van Neer FCJ. Acta Dermatol. Vener. 44: 44, 1964.
19. De Flora S, Wetterhahn KE. Life Chem. Rep. 7: 169, 1989.
20. Bragt PC, van Dura EA. Ann. Occup. Hyg. 27: 315, 1983.
21. Wiegand HJ, Ottenwälder H, Bolt HM. Toxicol. Environ. Chem. 14: 263, 1987.
22. Foa V, Riboldi L, Patroni M, Zocchetti C, Sbrana C, Mutti A. Sci. Total Environ. 71: 389, 1988.
23. Aitio A, Jarvisalo J, Kiilunen M, Kalliomaki PL, Kalliomaki K. Biological monitoring of toxic metals, Eds. TW Clarkson, L Friberg, GF Nordberg, PR Sager, pp 369-382. Plenum 1988.
24. Baetjer AM, Damron C, Budacz V. AMA Arch. Ind. Health 20: 54, 1959.
25. Yamaguchi S, Shimojo N, Sano K, Hirota Y, Kano K. The Institute of Community Medicine, The University of Tsukuba, Japan.
26. Weber HJ. Toxicol. Environ. Health 11: 749, 1983.
27. Teraoka H. Arch. Environ. Health 36: 155, 1981.
28. Mertz W. Physiol. Rev 49: 163, 1969.
29. Welinder H, Littorin M, Gullberg B, Skjerfving S. Scand. J. Work Environ. Health 9: 397, 1983.
30. Tossavainen A, Nurminen M, Mutanen P, Tola S. Br. J. Ind. Med. 37: 285, 1980.
31. Mappes R. Environ. Res. 40: 267, 1977.
32. Pershagen G, Lind B, Bjørklund NE. Environ. Res. 29: 425, 1982.
33. Rosner MH, Carter DE. Fund. Appl. Toxicol. 9: 730, 1987.
34. Brune D, Nordberg G, Wester PO. Sci. Total Environ. 16: 13, 1980.
35. WHO. Arsenic - Environmental Health Criteria 18, pp 174, World Health Organization Genova 1981.
36. Crecelius EA. Environ. Health Persp. 19: 147, 1977.
37. Charbonneau SM, Hollins JG, Tam GKH, Bryce F, Ridgeway JM, Willes RF. Toxicol. Lett. 5: 175, 1980.
38. Vahter M. Environ. Res. 2: 446, 1981.
39. Vahter M, Marafante E. Toxicol. Lett. 37: 41, 1987.

40. Vahter M, Marafante E. *Chem. Biol. Interact.* 47: 29, 1983.
41. Squibb KS, Fowler BA. *Topics in Environmental Health*, vol 6, Elsevier 1983.
42. Vahter M, Marafante E. *Biological alkylation of heavy elements*, Eds. PJ Craig, F Glockling, pp 105-119, Royal Society of Chemistry 1988.
43. Vahter M. *Biological monitoring of toxic metals*, Eds. TW Clackson, L Friberg, Nordberg GF, PR Sager. Plenum 1988.
44. Vahter M, Marafante E, Dencker LE. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 13: 259, 1984.
45. Tam GHK, Charbonneau SM, Bryce F, Pomroy C, Sandi E. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50: 319, 1979.
46. Bucket JP, Lauwerys R, Roels H. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48: 71, 1981.
47. Bergqvist U, Sundbom M. *USIP Report* 78-05, 1980.
48. Robinson MF, McKenzie JM, Thomson CD, van Rij AL. *Br. J. Nutr.* 30: 195, 1973.
49. Summerlin WT, Walder AI, Moncrief JA. *J. Trauma* 7: 476, 1967.
50. Tauxe WM, Goldstein NP, Randall RV, Gross JB. *Am. J. Med.* 41: 375, 1966.
51. Hilding AC, Nasal filtration, Eds. E Perkins, DW Hill, pp 502-512. *Scientific foundation of Otoraryngology*, Year Book Medical Publishers 1977.
52. Maloof CC. *Am. Arch. Ind. Health* 11: 123, 1955.
53. Samitz MH, Epstein E. *Arch. Environ. Health* 5: 463, 1962.
54. Bang Pedersen N. *Biological and environmental aspects of chromium*, Ed. S Langård, Kap. 11, Elsevier 1982.
55. Rajka G. *Yrkessykdommer i huden*. Tiden Norsk Forlag 1978.
56. Polak L, Turk JL, Frey JR. *Progr. Allergy* 17: 145, 1973.
57. Peltonen L, Fräki J. *Contact Dermatitis* 9: 190, 1983.
58. Marzulli FN, Maibach HI. *Dermatotoxicol. Hemisphere* 1986.
59. Pedersen NB, Fregert S, Naversten Y, Rorsman H. *Acta Dermatol. Vener.* 50: 431, 1970.
60. Wass U, Wahlberg JE. *Contact Dermatitis* 24: 114, 1991.
61. Hamada T, Horiguchi S. *Jpn. J. Ind. Health* 18: 103, 1976.
62. Fierz U. *Dermatologica* 131: 41, 1965.
63. Hamamoto E. *Nihon Iji Shimpo* 1649: 3, 1955.
64. Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. *J. Natl. Cancer Inst.* 40: 453, 1968.
65. Holmqvist I. *Acta Dermatol. Vener.* 31, suppl. 26, 1-214, 1951.
66. Feinglass EJ. *New Engl. J. Med.* 288: 828, 1973.
67. Hill GC. *Pennsylvania Medical Journal* 67: 35, 1964.
68. Hamamoto E. *Nihon Iji Shimpo* 1649: 3, 1955.
69. *Byggnadsindustriens Forskningsrapporter och Uppsatser*, no.11, 1968.
70. Gidseg G. *JAMA* 253: 980, 1985.
71. Kleinfeld M, Rosso A. *Ind. Med. Surg.* 34: 242, 1965.
72. Royle H. *Environ. Res.* 10: 141, 1975.
73. Leineberg O. *Nord. Hyg. Tidskr.* 36: 45, 1955.
74. Lundgren KD. *Nord. Hyg. Tidskr.* 3: 66, 1954.
75. Lindberg E. *Arbetskyddsstyrelsen, undersökningsrapport no. 16*, 1986.
76. Peters HA, Croft WA, Woolson EA, Darcey B, Olson M. *Acta Pharmacol. Toxicol. Suppl.* 7, 39, 1986.
77. Lindroos L. *Tyoterveysslaitoksen Tukimuksia* 2, 105, 1983.
78. Lundgren KD. *Nord. Hyg. Tidskr.* 3: 66, 1954.
79. Galvin J, Oberg SG. *Environ. Res.* 33: 7, 1984.
80. Glaser U, Hochrainer D, Klöppel H, Kuhnen H. *Arch. Toxicol.* 57: 250, 1985.
81. Williams CD. *NC Med. J.* 30: 482, 1969.
82. Tandom SK. *Biological and environmental aspects of chromium*, Ed. S Langård, Kap. 9, Elsevier 1982.
83. Ellis EN, Brouhard BH, Lynch RE, Dawson EB, Tisdell R, Nicols MM, Ramirez FJ. *Toxicol. Clin. Toxicol.* 19: 249, 1982.
84. Schiff H, Weidmann P, Weiss M, Massry SG. *Miner. Electrolyte Metab.* 7: 28, 1982.
85. Langård S. *The fate of chromium after intravenous administration of Na₂CrO₄ and CrCl₃ to the rat*. *Doktorgradsavhandling* 1977.
86. Tandon SK, Saxena DK, Gaur JS, Chandra SV. *Environ. Res.* 15: 90, 1978.
87. Pascale LR, Waldstein SS, Engbring G, Dubin A, Szanto PB. *J. Am. Med. Assoc.* 149: 1385, 1952.
88. Axelson O, Dahlgren E, Jansson CD, Rehnlund SO. *Br. J. Ind. Med.* 35: 8, 1978.
89. Lee AM, Franmeni JF. *J. Natl. Cancer Inst.* 42: 1045, 1969.

90. Pimentel JC, Menezes AP. *Am. Rev. Respir. Dis.* 111: 189, 1975.
91. Pimentel JC, Menezes AP. *Gastroenterol.* 72: 275, 1977.
92. Koutras GA, Scheider AS, Haffori M, Valentine WN. *Br. J. Haematol.* 11: 360, 1965.
93. Schattler C, Kissling U. *Beitr. Gerichtl. Med.* 30: 382, 1973.
94. Aaseth J, Alexander J, Norseth T. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 50: 310, 1982.
95. Grobe JW. *Berufsdermatosen* 24: 78, 1976.
96. Chuttano HK, Gupta PS, Gulati S, Gupta DN. *Am. J. Med.* 39: 849, 1965.
97. Hopper SH, Adams HS. *Public Health Rep.* 73: 910, 1958.
98. Goodman L, Gilman A. *The Pharmacological basis of therapeutics.* McMillan 1955.
99. Hara I, Hashimoto K, Miyazaki K, Sunada K. *Saigai Igaku* 11: 84, 1968.
100. Heyman A, Pfeiffer JB, Willett RW, Taylor HM. *N. Engl. J. Med.* 254: 402, 1956.
101. Feldman RG, Niles CA, Kelly-Hayes M, Sax DS, Dixon WJ, Thompson DJ, Landau E. *Neurology* 29: 939, 1979.
102. Blom S, Lagerkvist B, Linderholm H. *Scand. J. Work Environ. Health* 11: 265, 1985.
103. Gate TF. *Environ. Res.* 29: 196, 1982.
104. Oshea KS, Kaufman MH. *Roux Arch. Develop. Biol.* 186: 297, 1979.
105. Lindgren A, Danielsson BRG, Dencher L, Vahter M. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 54: 311, 1984.
106. Nagymajtenyi L, Selypes A, Berencsi G. *J. Appl. Toxicol.* 5: 61, 1985.
107. Lugo G, Cassady G, Palmisano P. *Am. J. Dis. Child* 117: 328, 1969.
108. Nordstrøm S, Beckman L, Nordenson I. *Hereditas* 90: 291, 1979.
109. Nordstrøm S, Beckman L, Nordenson I. *Hereditas* 90: 297, 1979.
110. De Flora S, Bagnasco M, Serra D, Zancchi P. *Mutat. Res.* 238: 99, 1990.
111. Bigaliev AB, Turebaev MN, Bigalieva RK, Elemesova MS. *Genetika* 13: 545, 1977.
112. Choi YJ, Kim YW, Cha CW. *Korea Univ. med.* 24: 249, 1987.
113. Sarto F, Cominato I, Bianchi V, Levis AG. *Carcinogenesis*, 3: 1011, 1982.
114. Stella M, Montaldi A, Rossi R, Rossi G, Levis AG. *Mutat. Res.* 101: 151, 1982.
115. Löfroth G, Ames BN. *Mutat. Res.* 53: 65, 1978.
116. Andersen KJ, Leighty EG, Takahashi MT. *J. Agr. Food Chem* 20: 649, 1972.
117. Nishioka H. *Jpn. J. Genet.* 49: 315, 1974.
118. Nishioka H. *Mutat. Res.* 31: 185, 1975.
119. Nishioka H, Takagi K. *Jpn. J. Genet.* 50: 485, 1974.
120. Lee TC, Oshimura M, Barrett JC. *Carcinogenesis* 6: 1421, 1985.
121. Zanzoni F, Jung EG. *Arch Dermatol. Res.* 267: 91, 1980.
122. Larramendy MLK, Popescu NC, Di Paolo JA. *Environ. Mutagen.* 3: 597, 1981.
123. Nakammo K, Sayato Y. *Mutat. Res.* 88: 73, 1981.
124. Crossen PE. *Mutat. Res.* 119: 415, 1983.
125. Nordenson I, Beckman G, Beckman L, Nordstrøm S. *Hereditas* 96: 175, 1982.
126. Nordenson I, Beckman L. *Hereditas* 96: 175, 1982.
127. Burgdorf W, Kurvink K, Cervenka J. *Human Genet.* 36: 69, 1977.
128. Rossman TG. *Mutat. Res.* 91: 207, 1981.
129. Lee TC, Huang RY, Jan KY. *Mutat. Res.* 148: 83, 1985.
130. Rossman TG, Stone D, Molina M, Troll W. *Environ. Mut.* 3: 597, 1981.
131. Casto BC, Meyers J, Di Paolo JA. *Cancer Res.* 39: 193, 1979.
132. Lee TC, Tanaka N, Lamb PW, Gilmer TM, Barrett JC. *Science* 241: 79, 1988.
133. Yamanaka K, Hoshino M, Okamoto M, Sawamura R, Hasegawa A, Okada S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 168: 58, 1990.
134. Minchenkova LE, Ivanov VI. *Biopolymers* 5: 615, 1967.
135. International Agency for Research on Cancer. *Monographs*, vol. 49, 1990.
136. Borges KM, Boswell JS, Liebross RH, Wetterhahn KE. *Carcinogenesis* 12: 551, 1991.
137. Sugiyama M, Tsuzuki K, Ogura R. *J. Biol. Chem.* 266: 3383, 1991.
138. Kortenkamp A, O'Brien P, Beyersmann D. *Carcinogenesis* 12: 1143, 1991.
139. Langård S. *Am. J. Ind. Medicine* 17: 189, 1990.
140. Hayes RB. *Biological and environmental aspects of chromium*, Ed. S. Langård. Kap. 10, Elsevier 1982.
141. Sjögren B, Gustavsson A, Hedström L. *Scand. J. Work. Environ. Health* 13: 247, 1987.
142. International Agency for Research on Cancer. *Monographs*, vol. 23, 1980.
143. Pershagen G, Nordberg G, Bjørklund NE. *Environ. Res.* 34: 227, 1984.

144. Tokudome S, Kuratsuno MA. *Int. J. Cancer* 17: 310, 1976.
145. Järup L, Pershagen G, Wall S. *Am. J. Ind. Med.* 15: 31, 1989.
146. Enterline PE, Henderson VL, Marsh GM. *Am. J. Epidemiol.* 125: 929, 1987.
147. Lee-Feldstein A. *J. Occup. Med.* 28: 296, 1986.
148. Hill AB, Fanning FL. *Br. J. Ind. Med.* 5: 1, 1948.
149. Ott NG, Holder BB, Gordon HL. *Arch. Environ. Health* 29: 250, 1974.
150. Pinto SS, Bennett BM. *Arch. Environ. Health* 7: 583, 1963.
151. Pinto SS, Henderson V, Enterline PE. *Arch. Environ. Health* 33: 325, 1978.
152. Lee AM, Fraumeni JF. *J. Natl. Cancer Inst.* 42: 1045, 1969.
153. Kuratsune M, Tokudome S, Shirakusa T, Yoshida M, Tokumitsu Y, Hayano T, Seita M. *Int. Cancer* 13: 552, 1974.
154. International Agency for Research on Cancer. *Monographs*, vol. 25, 1981.
155. Mohtashamipur E, Norpoth K, Hallerberg B. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 58: 227, 1986.
156. Mohtashamipur E, Norpoth K, Ernst H, Mohr U. *Carcinogenesis* 10: 483, 1989.
157. Holmstrøm M, Wilhelmsson B, Hellquist H. *Acta Otolaryngol.* 108: 274, 1989.
158. Gilbert FI, Minn CE, Duncan RC, Wilkinson J. *Arch. Environ. Cont. Toxicol.* 19: 603, 1990.
159. Mason RW, Edwards IR. *Comp. Biochem. Physiol.* 93: 121, 1989.
160. National Research Council of Canada, *Effects of chromium in the Canadian environment*, NRCC, Ottawa, 1976.