

Tittel: KREOSOT OG HELSEFARE**Forfatter(e):** David Ryberg og Åge Haugen**Prosjektansvarlig:****Prosjektmedarbeidere:****Utgiver (seksjon):** Toksikologisk seksjon**Dato:**
April 1989**Antall sider:****ISSN:** 0801-7794**Serie:**

HD987/89 FOU

Bakgrunn: Hensikten med denne rapporten er å gjennomgå tilgjengelig litteratur vedrørende kreosot (brukt som impregnering), med henblikk på 1) å belyse eksponeringsforhold og helsemessige konsekvenser ved arbeid med kreosotmaterial og 2) vurdere spesielt kreftrisikoen. Oppdraget er et fellesprosjekt mellom Teledirektoratet, Impregneringsverkene, Entreprenører (linjebyggere, Norsk-Elektriker og Kraftstasjonsforbund (NEKF), Norges Statsbaner (NSB) og Norges Energiverkforbund.

Kreosot anvendes ved impregnering av master, stolper, sviller og påler. I Norge er 3 impregneringsverk i drift med tilsammen ca 165 ansatte. Impregneringsverkene produserer tilsammen ca. 25.000 m³ trevirke pr. år. All kreosot importeres fra utlandet og det benyttes ca. 90 kg kreosot pr. m³. Slikt trevirke brukes idag til bygging av kraftlinjer, men noe går til gjerdestolper og byggekonsruksjoner i vann og jernbanesviller.

Forbruket av jernbanesviller er oppgitt til ca. 22.000 i 1987, men her skjer det en gradvis overgang til betongsviller. Forbruket av telefonstolper i 1988 var ca. 6.500. Her til lands kan anslagsvis 6.000 arbeidere være i kontakt med kreosotimpregnert trevirke.

I denne rapporten vil vi ikke behandle ytre miljøeffekter.

Stikkord: Eksponering
Toksisitet
Kreft
Kreosot
Tre impregnering

Key words: Exposure
Toxicity
Cancer
Creosote
Wood preserving

INNHALDSFORTEGNELSE

		<u>SIDE</u>
I	SAMMENDRAG	1
II	VURDERING AV HELSERISIKO	3
III	KJEMISKE OG FYSISKE DATA	4
IV	EKSPONERING Impregneringsmetode Eksponeringsrisiko Måling av eksponering Biologiske eksponeringsindikatorer Yrkeshygieniske grenseverdier	7
V	TOKSIKOKINETIKK Opptak og distribusjon Biotransformasjon Utskillelse	14
VI	ORGANEFFEKTER Hud Øyne Lunge Blod og benmarg Sentralnerve-system Andre organer	16
VII	ALLERGI	18
VIII	KREFTFREMKALLENDE EFFEKT Mutasjoner - korttidsforsøk Forsøksdyr Observasjoner hos mennesker	18
IX	FORSKNINGSBEHOV	23
X	REFERANSELISTE	24
XI	ORDFORKLARING	31

I SAMMENDRAG

Kreosot er et destillasjonsprodukt fra steinkulltjære og består av flere hundre forskjellige forbindelser. Det gjenstår ennå å identifisere og kvantitere mange av disse. Sammensetningen av kreosot varierer i forskjellige produksjoner, men hovedkomponentene (ca. 20 forbindelser) er som regel de samme. Polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH*) utgjør den største stoffgruppen. Innholdet ligger anslagsvis på 20-50%.

Eksponering for kreosot kan skje ved direkte hudkontakt eller ved innånding av kreosotdamp, aerosol* eller kreosotholdig støv. Kreosotdamp består hovedsakelig av de mest flyktige forbindelsene i kreosot som naftalener, inden og fenoler. Disse stoffene utgjør som regel hoveddelen av de inhalerte stoffene. De ikke-flyktige forbindelsene som f. eks. store PAH molekyler, vil foreligge i aerosolform. Dannelse og sammensetning av aerosolfasen vil avhenge av temperaturen på kreosotmaterialet. Generelt kan man si at ved temperaturer under 50 °C vil det være lave luftkonsentrasjoner av de PAH stoffene som kan virke kreftfremkallende. I impregneringsverk får man de høyeste PAH-konsentrasjonene nær kjeleåpningen når kjelen tømmes og ved arbeid inne i kjelen. Ved slike operasjoner kan PAH-konsentrasjonen overstige 40 µg/m³ (tilsvarer administrativ norm*). Det er også mulig at arbeid på lagerområder for nyimpregnert materiale kan medføre en relativt betydelig PAH-eksponering, spesielt i perioder med sterk soloppvarming. Det er imidlertid ikke funnet måledata fra denne type arbeid. Bearbeiding av kreosotimpregnert materiale som boring og saging, fører ofte til lokal oppvarming og derav økt frigjøring av bl.a. PAH til luften. Det samme gjelder sveising nær kreosotmateriale. Det skal også nevnes at flere av de nevnte arbeidsoperasjonene ofte kan være av kort varighet, slik at den totale eksponeringsdosen nødvendigvis ikke er tilsvarende forhøyet. Når det gjelder hudeksponering mangler man helt måledata. Det finnes ingen etablerte metoder til å foreta slike registreringer. Biologiske eksponeringsindikatorer kan muligens brukes for å registrere den totale eksponeringen for kreosotforbindelser, men man mangler fortsatt erfaring med påliteligheten av disse.

* Ordforklaringer s. 31

De mest vanlig plagene forbundet med kreosoteksponering er hudeksem og forsterket solforbrenningsreaksjon (fototoksisk eksem*). Irritasjoner i øyne og slimhinner samt hodepine, svimmelhet og uvelhet kan forekomme. Innholdet av fenoler, naftalener og en del andre flyktige komponenter i kreosot er antatt å være av betydning for de sistnevnte plagene. Eksperimentelle forsøk på mennesker har vist at intensiteten i den fototoksiske reaksjonen avhenger av eksponert dose og tjæreproduktets sammensetning.

En felles egenskap for de fleste kreftfremkallende stoffene er at de kan fremkalle kjemiske forandringer i arvestoffet (mutasjon*). Denne sammenhengen mellom kjemiske stoffers kreftfremkallende evne og deres evne til å gi mutasjoner gjør det mulig, med relativt enkle og hurtige metoder, å identifisere mange av de stoffene som kan være kreftfremkallende. I bakterier og celler fra dyr og mennesker er disse istand til å fremkalle endringer i cellenes arvestoff. Kreosot har vist mutagen effekt i bakterietester, og har ved hudpensling av forsøksdyr indusert både godartede og ondartede svulster. Statens forurensningstilsyns faggruppe for identifisering og klassifisering av kreftfremkallende stoffer (FIKKS) har klassifisert kreosot som et stoff med kreftfremkallende effekt. Det er rimelig å anta at kreosot vil bli plassert på den norske listen over kreftfremkallende stoffer. International Agency for Research on Cancer (IARC) har gjennomgått en rekke PAH-forbindelser og har vurdert holdepunktene for at de er kreftfremkallende. IARC konkluderer med at det er tilstrekkelig bevis for at kreosot virker kreftfremkallende på forsøksdyr. Det er imidlertid "begrenset bevis" (se tabell 7) for kreftfremkallende effekt hos mennesker. I et dyreforsøk har tjæreløsning bare vist svak kreftfremkallende effekt sammenliknet med en del rene PAH-forbindelser. Nye undersøkelser tyder også på at komplekse blandinger av stoffer fra f.eks. kull, kan virke hemmende på svulstdannelse indusert av visse kjente kreftfremkallende forbindelser.

En rekke kjent kreftfremkallende stoffer binder seg til arvestoffet. Det er vist en positiv sammenheng mellom binding av visse PAH-forbindelser til arvestoffet og deres kreftfremkallende effekt. Nyere forskningsresultater har vist at forbindelser i kreosot binder seg til (skader) arvestoffet. Dette er vist i dyreforsøk og i hud fra mennesker. Hvor i arvestoffet skaden skjer er av betydning, slik at en påvisning av slike endringer ikke i seg selv er et bevis på kreftfremkallende egenskaper.

En epidemiologisk undersøkelse har vist øket risiko for hudkreft hos kreosoteksponerte arbeidere. Studiene er imidlertid for små til at det kan konkluderes med noe m.h.p. kreftrisiko. Hudkreft er imidlertid rapportert i enkelt-rapporter.

II VURDERING AV HELSERISIKO

Kreosotvæske og damp virker irriterende på hud og slimhinner. Hudkontakt med kreosot kan gi lokal hudrødme, brennende eller kløende følelse i huden, blæredannelse eller sårdannelse. Forsterket solforbrenningsreaksjon er vanlig. Betennelse og arr i øyets hornhinne og øyekatarr er også påvist. Det er dessuten beskrevet plager som hodepine, svimmelhet, uvelhet og økt spyttsekresjon.

Kreosot har gitt både godartede og ondartede svulster i forsøk med mus. Kreosot har induisert endringer i arvestoffet i bakterietester og det er påvist økt arvestoffskader i musehud og celler fra menneskehud etter eksponering for kreosot. Kreosot inneholder dessuten flere kjente mutagene og kreftfremkallende stoffer. Det er beskrevet tilfeller av hudkreft (og noen andre kreftformer) som er satt i sammenheng med eksponering for kreosot. Slike rapporter er imidlertid få, tatt i betraktning at kreosot har vært i bruk i over hundre år. De foreliggende epidemiologiske* undersøkelsene er derfor et noe spinkelt grunnlag for å trekke en sikker slutning med hensyn til kreftrisiko for mennesker.

Kreosot er en kompleks blanding av flere hundre kjemiske forbindelser. Mange av forbindelsene er ikke karakteriserte. I tillegg til kjente kreftfremkallende stoffer finner man også forbindelser som både kan fremme og hemme kreftutvikling. Det er derfor vanskelig å vurdere kreosotens kreftfremkallende evne ut i fra kunnskap om enkeltstoffer.

Eksponering for PAH under arbeid med kreosotmateriale vil kunne påvirkes av flere faktorer som ventilasjonsforhold, temperaturer i materiale, varighet av arbeidet, hvilke mengder som håndteres, hvor fersk impregneringen er etc. Et eksakt mål på eksponert dose kan man derfor bare få dersom det gjøres måling av hudeksponering og inhalasjonseksponering under hver enkelt arbeidsprosess. Dette lar seg ikke gjøre i praksis. Dessuten finnes det ingen etablerte metoder til å måle hudeksponering. Målinger foretatt utendørs under arbeid med impregnerte jernbanesviller i Finland viser lave PAH-

verdier i luft. Det finske materiale viser også lave PAH-eksponeringer for arbeid i impregneringsverk unntatt arbeid knyttet til åpning og rensing av kjelen. Økt PAH-konsentrasjoner i luft er målt under forhold hvor kreosoten oppvarmes.

Ved vurdering av eksponeringsnivå må man også ta hensyn til forekomst av de mindre alvorlige plagene. Disse er ofte forbundet med eksponering for de mer flyktige komponentene i kreosot.

Relevante eksperimentelle arbeider viser at kreosot er kreftfremkallende i dyreforsøk. Det finnes ikke data som med samme sikkerhet fastslår at kreosot er kreftfremkallende hos mennesker. Likevel er det grunn til å handtere kreosot som et kreftfremkallende produkt.

Under arbeid med kreosot bør hudkontakt i størst mulig grad unngås ved å benytte egnede verneutstyr og arbeidsprosesser. Arbeidstøy må kunne vaskes ofte. Det er videre nødvendig med hyppig rengjøring av utstyr og lokaler. Tilstrekkelig ventilasjon bør sikres, spesielt der hvor det skjer en oppvarming av kreosotmateriale. I visse tilfeller, slik som arbeid inne i trykkjelen, bør det benyttes egnet åndedrettsvern som beskytter både mot damp og partikulært materiale. Bygging av utendørs installasjoner med kreosotimpregnert trevirke samt inspeksjon og vedlikehold av slike anlegg medfører vanligvis lav inhalasjonseksponering for PAH. Denne type arbeid skulle medføre liten kreftrisiko dersom det gjennomføres vernetiltak for å unngå direkte hudkontakt med kreosot. Det er imidlertid viktig å vurdere forhold som kan øke eksponeringen for kreosot som f.eks. handtering av større mengder "våte" stolper og dersom det benyttes arbeidsprosesser som kan gi forstøvning av kreosot-væske (etterimpregnering).

III KJEMISKE OG FYSISKE DATA

Kreosot framstilles ved destillasjon av steinkulltjære. Vanligvis anvendes en blanding av fraksjoner med kokepunkt i område 200-400 °C. Steinkulltjære er et biprodukt ved produksjon av koks og gass fra kull. Det finnes to hovedtyper; høytemperatur og lavtemperatur tjære. Høytemperatur tjære fremstilles ved tørrdestillasjon av kull under inert atmosfære ved 900-1300 °C. Under slike forhold dannes en rekke termotabile aromatiske hydrokarboner med to eller flere ringstrukturer. Det meste av kreosoten som produseres for impregnering kommer fra denne type tjære. Dersom forkoksningstemperaturen ligger lavere (500-700 °C) vil steinkull-

tjæren få en vesentlig annen sammensetning med lavere innhold av aromater og høyere nivå av fenoler, parafiner og olefiner (lavtemperatur tjære).

Kreosot blir av praktiske grunner spesifisert etter fysikalske egenskaper slik som tetthet, vanninnhold, destillasjonsintervaller etc. I tabell 1 er det gitt slike spesifikasjoner fra West European Institute for Wood Impregnation (W.E.I.).

Tabell 1. Teknisk spesifikasjon av kreosot for WEI

Egenskap	Type A	Type B
Tetthet 20/4 ⁰ C, (g/cm ³)	1,04-1,15	1,02-1,15
Vanninnhold (vol.%)	< 1	< 1
Krystalliseringstemp., (°C)	<23	<23
Sure forbindelser *, (vol.%)	< 3	< 3
Uløselig i toluen	spor	spor
Destillasjonsfraksjoner, vol.% opp til 235 ⁰ C	<10	<20
opp til 300 ⁰ C	20-40	40-60
opp til 355 ⁰ C	55-75	70-90

* Sure forbindelser utgjøres hovedsakelig av fenoler.

Kreosot er en svært komplisert blanding av kjemiske forbindelser. Det kan også være betydelig variasjon i sammensetning mellom forskjellige produkter. Over 100 forskjellige forbindelser er identifiserte, men det er antatt at det totale antallet ligger langt over dette. De fleste forbindelsene forekommer bare i spormengder. Bare ca. 20 forbindelser finnes i mengder som overstiger 1%. Disse utgjør omtrent 90% av bestanddelene i kreosoten (tabell 2). De fleste stoffene tilhører gruppen polyaromatiske hydrokarboner (PAH), fenoler og heterosykliske hydrokarboner. Det er også i disse stoffgruppene man finner de toksikologisk mest interessante forbindelsene i kreosot.

Tabell 2. De viktigste komponentene i europeisk kreosot (1).

Forbindelse	% vekt/vekt		
	A	B	C
Acenaften	5,0	4,5	7,5
Alkylantracener (C ₁)	0,02	0,03	0,08
Alkylbifenyler (C ₁)	2,4	2,6	2,8
Alkyldibenzofuraner (C ₁)	1,8	2,2	2,0
Alkylfenantrener (C ₁ -C ₂)	2,3	1,5	1,5
Alkylfenoler (C ₁ -C ₂)	6,9	6,5	2,6
Alkylfluorener (C ₁)	0,3	0,6	0,4
Alkylnaftalener (C ₁ -C ₄)	6,7	8,1	4,7
Antracen	2,1	1,1	2,1
Benz(a)antracen	0,5	0,2	0,7
Benzfluorener	0,8	0,4	0,9
Benzfluorantener	0,2	0,08	0,4
Benz(g,h,i)perylen	0,03	0,02	0,06
Benz(a)pyren	0,07	0,03	0,2
Benz(h)tiofen	0,8	1,0	3,1
Bifenyl	2,3	3,4	3,2
Karbazol	0,7	0,3	0,9
Krysen	0,14	0,12	0,17
Dibenz(a,h)antracen	0,02	0,01	0,04
Dibenzfuran	3,8	4,3	4,9
Fluoranten	2,8	2,2	3,1
Fluoren	4,6	5,3	5,8
Inden	2,0	0,9	1,6
1-Metylnaftalen	4,1	7,0	3,6
2-Metylnaftalen	6,4	11,3	6,2
Naftalen	16,4	13,0	15,0
Fenantren	5,7	5,7	6,0
Pyren	2,0	1,1	2,8
Kinolin	1,1	1,0	1,8
Totalt (%)	83	85	84

A = tysk kreosot

B = polsk kreosot

C = russisk kreosot

IV EKSPONERING

Impregneringsmetode

Den mest brukte impregneringsmetoden er den såkalte Rüpingprosessen. Prosessen går i hovedtrekk ut på at treverket lastes inn i et lukket kammer, hvor det bades under trykk i varm kreosot (100-120 °C). Etter noen timer pumpes overskudd av kreosot ut og kjelen settes på undertrykk. Etter avsluttet behandling blir kjelen åpnet og nyimpregnert trevirke bragt ut for lagring. I denne operasjonen vil noe kreosotdamp slippe ut og kondenseres på flater nær kjeleåpningen. Når kjelen settes på undertrykk, kan også betydelige mengder kreosotdamp unnsnippe til omgivelsene, dersom denne ikke tas hånd om på annen måte.

Eksponeringsrisiko

Arbeid som kan medføre eksponeringsrisiko:

1. Overføring av kreosot fra transporttank til lagringstank
2. Påfylling og tømning av kjele med trevirke
3. Rensing og rydding av kjelesystem
4. Vedlikehold og reparasjon av kjele og transportsystem
5. Handtering av nyimpregnert trevirke
6. Installasjon av impregnert trevirke samt inspeksjon og vedlikehold av slike installasjoner

De mest kritiske operasjonene er ved åpning av trykkjelen etter avsluttet impregnering og ved eventuelt arbeid inne i kjelen.

Måling av eksponering

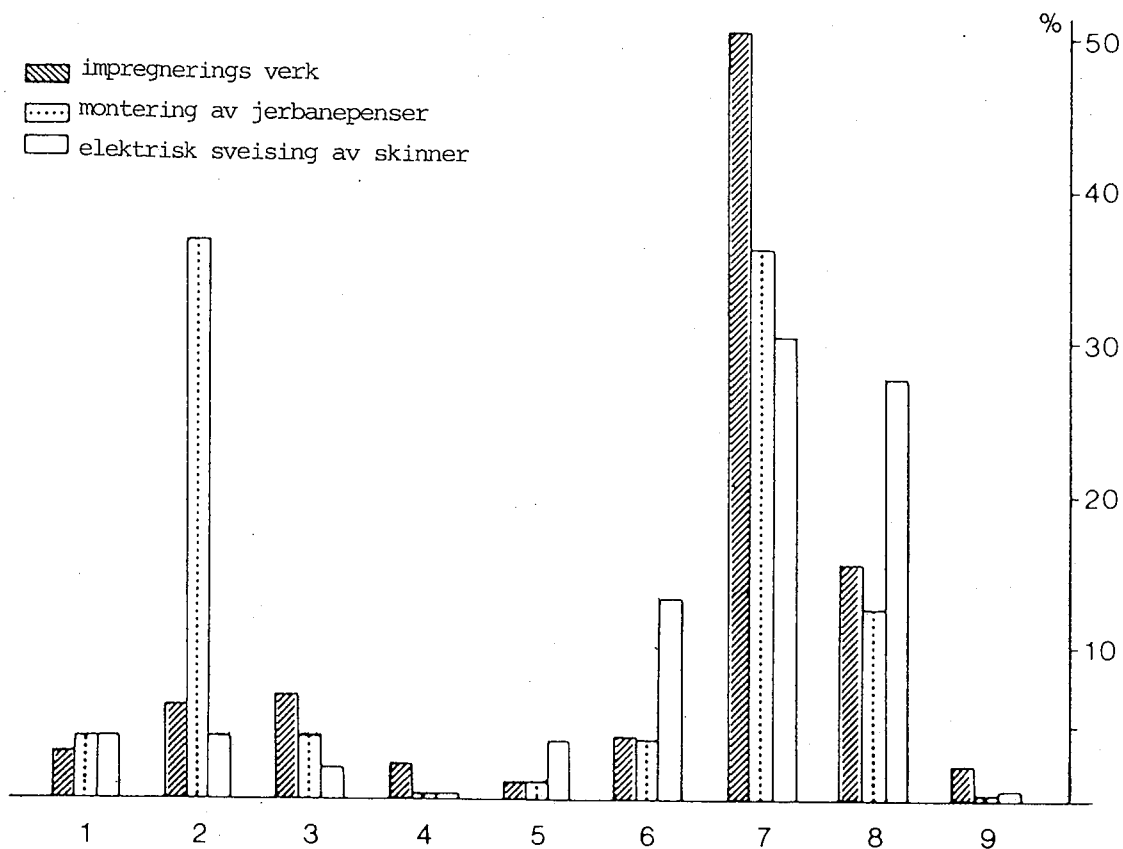
Eksponering kan skje ved direkte hudkontakt eller ved innånding av kreosotdamp, aerosol eller kreosotholdig støv (saging). De høyeste eksponeringsnivåene oppnås vanligvis ved inhalasjon. Hoveddelen av kreosot i luften foreligger i dampfase. Sammensetningen av denne vil være forskjellig fra kreosot, siden de mest flyktige forbindelsene vil oppkonsentreres i dampfasen. Hovedkomponenter i kreosotdamp under forskjellige arbeidsoperasjoner er vist i figur 1a.

Måling av partikulært polisykliske organisk materiale (PPOM) foregår ved oppsamling på filter og deretter ekstraksjon med benzen (eller sykloheksan)(3). Deretter beregnes vekten av ekstrahert materiale pr. m^3 luft. Med denne metoden får man et mål på kreosotholdig aerosol. Hovedkomponentene er angitt i figur 1b.

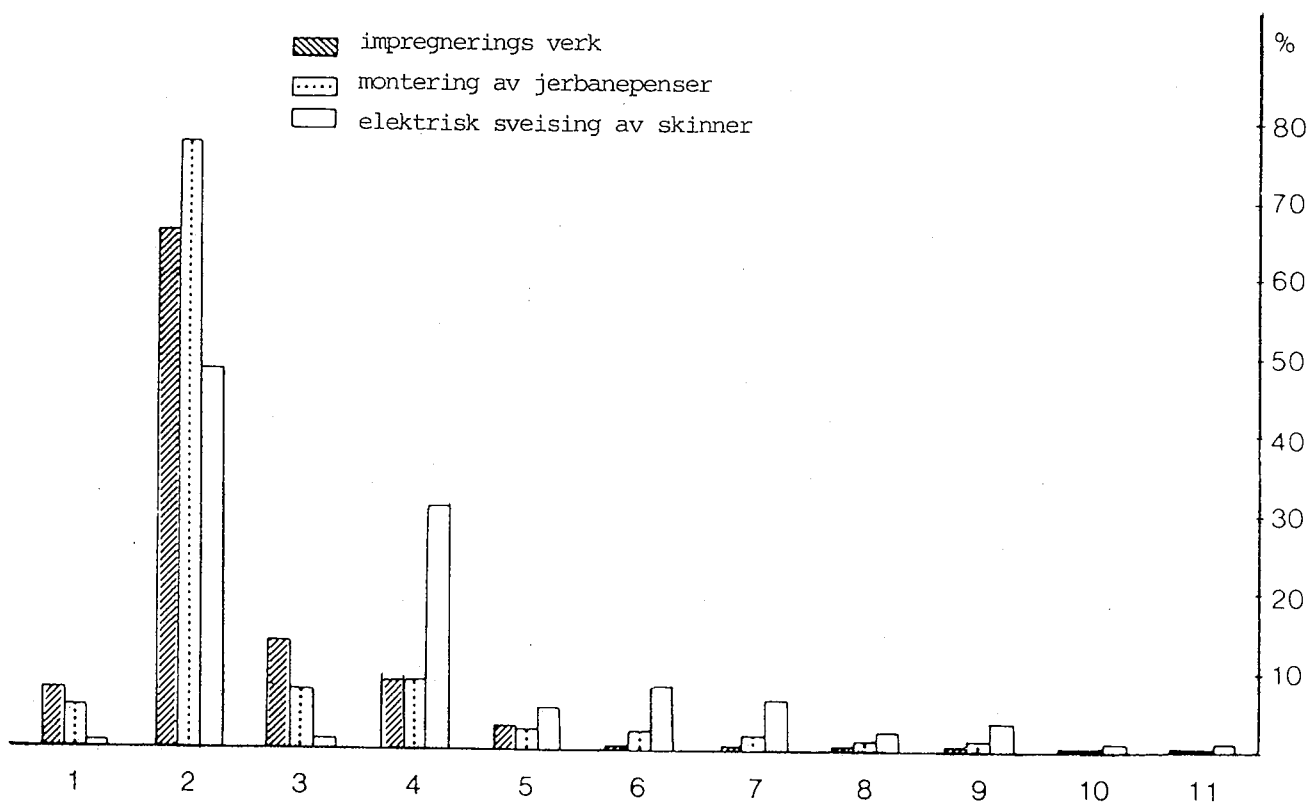
De flyktige komponentene absorberes vanligvis på porøse polymerer som Tenax GC eller XAD-2. Desorpsjonen skjer ved bruk av forskjellige løsemidler avhengig av type sorbent (4). Vekten av ekstrahert materiale beregnes som for PPOM. I de seinere årene er det blitt vanlig å analysere enkeltstoffer i ekstraktet med gasskromatografi eller væskechromatografi.

Tabell 3 viser luftkonsentrasjonen av kreosot på forskjellige steder i 2 finske impregneringsverk. I anlegg 2 er impregneringsprosessen i stor grad automatisert. Tabell 4 viser tilsvarende resultater under installasjon og bearbeiding av impregnert treverk.

Figur 1



Figur 1a. Profil av kreosotdamp. (1= fenol, 2= metylstyren, 3= inden, 4= benzotiofen, 5= bifenyl, 6= acenaften, 7= naftalen, 8= metylnaftalen, 9= fluoren)



Figur 1b. Profil av PAH. (1= fluoren, 2= fenantren, 3= antracen, 4= pyren, 5= benzofluoren, 6= krysen, 7= benzo(e)pyren, 8= benzo(k)fluorantren, 9= benzo(a)pyren, 10= dibenzo(ah)antracen, 11= benzo(ghi)perylene)

Tabell 3. Konsentrasjon av damp og polisykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) i to finske impregneringsverk.

Målested	N ^A	Gjennomsnitt damp kons. (mg/m ³)	PAH (µg/m ³) gjennomsnitt	
			B	C
Anlegg 1				
Formann	3	0,9	4,1	0,4
Prøveborer	1	2,4	11	1,0
Truckfører	3	3,0	11	1,7
Kjeleopera- tørassistent	4	9,1	22	2,0
Sjauarbeider	3	0,6	3,7	0,3
Kjeleoperatør	3	1,7	24	3,5
Gjennomsnitt	17	3,5	14	1,8
Kontrollrom	1	3,5	3	0,8
Åpning av kjele	1	37	106	8,1
Rensing av kjele	1	71	86	3,4
Anlegg 2				
Prøveborer	1	1,9	0,9	0,04
Kjeleoperatør	2	1,2	0,5	0,2
Sjauarbeider	1	0,5	0,2	0,04
Lastearbeider	1	1,0	3,7	0,4
Gjennomsnitt	5	1,3	1,4	0,2
Kontrollrom	2	0,8	0,1	0,06
Åpning av kjele	1	35	104	7,5

(Data er hentet fra referanse nr. 2)

A= antall prøver

B= 3-6 aromatiske ringer

C= 4-6 aromatiske ringer

Tabell 4. Konsentrasjon av damp og polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) under handtering av impregnert materiale.

Målested	N ^A	Gjennomsnitt damp kons. (mg/m ³)	PAH (µg/m ³) gjennomsnitt	
			B	C
Reparasjon av jernbane				
Person på tog	1	1	8,1	0,4
Person på skinnegang	1	0,1	2,8	0,3
Skifte av jern- baneskinner				
Sveiser	2	0,7	5,5	1,3
Montering av ele- menter	1	3,7	10	0,6
Nær sville	1	7,0	46	2,4
Elektrisk sveis av pens				
Havnearbeid	4	0,7	44	21
Stuer	9	1,0	0,8	0,04

(Data er hentet fra referanse nr. 2).

A= antall prøver
B= 3-6 aromatiske ringer
C= 4-6 aromatiske ringer

Det er ikke funnet tilsvarende måledata fra norske forhold. Vi anser imidlertid måledata fra finske impregneringsverk som relevante for tilsvarende norske anlegg. Det samme gjelder eksponeringsforhold ved arbeid med eller nær kreosotimpregnerte jernbanesviller. Generelt finner man de høyeste luftkonsentrasjonene av kreosot når trykkammeret tømmes for impregnert trevirke og ved opprensing og rydding av kammeret. Ellers er det verd å merke seg at man får en økning av de mer høymolekylære PAH forbindelsene i lufta der hvor det skjer en oppvarming av kreosot eller kreosotimpregnert materiale.

Benzo(a)pyren (BaP) konsentrasjonen har generelt blitt brukt som indikator for PAH. Ved vanlig romstemperatur er det liten aerosoldannelse av BaP. Ved temperaturer over 50⁰C vil man imidlertid kunne finne vesentlig forhøyede verdier.

Tabellene 5 og 6 angir vist konsentrasjoner i luft av forskjellige PAH-forbindelser under forskjellige arbeidsoperasjoner (finske og svenske studier).

Tabell 5. Gjennomsnitt-konsentrasjon ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) av PAH i luft. (N-antall prøver).

Forbindelse	Impregneringsverk			Jernbanepens	Elektrisk
	Arbeider (N=18)	Åpning av kjele (N=2)	Rydding av kjele (N=3)	montering (N=8)	sveis av penser (N=3)
Fluoren	0,9	16	22	0,4	0,1
Fenatren	10	61	53	6,5	21
Antracen	1,0	19	6,0	0,5	1,8
Pyren	1,1	6,1	3,0	0,6	13
Benzo(a)fluoren	0,31	0,54	0,2	0,06	1,6
Krysen	0,11	0,69	0,2	0,05	2,9
Benzo(e)pyren	0,03	0,16	0,06	0,07	2,1
Benzo(k)fluoranten	0,01	0,06	0,02	0,02	0,64
Benzo(a)pyren	0,01	0,06	0,03	0,04	0,64
Dibenzo(ah)antracen	<0,01	0,02	<0,03	<0,01	0,15
Benzo(ghi)perylen	<0,01	0,02	<0,03	<0,01	0,16
Total	14	104	85	8,3	44

(Data er hentet fra referanse nr. 2).

Tabell 6.

PAH i luft ved handtering av kreosot-impregnerte jernbanesviller.

Forbindelse	filter $\mu\text{g}/\text{m}^3$	sorbent (XAD) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	total $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Naftalen	2,1	648	650
Fluoren	4,1	114	118
Fenantren	16,0	163	179
Antracen	4,7	13,0	18,0
Fluorenten	1,70	12,0	14,0
Benzo(a)fluoren	0,6	<0,1	0,6
Benzo(a)antracen	0,4	<0,1	0,4
Krysen	0,8	<0,1	0,8
Benzo(b)fluoranten	0,07	<0,01	0,1
Benzo(k)fluoranten	0,19	<0,01	0,2
Benzo(a)pyren	0,05	<0,01	0,05

Typiske måleverdier etter 60 min. prøvetaking
(Data er hentet fra referanse nr.4).

Biologiske eksponeringsindikatorer.

I urin fra psoriasis pasienter (hudsykdom) under behandling med tjærestoffer, er det funnet betydelige mengder 1-hydroksipyren (5). Det er også funnet økte mengder 1-hydroksipyren hos ansatte i tjæreproduksjonsbedrifter (6). Utskillelse av dette stoffet er relatert til mengde pyren som er tatt opp i organismen. Pyren finnes som regel sammen med andre PAH-forbindelser (7). Det er derfor mulig at hydroksipyren i urin kan brukes som indikator på PAH eksponering.

Naftalen er en av hovedkomponentene i kreosotdamp (2). Ved opptak av naftalen i organismen vil hoveddelen omdannes til 1-naftol og utskilles i urinen (8,9). Utskillelse av 1-naftol i urin kan derfor tenkes brukt til biologisk monitoring av personer eksponert for kreosotdamp.

Testing på mutagene stoffer i urin kan i noen tilfeller brukes som metode for å overvåke eksponering for komplekse blandinger som kan skade cellenes arvestoff. I sammenheng med eksponering for flyktige forbindelser i steinkulltjære har man både positive (10,11) og negative funn (12,13,14). Det er påvist økt mutagen aktivitet i urin hos psoriasispati-

enter under behandling med tjærestoffer (15). En undersøkelse på arbeidere i kreosotimpregneringsanlegg viste ingen økt mutagen aktivitet i urin (16). Det er altså usikkert om det finnes noen pålitelige biologiske indikatorer på kreosoteksponering.

Yrkeshygieniske grenseverdier

Som nevnt tidligere er kreosot en meget komplisert blanding av over hundre forbindelser. Både måling av kreosot i luft og tolkningen av slike målinger er forbundet med betydelige vanskeligheter.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) i USA har foreslått at den yrkeshygieniske grenseverdi for tjærestoffer settes til $0,1 \text{ mg/m}^3$ (3). Den angitte prøvetaking og analysemetoden vil bare bestemme partikulær polyaromatisk materiale (PPOM). I hovedsak vil de fleste PAH forbindelsene med unntak av de mest flyktige kunne bestemmes med de angitte metodene. Dette gjelder ikke tjærestoffer i dampfasen, som utgjør hoveddelen av kreosot i luft.

Occupational Safety and Health Administration i USA har satt den yrkeshygieniske grenseverdien for PPOM til $0,2 \text{ mg/m}^3$ (17). I Norge er den administrative normen for PAH-forbindelser $40 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (18). Denne verdien tilsvarer den amerikanske siden PAH utgjør omkring 20% av PPOM. De angitte normene er tekniske grenseverdier. De gir ingen garanti mot helseskader som følge av tjæreeksposering.

V TOKSIKOKINETIKK

Opptak og distribusjon

Opptak av kreosot-forbindelser i organismen skjer gjennom hud, lunger og mage-tarmkanal. Opptak fra mage-tarmkanal skjer vanligvis ved svelging av partikulært materiale som transporteres i slim fra luftrør og lunge (19,20). Det kan også skje ved kontaminering av matvarer fra f. eks. hender. Siden kreosot består av svært mange forbindelser med forskjellige egenskaper, er det grunn til å anta at opptaket vil være ulik for forskjellige forbindelser. Lavmolekylære fettløselige forbindelser vil trolig lett absorberes både gjennom hud og lunger. I denne gruppen finner man f. eks. flere fenol-forbindelser, bifenyl, naftalen og pyridin. Disse vil

også utgjøre hovedbestanddeler i kreosotdamp. Det finnes også data fra undersøkelser på både mennesker og dyr som viser at flere av PAH-forbindelsene i tjærestoffer kan taes opp gjennom huden (15,21,22). Det er også holdepunkter for opptak av PAH-forbindelser via lungene (13,23). Dyreforsøk har vist at PAH i aerosolform kan holdes tilbake i lungene og at frigjøringen er avhengig av partiklens størrelse og sammensetning (19,20,24).

De fleste forbindelser i kreosot har en lipofil natur og vil derfor kunne akkumuleres i fettvev. Herfra vil de langsomt frigjøres (25).

Biotransformasjon (metabolisme).

Etter opptak i organismen vil de fleste forbindelsene i kreosot over tid omdannes til mer vannløselige former og skilles ut. Denne omdanningen skjer med hjelp av enzymer (såkalte monooksygenaser og transferaser). Generelt vil det kunne oppstå biprodukter under biotransformasjonen som er svært reaktive (26). Det er kjent at disse kan skade arvestoffet og gi opphav til mutasjoner (26,27). I gruppen av stoffer som kan omdannes til reaktive forbindelser finner man flere PAH forbindelser som også er tilstede i kreosot (f.eks. benzo(a)pyren, benzantracen, krysen og fenantren). Dannelse av reaktive forbindelser er avhengig både av stoffets kjemiske struktur og aktivitet på metaboliserende enzymer, særlig monooksygenaser (26). Flere forsøk har vist at kreosot og steinkulltjære kan indusere høyere aktivitet i flere monooksygenaser (28,29,30).

Utskillelse

Mange metabolitter av PAH-forbindelser skilles ut i avføringen via galle, uavhengig av absorpsjonsvei (31,32). Flere aromatiske forbindelser skilles også ut i urinen (f.eks. naptalen og pyren), mange i omdannet (konjungert) form (5,8,9,32).

VI ORGANEFFEKTER

Hud

Hudkontakt med kreosot eller kreosotdamp kan gi hudeksem med en brennende eller kløende følelse (3,33). I kombinasjon med ultrafiolett lys (sollys) kan eksponeringen gi en fototoksisk reaksjon som arter seg som en kraftig solforbrenning (3,39). Avhengig av dose og varighet av kontakt, kan resultatet være hudrødme, hevelser, blæredannelse eller sår dannelse.

Eksperimentelle forsøk på mennesker med forskjellige tjæreprodukter har vist at den fototoksiske effekten kan variere avhengig av sammensetningen på tjæreproduktet (35,36). Det er antatt at både antracen og akridin kan være medvirkende i denne reaksjonen muligens også fenantren og pyridin (36,37, 38).

I en undersøkelse fant man hudrødme hos 450 av 2700 arbeidere eksponert for kreosot (39). Enkelte personer hadde kraftige fototoksiske reaksjoner som resulterte i intens pigmentering. Det finnes flere slike rapporter på misfarging i huden forårsaket av kreosot og sollys (40,41). Mye tyder på at personer med lys hud er mer utsatt for fototoksisk kontakteksem enn mørkhudede (39).

Mekanismene bak den fototoksiske effekten er bare delvis kjent. Mye tyder på at reaktive former av oksygen er involvert (38). Det er også kjent at antracen i kombinasjon med UV-lys kan gi forandringer i biologiske membraner slik at f. eks. enzymer kan lekke ut av celler og celleorganeller (42).

Kjemiske forbindelser i tjære er vist å kunne indusere monooksygenaser i bl. a. hudceller (28,29). I forsøk med humane hårrotceller er det vist at tjærestoffer også kan indusere skader i arvestoffet (43), noe som trolig henger sammen med nevnte enzyminduksjon. UV-lys ser ut til å ha en adderbar eller synergistisk (forsterkende) effekt på disse arvestoffskadene (44).

I en undersøkelse av 329 arbeidere i et amerikansk impregneringsverk fant man at 3% av de undersøkte hadde betennelse i hårrotsekker, spesielt rundt foten. De fleste hadde vært eksponert i over 5 år (45). Det er også rapportert betennelsestilstander i talgkjertler (oljeakne)(46).

Enkelte undersøkelser har funnet vorteliknende hudvekster på

arbeidere som er antatt å skyldes kreosot-eksponering (46,47).

Øyne

Langtidseksponering for flyktige komponenter i kreosot kan være årsak til øyekatarr (48). Kreosotdamp kan gi irritasjoner i øyne med varierende grad av økt tåresekresjon, overfølsomhet for lys og hovne øyelokk (39,46,48). Det er ofte påvist overfølsomhet for lys hos personer med fototoksiske reaksjoner.

Naftalen og alkylerte naftalener er vist å kunne gi irritasjoner i øyne, i tillegg til at de også er toksisk for øyets netthinne (49). Slike forbindelser finnes i betydelige mengder i kreosotdamp. Det er beskrevet noen tilfeller av skader på hornhinne som bl. a. kan skyldes kontakt med sagspon fra kreosotimpregnert trevirke (39,50).

Lunge

Flyktige forbindelser i kreosot kan virke irriterende på slimhinner i luftveiene (51). Det er ikke rapportert humane studier på andre kreosoteffekter i lungene. I dyreforsøk med aerosol av steinkulltjære er det beskrevet kjemisk bronkitt og forandringer i bronkiene (52,53).

Blod og benmar

Naftalen er vist å kunne gi hemolyse med lever og nyreskader ved svært høye eksponeringer (49). Slike effekter er ikke funnet ved yrkesmessig eksponering for kreosot.

Sentralnerve-system

Hodepine, svimmelhet, illebefinnende og øket spyttsekresjon er beskrevet hos 113 av 120 arbeidere som handterte varm kreosot (54). Av 450 arbeidere med forbrenning p.g.a. kreosoteksponering klaget 11 på allmenne symptomer som depresjon, utmattethet, kraftig hodepine, svimmelhet, illebefinnende og økt spyttsekresjon (39). Liknende plager er beskrevet i

finsk spørreundersøkelse blant 256 kreosotarbeidere (1).

Andre organer

Det er ikke funnet rapporter om andre organeffekter relevant for yrkesmessig kreosoteksponering.

VII ALLERGI

Det er ikke beskrevet tilfeller av allergi i forbindelse med eksponering for kreosot.

VIII KREFTFREMKALLENDE EFFEKT

Mutasjoner- korttidsforsøk.

I forsøk med mus er det nylig vist at kjemiske forbindelser i kreosot binder seg til arvestoffet. I et forsøk der mus fikk en hudpensling med kreosot (25 µl og 5 µl fortynnet til 150 µl med etanol) ble det påvist bindinger til arvestoffet i huden. I løpet av en uke var omtrent halvparten av skadene fjernet. Hos mus som fikk hudpensling med kreosot 2 ganger ukentlig i 5 uker ble det påvist en akkumulering av binding til arvestoffet (55).

Flere kreosotkomponenter er vist å gi mutasjoner i bakterier. Kreosot har induisert mutasjoner i Salmonella typhimurium TA 98 og TA 100, TA 1537 og TA 1538 i nærvær av biotransformerende enzymer. Det er ikke funnet mutasjoner med E.coli-stammen WP2. I undersøkelser på lymfoceller fra mus (L5178Y) er det funnet øket hyppighet (dose-avhengig) av mutasjoner i nærvær av aktiveringsenzymer som katalyserer biotransformasjon. Kreosot har gitt utslag ved høye konsentrasjoner uten aktiveringsenzymer tilstede (56,57,58,59,60,61).

Kreosotdamp ved 37⁰C har vist mutagen aktivitet i Salmonella typhimurium TA 98 og TA 100. Induksjonen av mutasjoner skyldes hovedsakelig tilstedeværelsen av fluoranten (62).

Urin fra rotter som fikk 250 mg kreosot injisert i bukhulen har gitt mutasjoner i S.typhimurium TA 98 og TA 100 i nærvær av beta-glukonidase og aktiveringsenzymer (63).

Det er ikke beskrevet tilfeller av kromosomskader blant

arbeidere eksponert for kreosot.

Forsøksdyr.

Bortsett fra epidemiologiske data blir langtids dyreforsøk betraktet som den sikreste metode til å avsløre om et stoff skal betraktes som kreftfremkallende for mennesket.

I et forsøk der 50 mus fikk hudpensling 2 ganger ukentlig i 25 uker, fikk 10/19 som levde etter 25 uker papillomer (godartet svulst i overflatevev) og 9/19 karsinomer (ondartet svulst i overflatevev). Blant dyr som fikk hudpensling med antracenolje, fikk 8/20 av de som levde etter 25 uker papillomer og 6/20 karsinomer (64).

To grupper på 12 mus (C57BL) fikk 3 ganger ukentlig gjennom 44 uker penslinger med 1 dråpe 20% eller 80% kreosot i toulen. Etter 21 uker hadde 50% utviklet papillomer av de som fikk 80% løsning. Det tok 26 uker før 50% av dyrene som ble penslet med 20% kreosotløsning utviklet papillomer. Etter 44 uker hadde alle dyrene utviklet denne svulsttypen. Hos 7 av 8 mus i de to gruppene ble det også påvist karsinomer. Enkelte av disse svulstene spredte seg til lymfeknutene. Kontrolldyrene som ble behandlet med bare toulen utviklet ikke hudsvulster. Mus (CB7BL) ble penslet med 1 dråpe av en 50% kreosotløsning i toulen 3 ganger ukentlig gjennom 20 uker. I løpet av de neste 45 ukene utviklet alle dyrene som overlevde forsøket (11/20) hudsvulster (65).

En gruppe på 30 Swiss mus fikk 1 dråpe med en 2% løsning av kreosot 2 ganger ukentlig i opptil 70 uker. 26/30 mus levde da den første hudsvulsten ble funnet. Av de overlevende hadde 13 mus tilsammen 23 hudsvulster hvorav 16 var karsinomer. Latenstiden for utvikling av svulster var gjennomsnittlig 50 uker (66).

En gruppe på 30 mus (stamme ikke angitt) ble behandlet 2 ganger ukentlig med 25 µl ufortynnet kreosot. Etter 28 uker hadde 82% karsinomer og hver mus hadde gjennomsnittlig 5,4 papillomer. En annen gruppe på 30 mus ble behandlet med kreosot i 4 uker og deretter observert i 32 uker. Musene utviklet ikke hudsvulster. En annen gruppe på 30 mus ble behandlet med kreosot i 4 uker og deretter 2 ganger ukentlig med 0,5% krotonolje i benzen. Etter 28 uker utviklet musene henholdsvis 2,8 papillomer og 4,4 papillomer pr. mus. Etter 44 uker hadde 46% av musene fått karsinomer. Hos kontrolldy-

rene som ble behandlet med krotonolje ble det funnet 0,1 papillom pr. mus etter 28 uker, mens etter 44 uker hadde 30% av musene utviklet 13 papillomer og 1 karsinom (67).

En gruppe på 24 albinomus ble hudpenslet med 25 µl kreosot 2 ganger i uken i 6 måneder. Etter 8 måneder utviklet dyrene 139 lungeadenomer (godartet svulst med kjertelegenskaper), 5,8 svulster pr. mus. Det ble funnet 9 adenomer hos 19 kontrollmus (0,5 svulster pr. mus). En annen gruppe på 29 mus som ble holdt i kreosotimpregnert trevirke og som ble hudpenslet med 25 µl kreosot 2 ganger ukentlig i 5 måneder ble det påvist 316 lungeadenomer (10,8 pr. mus) etter 8 måneder. I et annet forsøk med 2 måneder gamle mus som ble behandlet med 25 µl kreosot 2 ganger pr. uke i 4 uker ble det etter 10 måneder funnet 37 lungeadenomer hos 23 mus (1,6 svulst pr. mus). Det ble funnet femten lungeadenomer i kontrollgruppen behandlet med krotonolje eller benzen (0,3 svulst pr. mus) (68).

I forsøk med grupper på 20 SENCAR mus gav en farmasøytisk løsning av tjære en relativt svak kreftfremkallende effekt sammenlignet med PAH-forbindelsene 7,12-dimetylbenz(a)antracen, 3-metylcholanten og benzo(a)pyren (69). Nye undersøkelser tyder på at komplekse blandinger av stoffer, fra f.eks. kull, kan virke hemmende på utvikling av svulster induisert av visse kjente kreftfremkallende forbindelser (70).

Observasjoner hos mennesker.

I forsøk med primærkultur av hud fra mennesker ble det funnet at kjemiske forbindelser i kreosot binder seg til arvestoffet i samme grad som i dyreforsøk. Dette viser at biotransformasjonen i hudceller fra mennesker er identisk med biotransformasjonen i hudceller fra forsøksdyr hvor disse forbindelsene er vist å være kreftfremkallende (43).

O'Donovan har beskrevet tre tilfeller av hudkreft blant arbeidere eksponert for kreosot (71). Cookson rapporterte i 1924 hudkreft på hånden til en arbeider som hadde arbeidet i 33 år med å bære kreosotimpregnert materialer (72).

Henry beskrev i 1947 3.753 tilfeller av hudkreft fra årene 1920-1945. Av disse var 37 eksponert for kreosot. Tolv av tilfellene var hudkreft på pungen. Av disse 37 tilfellene hadde 14 arbeidet med kreosot-impregnert tømmer, 9 hadde arbeidet med lagring av kreosot-materialer og 10 hadde anvent

kreosot til å frigjøre teglsten fra formene (73). Den relative fordeling etter lokalisasjon synes høy for pungenkreft.

Det er rapportert enkelt-tilfeller av hudkreft hos psoriasis pasienter behandlet med tjærestoffer og UV-stråling (74).

Axelson og Kling foretok en undersøkelse blant 123 ansatte i Sverige som anvendte kreosot ved treimpregnering. Arbeiderne hadde også vært eksponert for arsen mellom 1950-1980. Det ble funnet 8 arbeidere som døde av kreft mot forventet 6. I en gruppe på 21 ansatte som hovedsakelig var eksponert for kreosot (5 år eller mer) ble det funnet 3 dødsfall p.g.a. kreft (leukemi, bukspyttkjertel og magesekk) mot forventet 0,8 (75).

Flodin og medarbeidere har gjort en case/referent undersøkelse blant 131 pasienter som i perioden 1973 til 1983 hadde fått diagnosen multiple myelomer (benmargskreft). Forfatterne konkluderer med at eksponering for kreosot var en av flere risikoinndikatorer (76).

Det er gjennomført en kreftrisikoundersøkelse blant ansatte ved et norsk impregneringsverk, men siden antall personer under observasjon bare var 42 kreosoteksponerte arbeidere, er det umulig å konkludere noe om risikoen. Det er under bearbeidelse en nordisk epidemiologisk undersøkelse av ansatte i impregneringsindustrien i regi av Statshälsan i Sverige. Resultatet av undersøkelsen forventes i slutten av 1989 (Aage Andersen, Det Norske Radiumhospital).

International Agency for Research on Cancer (IARC) konkluderer med at det er tilstrekkelig bevis for at kreosot virker kreftfremkallende på forsøksdyr (tabell 7).

Faggruppen for identifisering og klassifisering av kreftfremkallende stoffer (FIKKS) har klassifisert kreosot i gruppe I, d.v.s. blant kjemiske stoffer med kreftfremkallende effekt (77). Faggruppen er nedsatt av Statens forurensningstilsyn og Direktoratet for arbeidstilsynet. FIKKS samler inn informasjon om de aktuelle forbindelsene og vurderer tilgjengelig vitenskapelige data om stoffet. Myndighetene kan fastsette en annen klassifisering enn det kriteriene skulle tilsi. Et stoff som er klassifisert i gruppe I av faggruppen oppføres derfor ikke automatisk på listen over kreftfremkallende stoffer.

Tabell 7. PAH forbindelser vurdert av IARC for mulig kreftfremkallende effekt.

Kjemisk forbindelse	Bevis for karsinogenisitet	Kjemisk forbindelse	Bevis for karsinogenisitet
Antantren	?	Dibenz(a, j)antracen	+
Antracen	-	7H-Dibenzo(c, g)karbazol	+++
Benz(a)akridin	?	Dibenzo(a, e)fluoranten	+
Benz(c)akridin	+	Dibenzo(a, e)pyren	+++
Benz(a)antracen	+++	Dibenzo(a, h)pyren	+++
Benzo(b)fluoranten	+++	Dibenzo(a, i)pyren	+++
Benzo(k)fluoranten	+++	1, 4-Dimetyl-fenantren	?
Benzo(ghi)fluoranten	?	Fluoranten	-
Benzo(a)fluoren	?	Fluoren	?
Benzo(b)fluoren	?	Indeno(1, 2, 3-cd)pyren	+++
Benzo(c)fluoren	?	1-Metylkrysen	?
Benzo(ghi)perylen	?	2-Metylkrysen	+
Benzo(c)fenantren	?	3-Metylkrysen	+
Benzo(a)pyren	+++	4-Metylkrysen	+
Benzo(e)pyren	+	5-Metylkrysen	+++
Karbazol	+	6-Metylkrysen	+
Krysen	+	2-Metylfluoranten	+
Koronen	?	3-Metylfluoranten	?
Syklopenta(cd)pyren	+	1-Metylphenantren	?
Dibenz(a, h)akridin	+++	Perylen	?
Dibenz(a, j)akridin	+++	Fenantren	?
Dibenz(a, c)antracen	+++	Pyren	-
Dibenz(a, h)antracen	+++	Trifenylen	?

+++=Tilstrekkelig bevis, +=Begrenset bevis, ?=Utilstrekkelig bevis.

Tilstrekkelig bevis: Det er funnet økt insidens av ondartede svulster: a) hos flere arter eller raser, b) i flere eksperimenter, c) i uvanlig grad m.h.t. insidens, lokalisasjon eller svulsttype eller alderen ved påviste svulster.

Begrenset bevis: Dataene antyder en kreftfremkallende effekt, men er begrenset p.g.a.: a) studiene gjelder en art, en rase eller ett eksperiment, b) eksperimentene er utført med utilstrekkelige dose-nivåer, utilstrekkelig eksponeringstid eller for kort oppfølgings-tid, dårlig overlevelse, for få dyr eller utilstrekkelig rapportering, c) svulstene som dannes opptrer ofte spontant og har vært vanskelig å klassifisere som ondartede.

Utilstrekkelig bevis: Det er for få data til å foreta en grundig vurdering eller når data er motsigende.

Intet bevis: Når flere studier viser at kjemikaliet ikke er kreftfremkallende.

IX FORSKNINGSBEHOV

Det er behov for ytterligere epidemiologisk studier av eksponerte arbeidsgrupper.

Det savnes erfaring med biologisk monitorering. Det er behov for økt kunnskap om biologiske eksponeringsindikatorer som nedbrytningsprodukter i urin eller blodanalyser for å belyse eksponering og helseeffekter.

Kreftfremkallende evne i inhalasjonsforsøk er ikke belyst tilstrekkelig.

Det kunne vært ønskelig å se nærmere på eventuelle sammenhenger mellom eksponering for kreosot og observerte helseplager.

X REFERANSELISTE

1. Heikkilä P, Hämeilä M, Kuurne S, Raunu P, Hesso A, Pyy L, Tounonen R, Mäkelä P, Kotiaho T. Creosote oil - composition, concentrations at workplaces and a questionnaire of symptoms. Institute of Occupational Health, Helsinki, 1986. (Original på finsk).
2. Heikkilä P, Hämeilä M, Pyy L og Raunu P. Exposure to creosote in the impregnation and handling of impregnated wood. Scand J Work Environ Health 13:431-437, 1987.
3. NIOSH. Criteria for a recommended standard occupational exposure to coal tar products. U S Dept Health, Education and Welfare. Rep No 75-117-372, 1977.
4. Anderson K, Levin JO og Nilsson CA. Sampling and analysis of particulate and gaseous polycyclic aromatic hydrocarbons from coal, tar sources in the working environment. Chemosphere 12:197-207, 1983.
5. Jongeneelen FJ, Anzion RBM, Leijdekkers CM, Bos RP og Henderson PT. 1-Hydroxypyrene in human urine after exposure to coal tar and coal tar derived product. Int Arch Occup Environ Health 57:47-55, 1985.
6. Jongeneelen FJ, Bos RP, Anzion RBM, Theuws JLG og Henderson PT. Biological monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons; metabolites in urine. Scand J Work Environ Health 12:137-143, 1986.
7. IARC Monographs. Polynuclear aromatic compounds, part 1, chemical environmental and experimental data, vol 32, 1983.
8. Bieniek G og Wilczok T. Separation and determination of phenol, alphanaphtol, m- and p-, o-creosols and 2,5-xyleneol, and catechol in the urine after mixed exposure to phenol, naphthalene, creosols and xylenols. Br J Ind Med 43:570-571, 1986.
9. Keimig SD og Morgan DP. Urinary 1-naphthol as a biological indicator of naphthalene exposure. Appl Ind Hyg 1:61-65, 1986.
10. Kriebel D, Commoner B, Bollinger D, Brodson A, Gold J og Henry J. Detection of occupational exposure to genotoxic agent with a urinary mutagen assay. Mutat Res 108:67-79, 1983.

11. Heussner JC, Ward JB og Legator MS. Genetic monitoring of aluminium workers exposed to coal tar pitch volatiles. *Mutat Res* 155:143-155, 1985.
12. Møller M og Dybing E. Mutagenity studies with urine concentrates from coke plant workers. *Scand J Work Environ Health* 6:216-220, 1980.
13. Venier P, Clonfero E, Cottica D, Gava C, Zordan M, Pozzoli L og Levis AG. Mutagenic activity and polycyclic aromatic hydrocarbon levels in urine of workers exposed to coal tar pitch volatiles in an anode plant. *Carcinogenesis* 6:749-752, 1985.
14. Recio L, Enoch H, Hannah MA og Mill RW. Application of urine mutagenicity to monitor coal liquefaction workers. *Mutat Res* 136: 201-207, 1984.
15. Clonfero E, Zordan M, Cottica D, Venier P, Pozzoli L, Cardin EL, Sarto F og Levis AG. Mutagenic activity and polycyclic aromatic hydrocarbon levels in urine of humans exposed to therapeutical coal tar. *Carcinogenesis* 7:819-823, 1986.
16. Bos RP, Hulshof CTJ, Theuws JLG og Henderson PT. Genotoxic exposure of workers creosoting wood. *Br J Ind Med* 41:260-262, 1984.
17. ILO. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. No.37, Geneva.
18. Direktoratet for arbeidstilsynet. Administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfære. 1984.
19. Sun JD, Wolff RK og Kanapilly GM. Deposition, retention and biological fate of inhaled benzo(a)pyrene adsorbed onto ultrafine particles and as a pure aerosol. *Toxicol Appl Pharmacol* 65:231, 1982.
20. Mitchell CE. Distribution and retention of benzo(a)pyrene in rats after inhalation. *Toxicol Lett* 11:35, 1982.
21. Storer JS, DeLeon I, Millikan LE, Laseter JL og Griffing C. Human absorption of crude coal tar products. *Arch Dermatol* 120: 874-877, 1984.
22. Sanders CL, Skinner C og Gelman RA. Percutaneous absorption of 7,10 ¹⁴C-benzo(a)pyrene and 7,12 ¹⁴C-dimethylbenz(a)anthracene in mice. *JEPTO* 7:25-34, 1986.

23. Vaino H, Votila P, Hartiala J og Pelkonen O. The fate of intratracheally installed benzo(a)pyrene in the isolated perfused rat lung of both control and 2-o-methylcholanthrene pretreated rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 13:259-271, 1976.
24. Henry MC og Kaufman DG. Clearance of benzo(a)pyrene from hamster lungs after administration on coated particles. *J Natl Cancer Inst* 51:1961-1964, 1973.
25. Bock FG og Dao TL. Factors affecting the polynuclear hydrocarbon level in rat mammary glands. *Cancer Res* 21:1024, 1961.
26. Phillips DH og Sims P. Polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites; their reactions with nucleic acids. *Chemical Carcinogens and DNA* vol 2, PL Grover (Ed), CRC Press, 1979.
27. Moriya M, Takeshita M, Johnson F, Peden K, Will S og Grollman AP. Targeted mutations induced by a single acetylaminofluorene DNA adduct in mammalian cells and bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 1586-1589, 1988.
28. Bickers DR, Wronblewski D, Choudhury TD og Mukhtar H. Induction of neonatal rat skin and liver aryl hydrocarbon hydroxylase by coal tar and its constituents. *J Invest Dermatol* 78:227-229, 1982.
29. Søderkvist P og Toftegård R. Effect of creosote on xenobiotic metabolizing enzymes in liver and lungs of rat. A preliminary report. *Proceeding of the 31. Scandinavian Meeting on Occupational Health, Reykjavik, Island, 1982.*
30. Bickers DR, Kappas A. Human skin aryl hydrocarbon hydroxylase induction by coal tar. *J Clin Invest* 62:1061-1068, 1978.
31. Kotin P, Falk HL og Busser R. Distribution, retention and elimination of ¹⁴C-3,4-benzopyrene after administration to mice and rats. *J Natl Cancer Inst* 23:541-555, 1959.
32. Camus AM, Aitio A, Sabadie N, Wahrendorf J og Bartsch H: Metabolism and urinary excretion of mutagenic metabolites of benzo(a)pyrene in C57 and DBA mice strains. *Carcinogenesis* 5: 35, 1984.
33. Gadian T. Skin problems in the chemical industry. *Chemistry and Industry* 2:52-55, 1983.

34. Diette KM, Gange RW, Stern RS, Arndt KA og Parrish JA. Coal tar phototoxicity: characteristics of the smarting reaction. *J Invest Dermatol* 84:268-271, 1985.
35. Tanenbaum L, Parrish JA, Pathak MA, Anderson RR og Fitzpatrick TB. Tar phototoxicity and phototherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 111:467-470, 1975.
36. Crow KD, Alexander E, Buck WHL, Johnson IE, Magnus IA og Porter AD. Photosensitivity due to pitch. *Br J Dermatol* 73:200-232, 1961.
37. Bleehen SS. Light, chemicals and skin; contact photodermatitis. *Br J Dermatol* 105: 23-28, 1981.
38. Joshi PC og Pathak MA. The role of active oxygen (1O_2 and O_2) induced by crude coal tar and its ingredients used in photo-chemotherapy of skin diseases. *J Invest Dermatol* 82:67-83, 1984.
39. Jonas AD. Creosote burns. *J Ind Hyg Toxicol* 25:418-420, 1943.
40. Merlescu C. Toxicodermies cutanées chez les ouvriers de chemin de fer. *Schweiz Rundschau Med J* 63:902-904, 1974.
41. Hudelo R og Cailliau M. Mélanose chez un terrasier des chemins de fer, ayant manipulé des traverses injectées a la creosote. *Bull Soc Fr Dermatol Syphilis* 34:144-149, 1927.
42. Allison AC, Magnus IA og Young MR. Role of lysosomes and of cell membranes in photosensitization. *Nature* 209:874-878, 1966.
43. Schoket B, Hewer A, Grover PL og Phillips DH. Formation of DNA adducts in human skin maintained in short-term organ culture and treated with coal-tar, creosote or bitumen. *Int J Cancer* 42:622-626, 1988.
44. Mukhtar H, DelTito BJ, Matgouranis PM, Das M, Asokan P og Bickers DR. Additive effects of ultraviolet B and crude coal tar on cutaneous carcinogen metabolism: possible relevance to the tumorigenicity of the Goeckerman regimen. *J Invest Dermatol* 87:348-353, 1986.
45. Flickinger CW og Lawrence AW. Occupational health experience in the wood-preserving industry. *Proc Am Wood-Preservers' Ass Annual Meeting* 1982, pp 11-30.

46. Markel HL, Ligo RN og Lucas JB. Health hazard evaluation/toxicity determination report 75-117-372. Koppers Company Inc North Little Rock, Arkansas, 1977.
47. Mauro V. Pre-cancerous skin manifestations in workers employed in distilling tar. *Folia Med* 34:281-296, 1951.
48. Hervin RL og Emme HEA. Health hazard evaluation determination report no. 75-102-304, NIOSH. Hazard evaluation and technical assistance branch, Cincinnati, 1976.
49. Mackison FW og Stricoff RS. Occupational health guidelines for chemical hazards. Naphtalene. US Dept of Health and Human Services NIOSH Publication no.81, 123, 1981.
50. Birdwood GT. Keratitis from working with creosote. *Br Med J* 2:18, 1938.
51. NIOSH. Occupational diseases. A guide to the recognition. Publication no 77-181, 1977.
52. Horton AW, Tye R og Stemmer KL. Experimental carcinogenesis of the lung. Inhalation of gaseous formaldehyde or an aerosol of coal tar by C3H mice. *J Natl Cancer Inst* 30:31-43, 1963.
53. Loscutoff SM, Killand BW, Miller RA, Buschbom RL, Springer DL og Mahlum DD. Pulmonary toxicity of inhaled coal liquid aerosols (boiling range 230-450⁰C). *Toxicol Appl Pharmacol* 67: 346-356, 1983.
54. Dumler FG. Hygienic characteristics of creosote use at Karaganda coal dressing plants. *Gig Tr Prof Zabol* 6:50-52, 1962.
55. Schoket B, Hewer A, Grover PL og Phillips DH. Covalent binding of components of coal-tar, creosote and bitumen to the DNA of the skin and lungs of mice following topical application. *Carcinogenesis* 9:1253-1258, 1988.
56. Saperstein MD og Wheller LA. Mutagenicity of coal tar preparation used in the treatment of psoriasis. *Toxicol Lett* 3:325-329, 1979.
57. Bos RP, Hulshof CTF, Theuws JLG og Henderson PT. Mutagenicity of creosote in the Salmonella/microsome assay. *Mutat Res* 119:21-25, 1983.

58. Bos RP, Theuws JLG, Leijdekkers CM og Henderson PT. The presence of the mutagenic polycyclic aromatic hydrocarbons benzo(a)pyrene and benzo(a)anthracene in creosote P1. *Mutat Res* 130:153-158, 1988.
59. Bos RP, Jongeneelen FJ, Theuws JLG og Henderson PT. Detection of volatile mutagens in creosote and coal tar. *Mutat Res* 156:195-198, 1985.
60. Simmon VF og Poole DC. In vitro microbiological mutagenicity assays of creosote P1 and creosote P2. SRI International report for EPA, contract no.68-01-2458. Cited in *Fed Reg* 43:48154-48214, 1978.
61. Mitchell AD og Tajiri DT. In vitro mammalian mutagenicity assays of creosote P1 and P2. SRI International report for EPA, Contract no. 68-01-2458. Cited *Fed Reg* 43:48154-48214, 1978.
62. Bos RP, Prinsen WJC, van Rooy JGM, Jongeneelen FJ, Theuws JLG og Henderson PT. Fluoranthene, a volatile mutagenic compound, present in creosote and coal tar. *Mutat Res* 187:119-125, 1987.
63. Bos RP, Hulshof CTJ, Theuws JLG og Henderson PT. Genotoxic exposure of workers creosoting wood. *Br J Ind Med* 41:260-262, 1984.
64. Woodhouse DL. The carcinogenic activity of some petroleum fractions and extracts. Comparative results in tests on mice repeated after an interval of eighteen months. *J Hyg* 48:121-134, 1950.
65. Poel WE, Kammer AG, Experimental carcinogenicity of coal-tar fractions: the carcinogenicity of creosote oils. *J Natl Cancer Inst* 18:41-55, 1957.
66. Lijinsky W, Saffiotti U, Shubik P. A study of the chemical constitution and carcinogenic action of creosote oil. *J Natl Cancer Inst.* 18:687-692, 1957.
67. Boutwell RK, Bosch DK. The carcinogenicity of creosote oil: Its role in the induction of skin tumors in mice. *Cancer Res* 18: 1171-1175, 1958.
68. Roe FJC, Bosch D, Boutwell RK. The carcinogenicity of creosote oil: the induction of lung tumors in mice. *Cancer Res* 18: 1176-1178, 1958.

69. Mukhtar H, Das M og Bickers DR. Skin tumor initiating activity of therapeutic crude coal tar as compared to other polycyclic aromatic hydrocarbons in Sencar mice. *Cancer Lett* 31:147-151, 1986.
70. Springer DL, Mann DB, Dankovic, DA, Thomas BL, Wright CW, and Mahlum DD. Influence of complex organic mixtures on tumor-initiating activity, DNA binding and adducts of benzo(a)pyrene. *Carcinogenesis* 10:131-137, 1989.
71. O'Donovan WJ. Epitheliomatous ulceration among tar workers. *Brit J Dermatol. Syphilis* 32:215-228, 1920.
72. Cookson HA. Epithelioma of the skin after prolonged exposure to creosote. *Brit Med J*, i:368, 1924.
73. Henry SA. Occupational cutaneous cancer attributable to certain chemicals in industry. *Br Med Bull* 4:389-401, 1947.
74. IARC Monographs. Polynuclear Aromatic Compounds, vol.35, 1985.
75. Axelson O og Kling H. Mortality among wood preservers with creosote exposure (Swed.) (Abstract). 32nd Nordic Occupational Hygiene Conference, Solna. Arbetarskyddsstyrelsen (National Board of Occupational Safety and Health), pp 125-126, 1983.
76. Flodin U, Fredriksson M og Persson B. Multiple myeloma and engine exhausts, fresh wood and creosote: a case-referent study. *Am J Ind Med* 12:519-529, 1987.
77. Kriteriedokument for steinkulltjære, steinkulltjære destillater og bek (CAS No 8001-58-9). SFTs og ATs faggruppe for identifisering og klassifisering av kreftfremkallende stoffer, 1986.

XI ORDFORKLARING

- Adenom** - Godartet svulst med kjertelegenskaper.
- Administrative normer** - Normene blir satt ut fra tekniske, økonomiske og medisinske vurderinger. Selv om virksomheten følger normene har en ingen garanti mot helsemessige skader.
- Aerosol** - Partikler eller dråper som er så små at de kan holde seg svevende.
- Epidemiologiske-undersøkelser** - Kartlegging av sykdom eller dødsårsak innen bestemte befolkningsgrupper.
- Fototoksisk eksem** - En tilstand som skyldes eksponering for både sol-lys og fototoksiske kjemikalier. Resultatet er rødhet eller eksem.
- Karsinom** - Ondartet svulst fra overflatevev.
- Mutagen** - Kjemiske stoffer som reagerer med og endrer arvestoffet.
- PAH** - De polysykliske aromatiske hydrokarboner dannes blant annet ved ufullstendig forbrenning av kull og oljeprodukter og oppstår derfor både i forbindelse med industri, transport og oppvarming. Enkelte PAH-stoffer er aktive kreftfremkallende forbindelser.
- Papillom** - Godartet svulst fra overflatevev.