



Karolinska
Institutet

Kemisk exponering och långa arbetsskift – vad vet vi om riskerna?

Gunnar Johanson

Arbetsmiljötoxikologi
Institutet för Miljömedicin
Karolinska Institutet

Gunnar.Johanson@ki.se



Scientific Basis for Occupational Standards

*Ed. Johan Montelius
Criteria Group for Occupational
National Institute for Working
S-113 91 Stockholm, Sweden*

*Translation:
Frances Van Santz*

ARBETE OCH HÄLSA | VETENSKAPLIG
ISBN 978-91-7045-812-5 | ISSN 0346-78

Gunnar Johansson

The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals

139. Fungal spores

Wijnand Eduard

ARBETE OCH HÄLSA | VETENSKAPLIG
ISBN 978-91-7045-825-5 | ISSN 0346-78



Karolinska
Institutet



Summary of SCOEL recommendations

SUBSTANCES	CAS No	Ensch No	SUM No
Acetic acid	64-19-7	200-580-7	58
Acetone	67-64-1	200-662-2	72
Acrolein	107-02-8	203-453-4	31
Allyl alcohol	107-18-6	603-015-00-6	44
Butanone-2	78-93-3	605-002-00-3	5
Butylacrylate-n	141-32-2	205-480-7	41
Butoxyethanol -2	111-76-2	203-905-0	70
Butoxyethyl acetate, 2-	11207-02	203-933-3	71
Caprolactam-ε	105-60-2	203-313-2	67
Carbon monoxide	630-08-0	211-128-3	57
Carbon tetrachloride	56-23-5	200-262-8	31
Chlorine	7782-50-5	231-659-5	76
Chlorodifluoromethane	75-45-6	200-871-9	36
Chloroform	67-66-3	200-663-8	30
Chloroethane	75-00-3	200-830-5	23
Chromium metal, inorganic chromium (II) compounds, and inorganic chromium (III) compounds	7440-47-3		50
Cumene	98-82-8	202-204-5	29
Cyclohexane	110-82-7	203-806-2	13
Dichlorobenzene, 1,2	95-50-1	202-425-9	66
Dichlorobenzene, 1,4	106-46-7	203-400-5	65
Dichloroethane, 1,1	75-34-2	200-862-5	73
Diethylamine	109-89-7	312-003-20-X	91
Dimethylacetamide N,N	127-19-3	204-826-4	27
Dipropylene glycol monomethyl ether	34590-94-8	252-104-2	45
Ethyl acetate	141-78-6	205-500-4	1
Ethylamine	75-04-7	200-834-7	33
Ethylbenzene	100-41-4	202-849-4	28
Ethylene glycol	107-21-4	203-472-3	49
Fluorine	7782-41-4	231-554-8	56
Hexane, n-	110-54-3	203-777-6	52
Hydrogen chloride	7647-01-0	231-595-7	49
Lead and its inorganic compounds	7439-92-1	231-100-4	83
Methoxy-1-methylethylacetate, 2-	108-65-6	203-603-9	39
Methoxyethoxyethanol 2-(2-	111-77-2	203-506-6	59
1-Methoxypropan-2-ol	107-98-2	203-539-1	38
Methyl formate	107-31-3	203-481-7	59
Methyl iodide	74-88-4	200-819-5	80
Monochlorobenzene (second publication)	203-628-5	108-90-7	42
Morpholine	110-91-8	2038151	81
Nitric acid	7697-37-2	231-714-2	61
Nitrobenzene	98-95-3	202-716-0	93
Nitrogen dioxide	10102-44-0	233-272-6	53

- Vad vet vi om riskerna ?
- Obesvarade frågor
- Olika dosbegrepp, halveringstid
- Exemplet kolmonoxid
- Gränsvärden för arbetsmiljön
- Fler begrepp: kritisk effekt, tröskeldos mm
- Modeller för korrigerering av gränsvärden för arbetstid
- Sammanfattning - slutsatser

Kemisk exponering och långa arbetsskift – vad vet vi om riskerna?

- Kunskap finns endast för ett fåtal ämnen (t.ex. kolmonoxid)
- Systematiska ansatser saknas (toxikologiska data, epidemiologiska studier, erfarenheter från arbetsplatser)

Dock:

- Generell kunskap finns om ämnens upptag och omsättning i kroppen, kroppsdos (body burden) etc
- Generell kunskap finns om samband mellan body burden och toxisk effekt
- Långa arbetspass måste hanteras – gäller alla aspekter av arbetsmiljö, inklusive kemiska hälsorisker
- En rad utredningar och förslag kring korrigerering av gränsvärden

Många obesvarade frågor:

1. Oregelbundna arbetstider/nattarbete förknippat med
 - Ökad risk för hjärtkärlsjukdom, magsår, olyckor
 - Ökad risk för diabetes, cancer, graviditetsstörningar, infektioner, reumatism, dödlighet ?

Finns kemisk komponent ?
(svårt separera arbetstid från
andra arbetsmiljöfaktorer!)

2. Långa arbetsdagar (över 11 tim) och arbetsveckor (över 60 tim)
 - Ökad risk för hjärtinfarkt, diabetes, förtidspension

Finns kemisk komponent ?

Många obesvarade frågor:

3. Påverkas känsligheten för kemiska ämnen indirekt av andra effekter av långa arbetspass och nattarbete ?

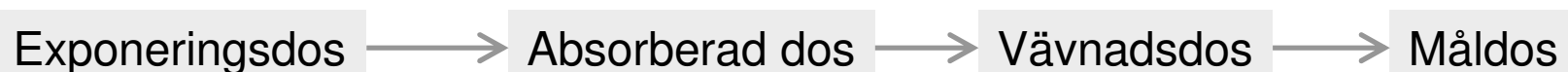
- Dygnsvariation i avgiftning
- Sömnbrist - trötthet – utmattning
- Stress
- Nedsatt immunförsvar

Modellerna för korrigerig
av gränsvärden tar inte
hänsyn till detta

4. Vice versa – påverkas eller förstärks effekterna av långa arbetspass och nattarbete av kemisk exponering?

Reaktionstid och sömnighet:
Nattarbete motsvarar 0.8‰
alkohol i blodet

Olika dosbegrepp



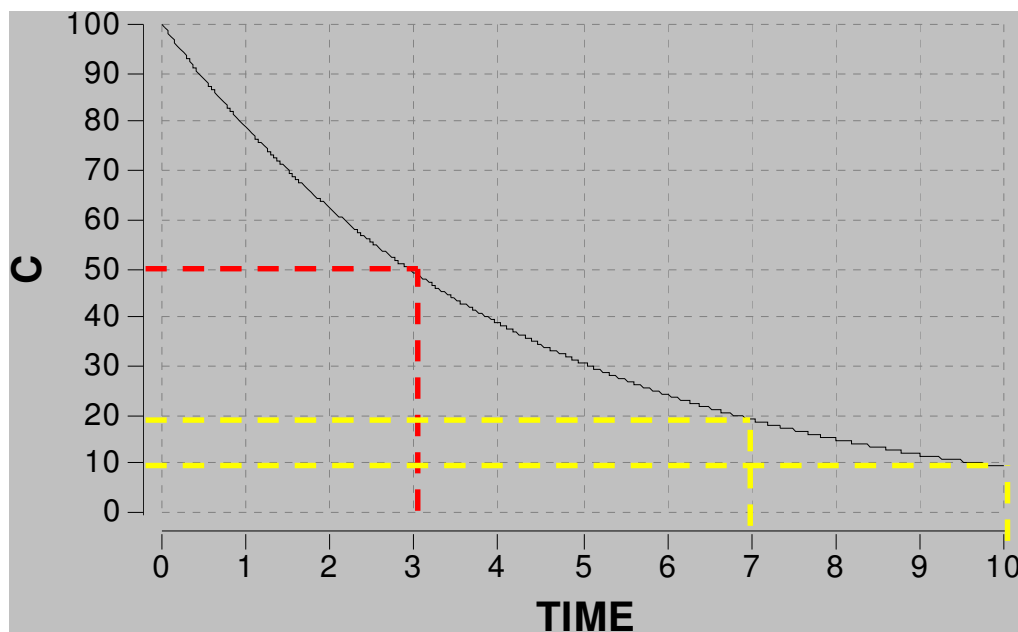
↑
Yttre exponering,
tex nivå i luften
eller inandad
mängd (nivå x tid)

← ↑ →
Kroppsdos (body burden)

↑
Avgörande för
toxisk effekt

Sambanden kan beskrivas med halveringstider eller, bättre, med fysiologiskt baserade toxikokinetiska (PBTK) modeller

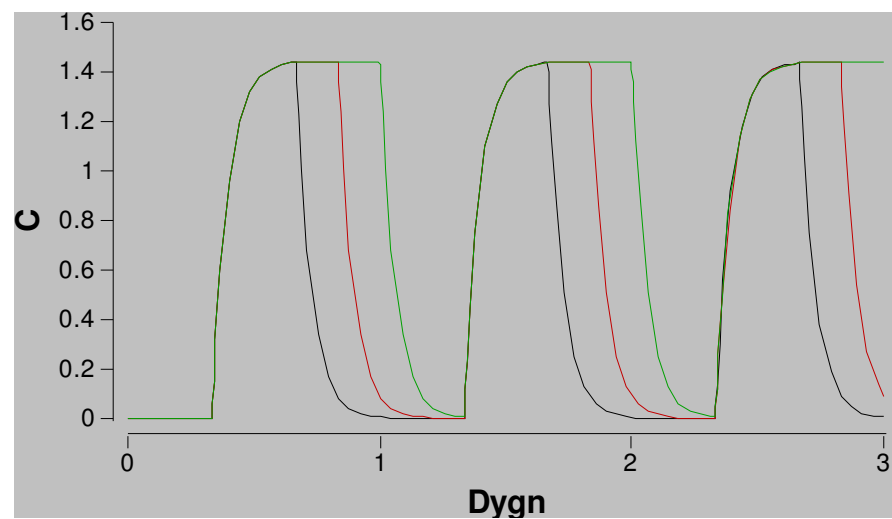
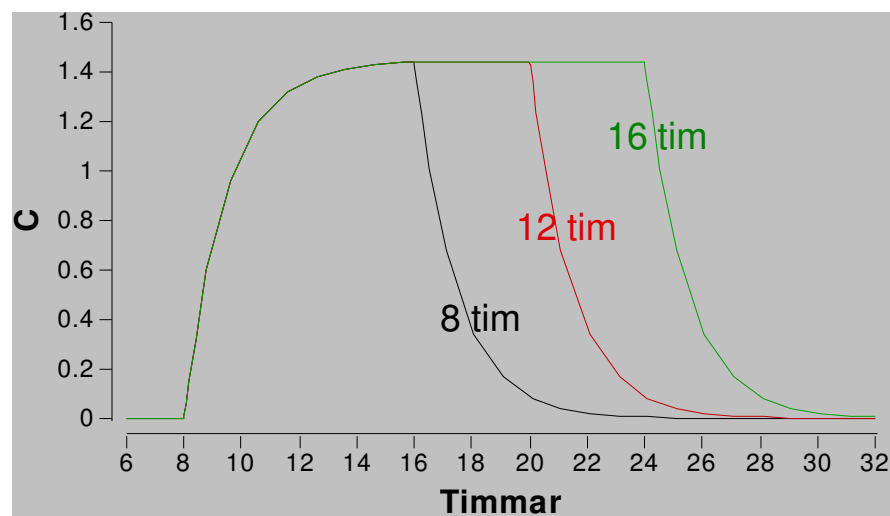
Halveringstid



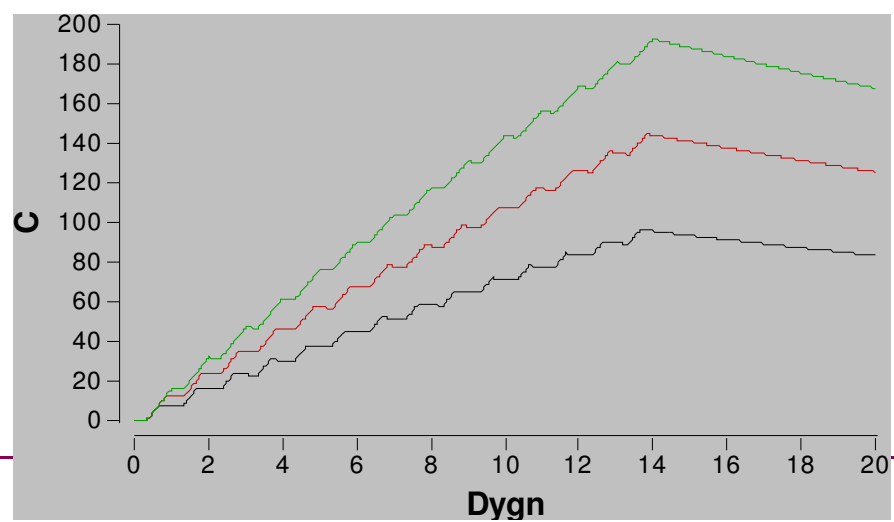
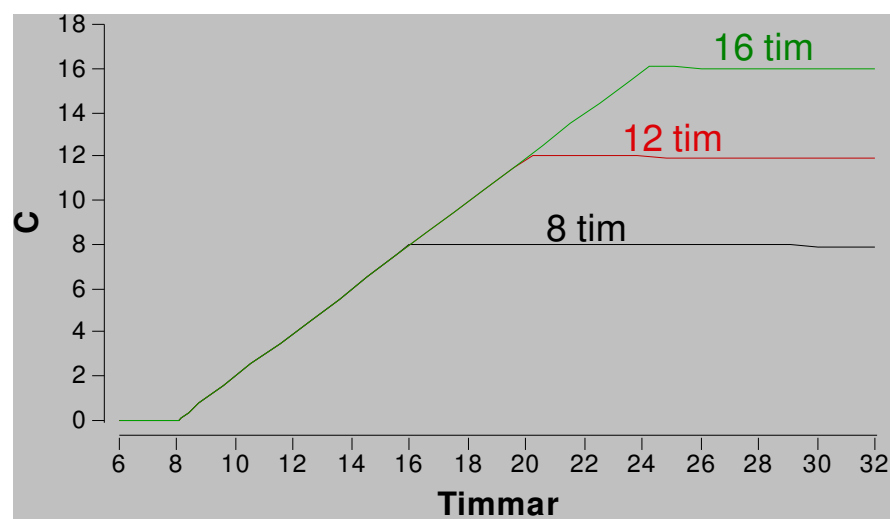
Den tid det tar till
dess att mängden*
minskat till hälften

* Mängd kan ersättas med
body burden, koncentration
i plasma, effekt etc

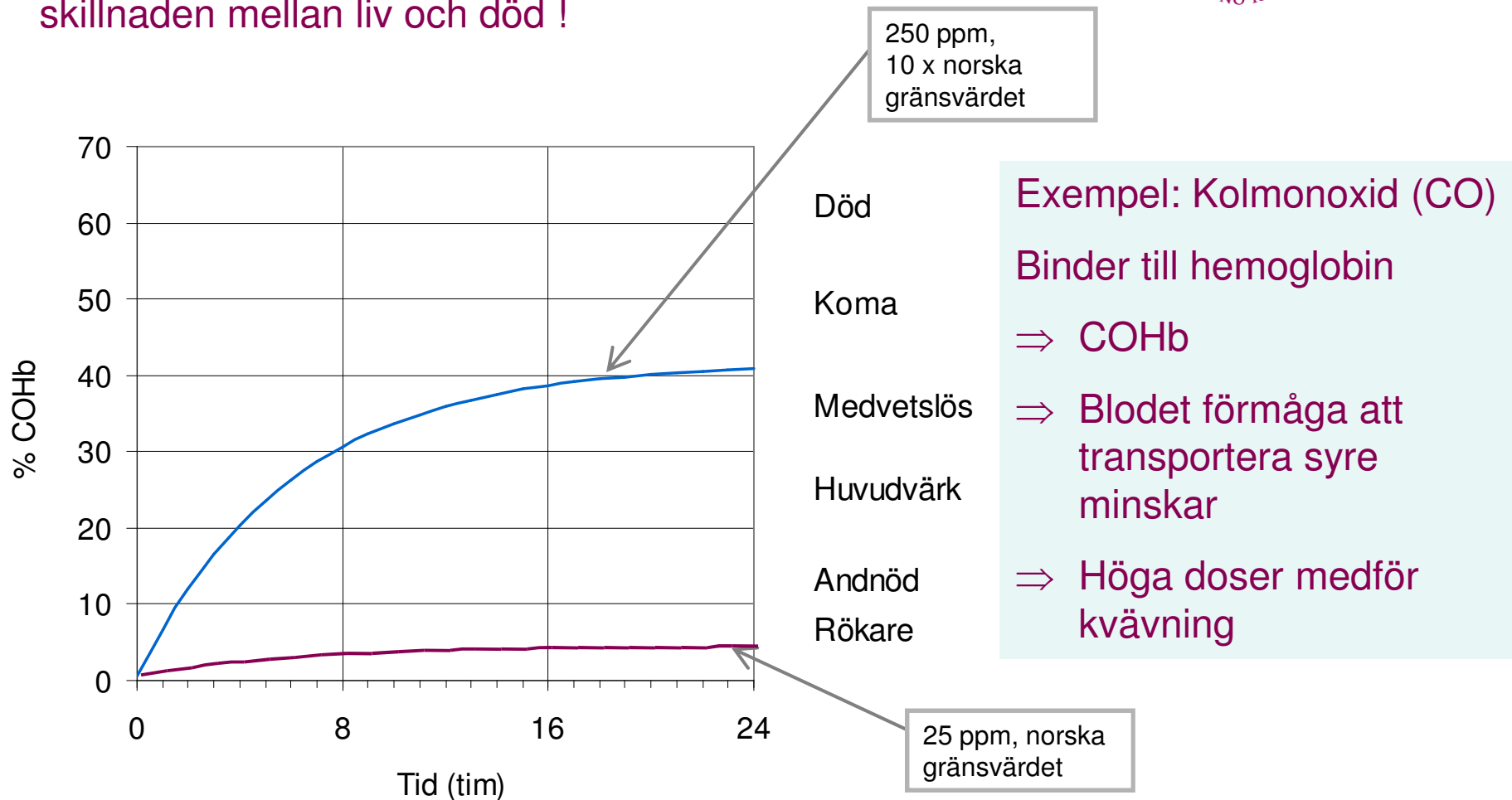
Halveringstid = 1 tim



Halveringstid = 1 månad



Förlängd exponering kan betyda skillnaden mellan liv och död !



Gränsvärden för arbetsmiljön är i allmänhet satta med god (?) säkerhetsmarginal till allvarliga hälsoeffekter



Grenseverdier og administrative normer

- Ca 600 administrative normer

[Veiledning om administrative normer for forurensning i arbeidsatmo.pdf](#)

Veiledning: Administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfære

- 4 grenseverdier

*Forskrift: Vern mot eksponering for kjemikalier på arbeidsplassen
(Kjemikalieforskriften)*

- 2 biologiske grenseverdier



§16 i Kjemikalieforskriften

Følgende grenseverdier skal ikke overskrides:

- Grenseverdier for bly, vinylklorid, benzen og støv fra harde tresorter i arbeidsatmosfæren:

Stoff	Referanse- periode	Grenseverdi i ppm	Grenseverdi i mg/m³	Anmerkning
Bly	8 timer	-	0,05	
Vinylklorid	8 timer	1	3	
Benzen	8 timer	1	3	Hudopptak
Støv fra harde tresorter	8 timer	-	1,00	

b) Grenseverdi for bly i blod (biologisk grenseverdi:

Biologisk grenseverdi for bly i blod er 0,5 mikromol per liter blod for kvinner i fertil alder og 1,5 mikromol per liter blod for øvrige arbeidstakere.



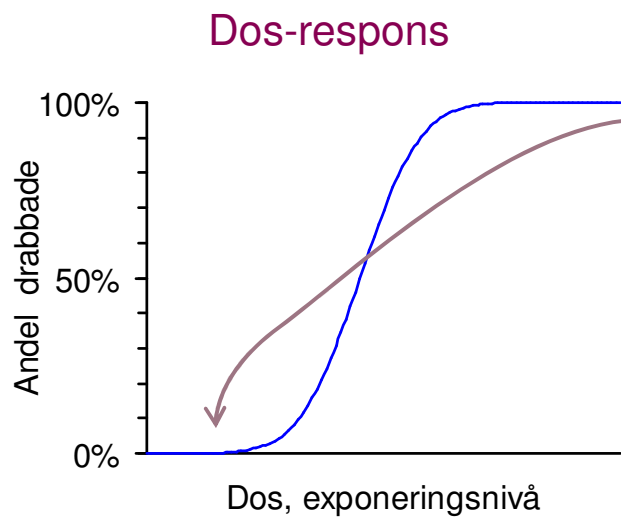
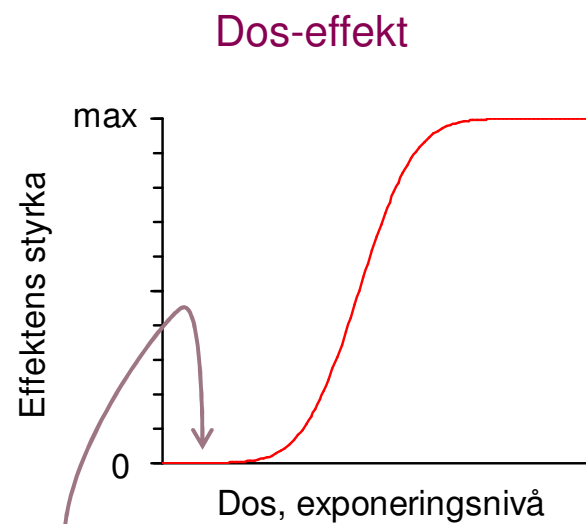
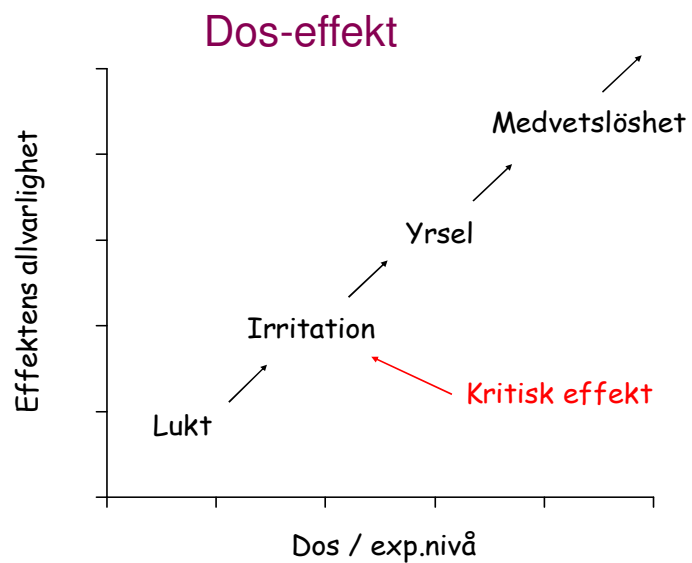
EU

- **Indicative Occupational Exposure Limit Values**

Disse verdier tar ikke hensyn til tekniske, økonomiske vurderinger, men når de fremkommer i direktiv kan medlemslandene ta hensyn til disse faktorene.

- **Binding Occupational Exposure Limit Values**

Disse verdiene tar hensyn til tekniske, økonomiske vurderinger. Når disse er vedtatt i EU må medlemslandene innføres samme verdi eller lavere.



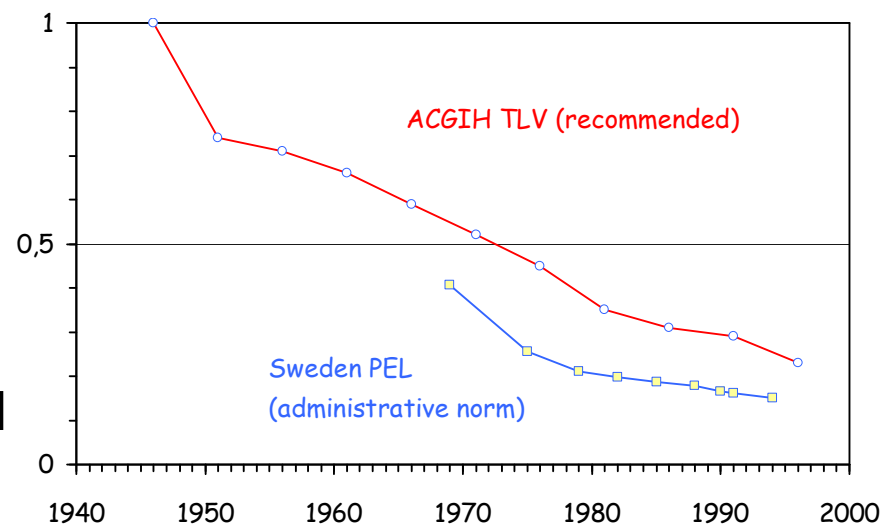
Ett hälsobaserat gränsvärde ska ligga under tröskelnivån för kritisk effekt

Ett gränsvärde är ingen skarp gräns mellan farligt och ofarligt !

- Baserade på ofullständig kunskap
- Innehåller mer eller mindre av andra ställningstaganden: ekonomi, tekniska möjligheter, värderingar
- Människor varierar i känslighet

Illustreras av att :

- samma ämne ofta har olika gränsvärde i olika länder
- värdena tenderar att sjunka över tid



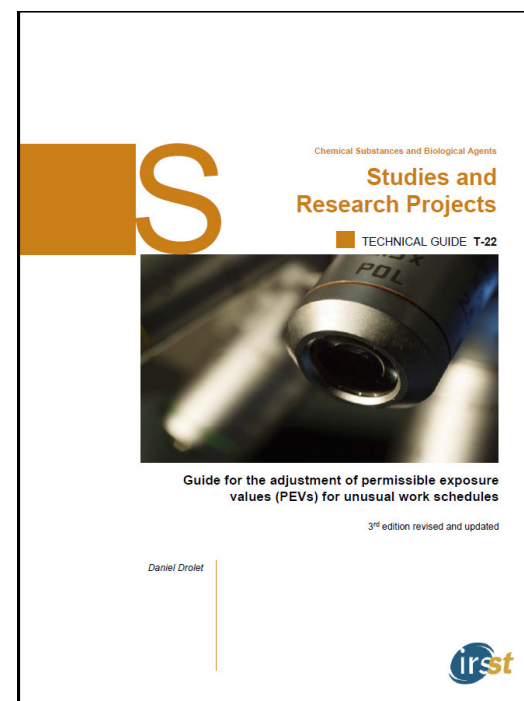
Princip för justering av gränsvärden

”... gränsvärdet ska justeras så att anställda med avvikande arbetstider skall vara lika väl skyddade som dem med normal arbetstid...”

Normal arbetstid = 8 timmar/dag, 5 dagar/vecka)

IRSST - Guide for the adjustment of permissible exposure values (PEVs) for unusual work schedules

Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, March 2008



Fyra typer av korrigering för exponeringstid

- Brief och Scala (1975)
- Haber's regel
- Modell baserad på halveringstid (Hickey 1977, 1980)
- Fysiologiskt baserad toxikokinetisk modell (PBTK)

Brief och Scala

- Första förslagen till justering av gränsvärden 1975
- 12 tim arbetsdag medför 50% längre exponering jämfört med 8 tim
- Återhämningsperioden kortas med 25% från 16 till 12 tim
- Båda dessa förhållanden kan leda till ansamling av ämnet och effekten

$$\text{Korrigeringsfaktor} = \frac{8}{\text{arbetstid}} \times \frac{\text{fritid}}{16}$$

$$12 \text{ timmars arbetsdag: } \frac{8}{12} \times \frac{12}{16} = 0.5$$

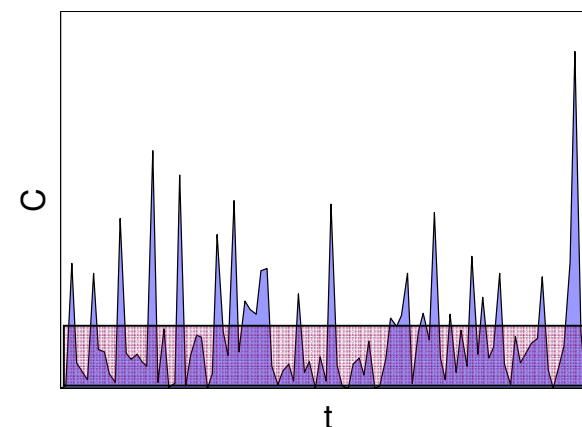
$$16 \text{ timmars arbetsdag: } \frac{8}{16} \times \frac{8}{16} = 0.25$$

$$24 \text{ timmars arbetsdag: } \frac{8}{24} \times \frac{0}{16} = 0$$

Brief RS, Scala RA. Occupational exposure limits for novel work schedules.
Am Ind Hyg Assoc J 36 (1975) 467-471.

Habers regel

- Haber 1924: konstant relation mellan exponeringsnivå för nervgaser och tid till död hos försöksdjur
- Total dos (konc x tid) avgör effekten $C \times t = k$
- Habers regel medför att produkten av genomsnittlig exponeringsnivå och exponeringstid bestämmer effekten
- Basen för vanliga 8-tim gränsvärden
- Basen för många dosestimat i epidemiologi, t.ex. ppm-år
- Basen för många dosextrapoleringar, t.ex. från 8 till 12 tim arbetsdag (OSHA USA, IRSST Quebec, AV Sverige)



Arbetsmiljöverket, Sverige

AFS 2005:17

Lång arbetsdag

- Arbete under längre tid än den normala referenstiden 8 timmar/dag, 40 timmar/vecka, är vanligare nu än tidigare.
- Användningen/tillämpningen av ett gränsvärde vid arbete under exempelvis ett skift på 12 timmar kan kräva en särskild bedömning för att säkerställa samma skydd som vid 8 timmars exponering.
- Ett ämnes effekter över tid är beroende av flera faktorer, t.ex. om effekten är snabb eller långsam, lokal eller systemisk, om ämnets kinetik medför ackumulering i kroppen eller snabb utsöndring.
- För att kunna bedöma riskerna med exponering under längre tidsperioder behöver man ingående kunskap om ämnet i fråga.
- Saknas tillräcklig kunskap för bedömning enligt ovan kan man använda en schablonmetod. Metoden innebär att gränsvärdet reduceras proportionellt genom att man multiplicerar med en faktor $8/X$ där X är arbetstidens längd.
- I exemplet med 12 timmar skall man multiplicera gränsvärdet med $8/12$.

IRSST - Guide for the adjustment of permissible exposure values (PEVs) for unusual work schedules

	Kategori	Justering
I-a	Ämnen med takgränsvärde (takverdie, ceiling value)	Ingen
I-b	Irriterande och illaluktande ämnen	
I-c	Ämnen med små risker och kort halveringstid (< 4 tim)	
II	Ämnen som kan ge hälsoeffekter efter <u>kort</u> tids exponering	Arbetsdagen längd $F = \frac{8}{\text{daglig arbetstid}}$
III	Ämnen som kan ge effekter efter <u>lång</u> tids exponering	Arbetsveckans längd $F = \frac{40}{\text{veckoarbetstid}}$
IV	Ämnen som kan ge effekter både efter kort och lång tids exponering	Arbetsdag eller arbetsvecka (den som ger lägst gränsvärde)

IRSSTs kalkylprogram

Avvikelser från Habers regel

Table 1. Dose-effect relationships reported in humans exposed to cyanide by inhalation.

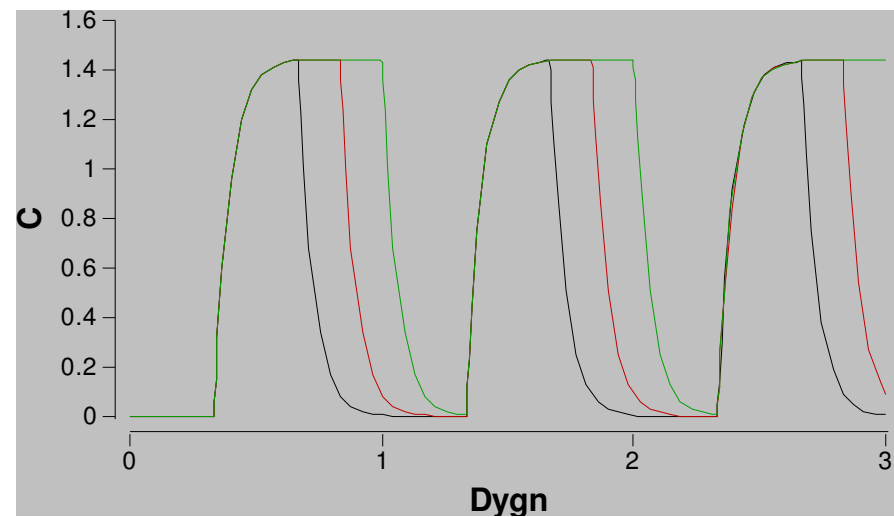
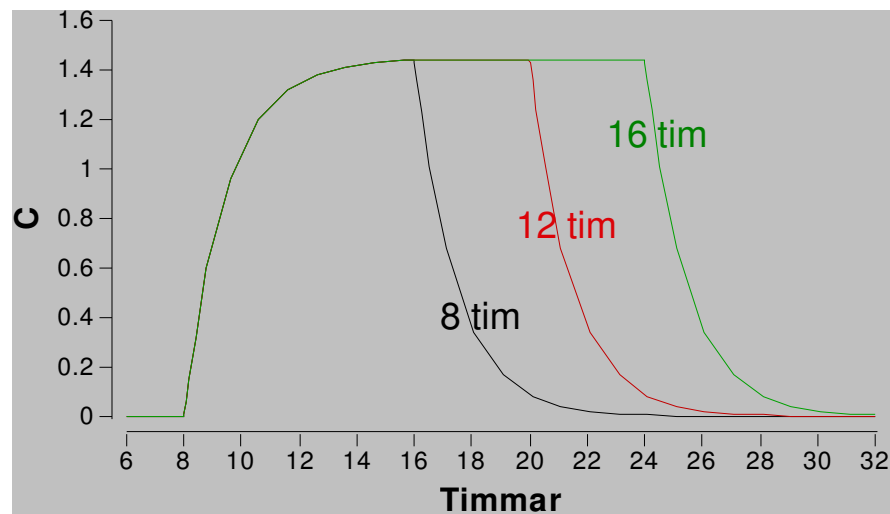
Exposure	Effect	Ref.	Total dos (ppm·min)
270 ppm	Lethal (death within 6 to 8 minutes)	25	1620, 2160
181 ppm	Lethal (death after 10 minutes)	30	1810
135 ppm	Lethal (death after 30 minutes)	30	4050
110-135 ppm	Highly dangerous/lethal (death within 30 to 60 minutes)	25	6600
4.2-12.4 ppm* (average 6.4-10.4 ppm)	Headache, weakness, changes in sense of taste and smell, dizziness, throat irritation, vomiting, shortness of breath with exertion, watery eyes, chest pains, psychoses, slight to moderate thyroid enlargement, changes in blood parameters (including higher hemoglobin levels and lymphocyte counts)	22	4800

* Occupational exposure (plating bath containing 3% NaCN and 3% copper cyanide)

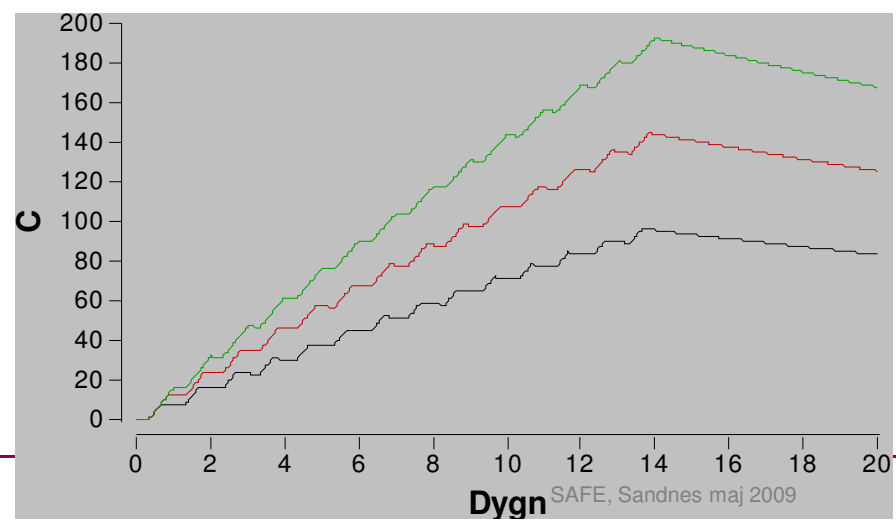
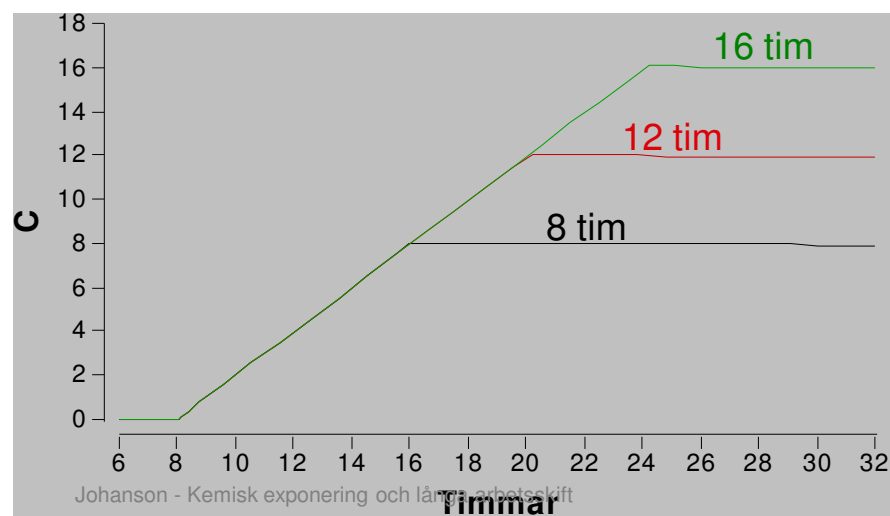
Biologisk halveringstid

Ämne	Ungefärlig halveringstid
Irriterande ämnen, t.ex. ammoniak, ättiksyra	minuter
Lösningsmedel	minuter-timmar-dagar
Mineraldamm	månader
Tungmetaller: bly, kadmium, kvicksilver	veckor-månader-år
Bly i mjukvävnad	1 månad
Bly i skelett	10 år
Kadmium i njurar	7-30 år
Persistenta organiska ämnen, t.ex. PCB, DDT	månader-år

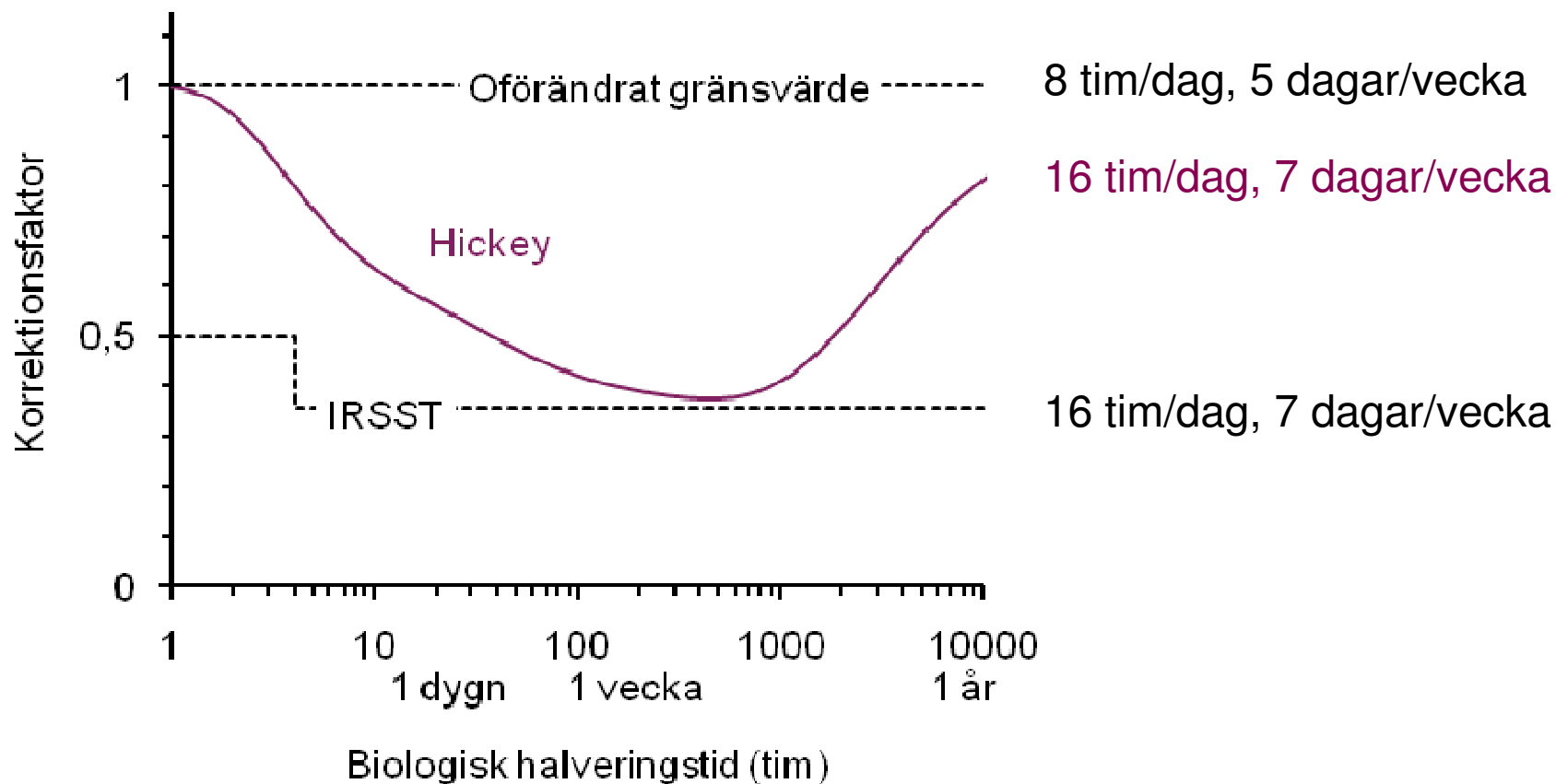
Halveringstid = 1 tim



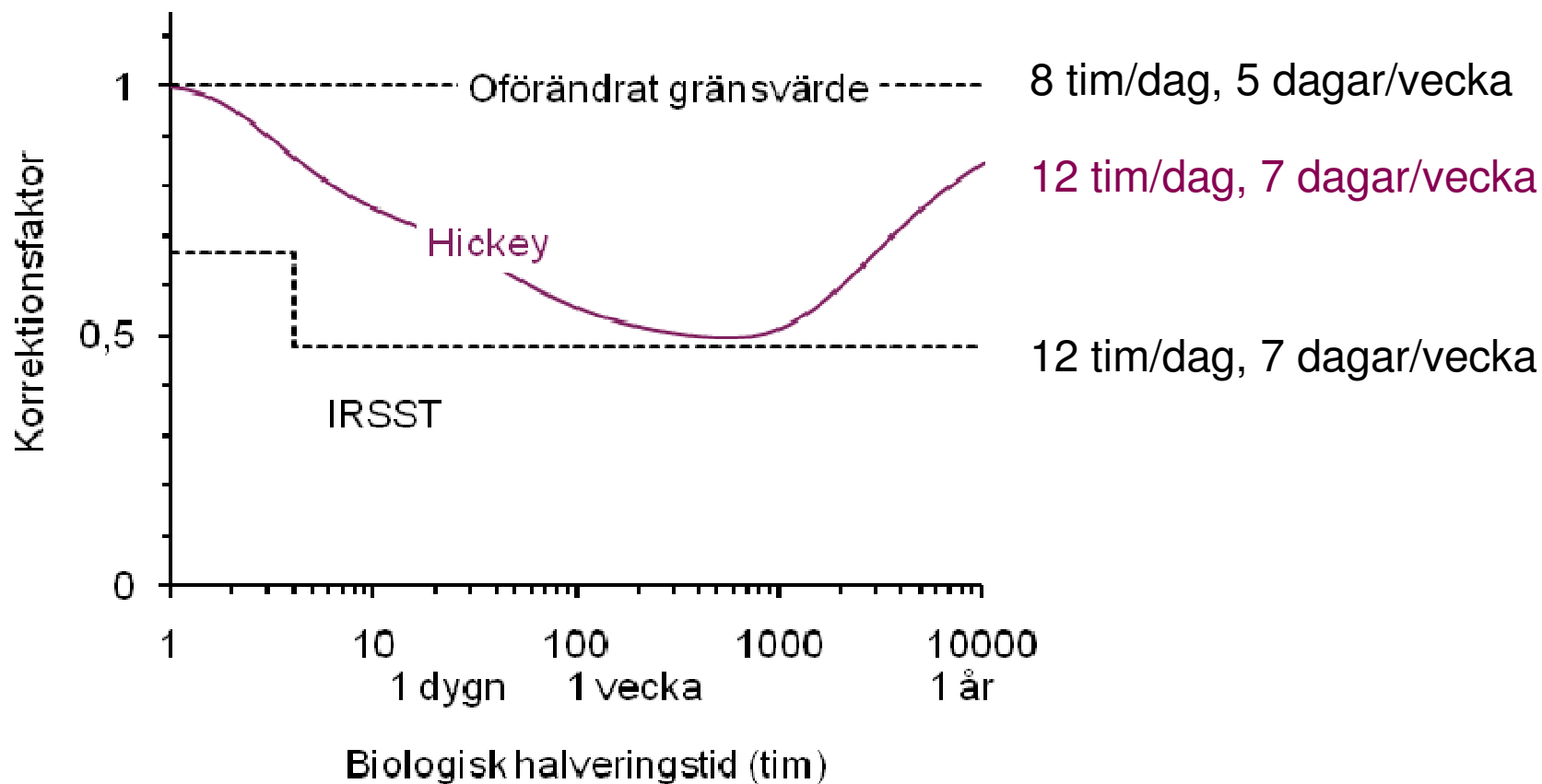
Halveringstid = 1 månad



Gränsvärdeskorrigering som tar hänsyn till halveringstid



Gränsvärdeskorrigering som tar hänsyn till halveringstid



PBTK modeller

(Physiologically-based toxicokinetic)

- Matematisk modell baserad på kroppens anatomi och fysiologi
- Beskriver upptag och omsättning med datorsimulering
- Ger mer exakta samband mellan exponering (nivå, tid, mönster) och body burden
- Även andra faktorer kan inkluderas i modellen, t.ex.:
 - Arbetsbelastning
 - Hudupptag
 - Variation mellan individer
- Resurskrävande – endast utfört för fåtal ämnen
- Beskriver inte sambandet mellan body burden och toxisk effekt

Sammanfattning - slutsatser

- Flera outforskade/obesvarade frågor
- Gränsvärden för arbetsmiljö bör justeras om arbetspasset överstiger 8 timmar eller arbetsveckan överstiger 40 timmar
- Principen bör vara att gränsvärdena justeras så att skyddet blir detsamma som vid normal arbetstid
- Flera olika modeller för anpassning finns, t.ex. IRSST Quebec