

*IMM-Rapport nr 1/2008*

# **Riktvärden vid akut exponering för kemiska ämnen**

**Mattias Öberg  
Nicole Palmen  
Ulla Stenius  
Gunnar Johanson**



**Karolinska  
Institutet**



**Karolinska  
Institutet**

IMM-Rapport 1/2008

# **Riktvärden vid akut exponering för kemiska ämnen**

Institutet för miljömedicin

November 2008

*Mattias Öberg*

*Nicole Palmén*

*Ulla Stenius*

*Gunnar Johanson*



## Förord

Större kemikalieolyckor är ovanliga men kan få mycket allvarliga konsekvenser för enskilda människor och för samhället som helhet. Därför är det viktigt att de aktörer som har ett ansvar att agera vid en kemisk olycka förbereder sig och planerar hur de ska agera när en händelse inträffar. För hälsofarliga ämnen kan information om halter i luften utgöra ett viktigt beslutsunderlag vid akuta händelser, förutsatt att det finns tillförlitliga och snabba mätmetoder. För att kunna relatera halter av kemiska ämnen till hälsorisker utgör hälsobaserade riktvärden ett kraftfullt verktyg. Kunskapen om kemiska ämnens farlighet ökar ständigt och det finns ett nationellt behov av att ta fram riktvärden som kan användas vid samhällsplanering och akuta händelser.

Institutet för miljömedicin har med stöd från Socialstyrelsen fått i uppdrag att med olika forsknings- och utredningsprojekt stärka den katastrofmedicinska beredskapen med inriktning på industrikemikalier. Genomförandet bedrivs vid enheten för arbetsmiljötoxikologi med professor Gunnar Johanson som huvudansvarig och med dr Mattias Öberg som projektledare. Dr Nicole Palmen, gästforskare från Nederländerna, och docent Ulla Stenius vid enheten för biokemisk toxicologi deltar också i projektet.

Föreliggande rapport utgör en del av uppdraget från Socialstyrelsen. I arbetet med rapporten har Socialstyrelsen, Räddningsverket, Giftinformationscentralen och Kemikalieinspektionen lämnat synpunkter. Värdefulla kommentarer har även kommit från Annika Hanberg, Institutet för miljömedicin, Lisa Ekstig, Plast och kemiföretagen, samt Louise Bengtsson, Fire Safety Design AB.



## Innehållsförteckning

Förord .....	3
Innehållsförteckning .....	5
Förkortningar.....	6
Sammanfattning.....	7
Syfte och avgränsningar .....	10
Riktvärden vid akut exponering.....	11
Samhällsplanering .....	11
Planering av räddningsinsatser vid akuta händelser.....	13
Akuta händelser.....	13
Allmänt om akuta händelser .....	15
Olika typer av händelser .....	15
Kemisk detektion .....	15
Exponeringsvägar.....	16
Effekter av akut exponering .....	16
Olika tröskelnivåer .....	20
Exponeringstid .....	20
Toxikokinetik .....	21
Känsliga grupper.....	21
Process för framtagande av hälsobaserade riktvärden.....	23
Syfte och målgrupp.....	23
Prioritering av ämnen.....	23
Faroidentifiering.....	23
Dos-respons (kritisk effekt, tröskeldos).....	23
Hantering av osäkerhet (bedömningsfaktorer).....	24
Existerande system för riktvärden vid akut exponering.....	27
AEGL (EPA, USA) .....	28
ERPG (AIHA, USA) .....	33
TEEL/PAC (DOE, USA).....	34
Interventiewaarden (Nederländerna) .....	35
IDLH (OSHA och NIOSH, USA).....	36
Hygieniska gränsvärden (AV, Sverige).....	37
Andra riktvärden .....	39
Analys och diskussion.....	41
Exemplet svaveldioxid .....	41
Exemplet formaldehyd .....	44
Rekommendationer och slutsatser.....	47
Referenser .....	50

## Förkortningar

AEGL	Acute Exposure Guideline Level
AETL	Acute Exposure Threshold Level
AGW	Alarmeringsgrenswaarde, alarmgränsvärde
AIHA	American Industrial Hygiene Association
AV	Arbetsmiljöverket
BMD	Benchmark dose
DALY	Disability Adjusted Life Years
DOE	Department of Energy (USA)
DTL	Dangerous Toxic Load
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals
EEI	Emergency Exposure Indices
EPA	Environmental Protection Agency (USA)
ERPG	Emergency Response Planning Guideline
ETW	Einsatztoleranzwerte
FOI	Totalförsvarets forskningsinstitut
GOV	Government (USA)
HSE	Health and Safety Executive (Storbritannien)
IARC	International Agency for Research on Cancer
IDLH	Immediately Dangerous to Life and Health
IMM	Institutet för miljömedicin
IW	Interventiewaarden (Nederländerna)
KTV	Korttidsvärde
LBW	Levensbedreigende waarde, livshotande värde (Nederländerna)
LC <sub>50</sub>	Letal koncentration för 50 % av djuren
LD <sub>50</sub>	Letal dos för 50 % av djuren
LDSA	Level of Distinct Sensory Awareness
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level, den lägsta exponeringsnivå som ger upphov till observerbara negativa effekter
NGV	Nivågränsvärde
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level, den högsta exponeringsnivå som inte ger upphov till observerbara negativa effekter
OSHA	Occupational Safety and Health Administration (USA)
PAC	Protective Action Criteria
PIK	Prioriterade industrikemikalier
RIB	Räddningsverkets integrerade beslutsstöd för skydd mot olyckor
SEI	Seuil des effets irréversibles, tröskel för irreversibla effekter
SEL	Seuil des effets létaux, tröskel för letala effekter
SLOD	Significant Likelihood of Death
SLOT	Specific Level of Toxicity
SMHI	Sveriges meteorologiska och hydrologiska institut
TEEL	Temporary Emergency Exposure Level
TGV	Takgränsvärde
VRW	Voorlichtingsrichtwaarde, informationsriktvärde (Nederländerna)
WHO	World Health Organization

## Sammanfattning

Riktvärden vid akut exponering kan utgöra ett viktigt beslutsunderlag såväl i det förebyggande planeringsarbetet i samhället som i samband med en kemisk olycka. Värdena anger nivåer där effekter av olika allvarlighetsgrad kan uppkomma och relaterar därmed beräknade eller uppmätta koncentrationer till hälsorisker.

I Sverige, liksom i de flesta länder, strävar man efter att separera industriella anläggningar och transporter från angränsande miljöer genom planläggning. Detta regleras till exempel i Plan- och bygglagen samt i Sevesolagstiftningen. I samband med riskbedömningar av anläggningar och transporter används hälsobaserade riktvärden för att till exempel fastställa nödvändiga skyddsavstånd. Vilka riktvärden som ska användas är dock inte reglerat och de företag som genomför riskbedömningar beräknar ofta skyddsavstånd utifrån dödlig nivå hos djur ( $LD_{50}$ -värden), medan eventuella hälsoeffekter vid sidan om livshotande skador utelämnas.

I planeringen av räddningsinsatser kan man med hjälp av spridningsmodeller beräkna hur ett visst ämne sprider sig efter ett eventuellt utsläpp. Tillsammans med hälsobaserade riktvärden för akut exponering kan man sedan i förväg planera exempelvis dimensionering av insatsstyrkor, lämpliga zonindelningar, placering av saneringsplatser, lämplig indikatorutrustning och informationsbehov. I Sverige har Räddningsverket som en del av det integrerade beslutsstödet för skydd mot olyckor (RIB) tagit med en beräkningsmodell utvecklad av Totalförsvarets forskningsinstitut (FOI) för att kunna simulera spridningen av gaser och aerosoler. I denna modell kan hälsobaserade riktvärden läggas in för att relatera de beräknade koncentrationerna till hälsorisker.

Akuta händelser med kemikalieutsläpp som följd kan kategoriseras utifrån flera olika perspektiv. Vilken kategori som föreligger styr i viss mån hur planering och agerande utformas. En händelse kan till exempel vara allvarlig men hanterbar med tillgängliga resurser eller betecknas som en katastrof, där de normala resurserna och prioriteringarna inte räcker till. Om utsläppet är en olycka eller en avsiktlig spridning är en viktig faktor likaså om utsläppet är koncentrerat till en begränsad plats eller påverkar ett stort område. Ur toxikologisk synpunkt och för att fastställa riktvärden spelar dock dessa olika perspektiv mindre roll.

De flesta riktvärden för akut exponering fokuserar på luftburna kemiska ämnen och för den allmänna befolkningen kan det antas att intag via luftvägarna är den huvudsakliga exponeringsvägen. En akut exponering via luftvägarna kan ofta skada andningsorganen, men beroende på kemikalie, kan även skador uppkomma på ögon, hud, samt systemiska effekter på nervsystem, blod, hjärta, lever, njurar och muskler. Vissa ämnen kan vid enstaka exponering orsaka skador på fosterutveckling eller cancer.



De flesta hälsobaserade riktvärden anger tröskelnivåer över vilka effekter börjar uppkomma och är uppdelade i tre allvarlighetsnivåer: (1) milda övergående effekter, (2) irreversibla skador eller effekter som påverkar förmågan att undkomma exponering, samt (3) livshotande skador. Ibland anges även en nivå för sensorisk medvetenhet, exempelvis lukt. Hur lång tid exponeringen pågår (duration) påverkar också vilka effekter som uppkommer.

Vissa delar av en befolkning kan vara mer känsliga för akut exponering än medelålders friska vuxna, vilka ofta utgör normen i riskbedömningar. Vid exponering för samma koncentration i luften kan ökad känslighet bero på en eller flera av följande faktorer:

- Högre upptag via hud och/eller luftvägar
- Långsammare elimination av modersubstans
- Snabbare metabolism i kombination med långsammare elimination av toxiska metaboliter
- Högre känslighet i målorganet vid samma interna dos

Vanligt förekommande grupper med förhöjd känslighet mot kemiska ämnen är personer med astma eller andra luftvägsbesvär, gravida kvinnor, foster, barn, samt personer med olika sjukdomar.

Processen för att ta fram riktvärden för akut exponering kan indelas i olika steg: syfte och målgrupp, prioritering av ämnen, faroidentifiering, dos-responssamband, samt hantering av osäkerhet. Olika syfte och målgrupp kan till exempel vara att definiera nivåer för yrkesarbetande befolkning eller för alla invånare i ett område, inklusive känsliga grupper. Vilka ämnen man ska prioritera är också ett viktigt inledande steg. Därefter försöker man identifiera vilka hälsoeffekter som kan förknippas med kemikalien i fråga och beskriver hur dos-responssambanden ser ut. Utifrån dessa data identifieras sedan den effekt (kritisk effekt) som uppkommer vid lägst dos. Slutligen måste man ta hänsyn till den osäkerhet som finns i underlaget. Det kan till exempel gälla frågor kring skillnader i känslighet mellan arter och mellan individer. I många fall använder man bedömningsfaktorer (kallas även osäkerhets- eller säkerhetsfaktorer) för att hantera den okända variationen mellan en toxikologisk studie och den verklighet man vill beskriva.

Flera olika myndigheter och organisationer har tagit fram riktvärden för akut exponering. Denna rapport beskriver några av de mest använda (Tabell 1). I rapporten studeras två vanliga industrikemikalier (svaveldioxid och formaldehyd). Hur skiljer sig olika riktvärden åt och vilka orsaker finns till denna skillnad?

Avslutningsvis ges rekommendationer till fortsatt arbete och forskning för att på nationell och internationell nivå förbättra underlag och användande av hälsobaserade riktvärden vid akut exponering. Dessa rekommendationer avser:

- Inkludering av icke letala hälsoeffekter vid riskbedömningar i samband med fysisk planering
- Nationell prioriteringsordning för existerande riktvärden när det gäller effekter på allmänbefolkning
- Internationellt samarbete och harmonisering av riktvärden

- Studier av bestående effekter, cancer och fosterskador efter enstaka akut exponering
- Systematisk genomgång av hur känsliga grupper, till exempel barn, foster/gravida, eller personer med astma, kan påverkas vid akut exponering
- Studier kring hantering av osäkerhet och bedömningsfaktorer

**Tabell 1. System för akuta riktvärden som behandlas i denna rapport**

<b>Namn</b>		<b>Organisation</b>	<b>Hemsida</b>
AEGL	Acute Exposure Guidance Level	Environmental Protection Agency (EPA), USA	<a href="http://www.epa.gov/oppt/aegl/">www.epa.gov/oppt/aegl/</a>
AETL	Acute Exposure Threshold Level	Europeiskt forskningsprojekt	
DTL	Dangerous Toxic Load	Health and safety Executive, Storbritannien	<a href="http://www.hse.gov.uk/hid/haztox.htm">www.hse.gov.uk/hid/haztox.htm</a>
EEI	Emergency Exposure Indices	European centre for ecotoxicology and toxicology for chemicals (ECETOC)	<a href="http://www.ecetoc.org/">www.ecetoc.org/</a>
ERPG	Emergency Response Planning Guideline	American Industrial Hygiene Association (AIHA), USA	<a href="http://www.aiha.org/Content/InsideAIHA/Volunteer%2BGroups/ERPcomm.htm">www.aiha.org/Content/InsideAIHA/Volunteer%2BGroups/ERPcomm.htm</a>
ETW	Einsatztoleranz werte	Vereinigung zur Förderung des Deutschen Brandschutzes, Tyskland	<a href="http://www.vfdb.de/">www.vfdb.de/</a>
IDLH	Immediately Dangerous to Life and Health	National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), USA	<a href="http://www.cdc.gov/niosh/idlh/idlh-1.html">www.cdc.gov/niosh/idlh/idlh-1.html</a>
NGV TGV KTV	Yrkeshygieniska gränsvärden	Arbetsmiljöverket (AV), Sverige	<a href="http://www.av.se/teman/hygieniska/">www.av.se/teman/hygieniska/</a>
PAC	Protective Action Criteria	Department of Energy, USA	<a href="http://orise.orau.gov/emi/scapa/teels.htm">orise.orau.gov/emi/scapa/teels.htm</a>
SEL SEI	Seuil des effets létaux / seuil des effets irréversibles	Ministère de l'Écologie et du Développement Durable, Frankrike	
TEEL		Department of Energy, USA	<a href="http://orise.orau.gov/emi/scapa/teels.htm">orise.orau.gov/emi/scapa/teels.htm</a>
VRW AGW LBW	Interventie waarden	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Nederländerna	<a href="http://www.rivm.nl/en/aboutrivm/organisatien/vgc/sir/index.jsp">www.rivm.nl/en/aboutrivm/organisatien/vgc/sir/index.jsp</a>

## Syfte och avgränsningar

Akut exponering för kemiska ämnen kan förekomma i många olika situationer och hälsobaserade riktvärden är ett värdefullt beslutsstöd vid framförallt två situationer; räddningsinsatser vid kemiska olyckor och vid planering av kemiska anläggningar och transporter. Det finns en rad olika system för akuta riktvärden (Tabell 1) och flera av dessa används i Sverige. Detta öppnar för en stor osäkerhet vid såväl tolkning av data som vid kommunikation med räddningspersonal, samhällsplanerare och allmänhet. Samtidigt tas internationella initiativ för att harmonisera olika nationella riktvärden.

Denna rapport syftar till att utreda vilka olika riktvärden som förekommer i Sverige och internationellt samt att utreda och ge rekommendationer kring vilka värden som lämpar sig för olika situationer. I syftet ligger också att ge en allmän inblick i hur dessa riktvärden tas fram och på vilket sätt värdena kan vara betydelsefulla som beslutsunderlag.

Rapporten tar inte upp alla typer av akut exponering, t.ex. enstaka förgiftningstillbud, utan fokuserar på kemiska ämnen som kan komma att släppas ut i samband med läckage, industriexplosioner, bränder och transportolyckor och leda till större utsläpp. Rapporten tar heller inte primärt upp exponering som kan förekomma i arbetsmiljön även om relevanta jämförelser med arbetshygieniska gränsvärden görs. Den exponeringssituation som rapporten riktar in sig på gäller när allmän befolkning utsätts för exponering av ett ämne under en kort tid (<24 timmar) och man kan förutsätta att exponeringen endast sker vid något enstaka tillfälle i livet. Rapporten omfattar främst ämnen som kan förekomma i luften som gaser eller aerosoler.

Målgruppen för rapporten är i första hand de som arbetar med planering, respons och förebyggande arbete med kemiska olyckor. Detta arbete bedrivs både på nationell nivå, exempelvis Räddningsverket (från 1 januari 2009, Myndigheten för samhällsskydd och beredskap) och Socialstyrelsen samt på regional nivå (kommunala förvaltningar och räddningstjänst). Industrieföretag och byggkonsulter som arbetar med riskbedömning av anläggningar och transporter kan också ha glädje av vägledning eftersom riktvärden ofta används för att tolka resultat från olika spridningsmodeller i samband med fysisk planering. I den tänkta målgruppen ingår även personer inom hälso- och sjukvård som är ansvariga för organisationen i samband med kemiska olyckor och katastrofer.

## Riktvärden vid akut exponering

Olyckor som den i Bhopal 1984, då metylisocyanat läckte ut och dödade minst 2 500 och skadade cirka 200 000 människor, visar med tydlighet vad som kan bli följden av en allvarlig olycka vid anläggningar med farliga kemikalier i områden där många människor lever och arbetar. Ett viktigt användningsområde för riktvärden vid akut exponering är det förebyggande planeringsarbetet i samhället. Det kan gälla såväl fysisk planering av industrier, byggnader och infrastruktur som planering av räddningsinsatser. I de fall då man har möjlighet att mäta eller uppskatta nivåer av ett ämne i samband med en olycka kan riktvärden dessutom vara ett viktigt verktyg för att tolka informationen i termer av hälsorisker för såväl allmänhet som räddningspersonal.

## Samhällsplanering

### *Fysisk planering*

I de flesta europeiska länder, liksom i Sverige, strävar man efter att separera industriella anläggningar från angränsande miljöer genom planläggning där man till exempel fastställer nödvändiga skyddsavstånd. Som beslutsunderlag görs riskbedömningar där man kvalitativt och kvantitativt bedömer risken med en viss anläggning. I plan- och bygglagen (PBL 1987:10) anges att hänsyn skall tas till människors liv och hälsa vid fysisk planering. För att analysera lämpligheten av en anläggning görs ibland miljökonsekvensbeskrivningar, men eventuell påverkan på människors hälsa beaktas oftast bara i relation till långvarig exponering. När det gäller analyser av olycksrisker är det vanligt att man analyserar risken för att människor omkommer vid en olycka. Övriga konsekvenser för människors hälsa saknas ofta i riskanalysen.

Då det gäller fysisk planering är det främst plan- och bygglagen som ställer krav på olika riskhänsyn. Det finns dock en rad andra lagar, förordningar och föreskrifter som bidrar till samhällsplaneringen och ansvaret för människors hälsa. Enligt miljöbalken (1998:808) ska platsen för en verksamhet väljas med minsta intrång och olägenhet för människors hälsa. Lagen om skydd mot olyckor (2003:778) fördelar ansvaret mellan den som utövar farlig verksamhet, kommunerna och staten. Innehållet utvecklas vidare i Statens räddningsverks allmänna råd och kommentarer om skyldigheter vid farlig verksamhet (SRVFS 2004:8).

Det finns ett stort antal aktörer i olika steg i planprocessen. Statliga myndigheter är framför allt Boverket och länsstyrelserna. På den lokala nivån verkar flera olika aktörer: stadsbyggnadskontoren, miljö- och hälsoskyddsförvaltningarna, kommunala räddningstjänsterna, gatu- och fastighetskontoren, byggherrar och konsulter.

### *Sevesodirektivet*

Det svenska regelverket för verksamheter där farliga ämnen vid ett och samma tillfälle förekommer i vissa mängder bygger på det så kallade Sevesodirektivet. Det första Sevesodirektivet tillkom 1982 med anledning av flera stora kemikalieolyckor och har fått sitt namn efter den norditalienska staden Seveso, där en explosion i en fabrik som tillverkade bekämpningsmedel (fenoxisyror) resulterade i ett utsläpp av dioxin som spred

sig över en yta på ungefär 25 kvadratkilometer. Mer än 600 människor evakuerades och cirka 2 000 fick behandling för akut dioxinförgiftning.

1994 presenterade EU-kommissionen ett förslag till ett nytt direktiv för Europarådet och Europaparlamentet, det som sedan blev Seveso II-direktivet (96/82/EG). I Sverige är direktivet infört genom lagen (SFS 1999:381) och genom förordningen (SFS 1999:382) om åtgärder för att förebygga och begränsa följderna av allvarliga kemikalieolyckor (den så kallade Sevesolagstiftningen), förordningen om skydd mot olyckor (SFS 2003:789) samt genom arbetsmiljölagstiftningen. Tillsynen bedrivs av länsstyrelserna respektive Arbetsmiljöverket. Aktuell information finns på [www.seveso.se](http://www.seveso.se).

För varje kemikalie finns två olika gränsmängder som delar in verksamheterna i en lägre respektive högre kravnivå. Alla verksamhetsutövare är, oberoende av kravnivå, skyldiga att upprätta ett handlingsprogram för hur riskerna med allvarliga kemikalieolyckor ska hanteras. De som omfattas av den lägre kravnivån är därutöver skyldiga att lämna en anmälan till länsstyrelsen. För den högre kravnivån gäller skyldighet att upprätta en säkerhetsrapport och en intern plan för räddningsinsatser som ska lämnas till länsstyrelsen. Gränsmängderna som definierar kravnivåer anges i bilagan till förordningen (SFS 1999:382) om åtgärder för att förebygga och begränsa följderna av allvarliga kemikalieolyckor, i bilaga 1 i AFS 2005:19 samt i förordningen (SFS 1998:899) om miljöfarlig verksamhet och hälsoskydd. Giftiga ämnen (riskfraserna R23, R24, R25) samt ämnen som utvecklar giftig gas i kontakt med vatten (R29) har gränsmängderna 50 ton på den lägre kravnivån och 200 ton på den högre. Mycket giftiga ämnen (riskfraserna R26, R27, R28) har gränsmängderna 5 ton på den lägre kravnivån och 20 ton på den högre. Vissa, i direktivet specificerade ämnen, har särskilda gränsmängder som avviker från de allmänna gränsmängderna baserat på klassificering. Ett exempel på skärpta gränser är klorgas som är klassat som giftigt vid inandning (R23) men ändå har gränserna 10 respektive 25 ton. Ett motsatt exempel är metanol, som har gränserna 500 respektive 5 000 ton trots att även det är klassat som giftigt vid inandning, hudkontakt eller förtäring (R23, R24, R25). Reglerna innebär även skyldigheter för kommunerna, som ska informera berörda, till exempel boende i området, om de risker verksamheten medför och hur de ska bete sig vid en olycka. Kommunen är också skyldig att utarbeta en särskild plan för räddningsinsatser vid dessa anläggningar.

### ***Transport av farligt gods***

Farligt gods är ett samlingsbegrepp för ämnen och produkter, som har sådana farliga egenskaper att de kan skada människor, miljö, egendom och annat gods, om de inte hanteras rätt under transport, lastning och lossning. När man planerar vilka transportvägar som ska användas för farligt gods används modeller liknande de för fasta verksamheter för att beräkna spridning och hälsopåverkan vid olika typer av utsläppsscenarioer.

### ***Användningen av hälsobaserade riktvärden vid fysisk planering***

Hälsobaserade riktvärden kan vara till hjälp för att planera för zonindelning, saneringsplatser, val av indikatorutrustning och för att uppskatta hälsoriskerna för arbetare och kringboende. En viktig komponent i den förberedande planeringen är behovet av att kunna förutse vilka typer av effekter som kan uppkomma vid ett okontrollerat utsläpp

samt hur omfattande skador man kan räkna med. Genom att använda sig av riktvärden kan man även få stöd i att förändra processer i en anläggning för att minska hälsoriskerna.

Olika typer av referensvärden kan användas för att beskriva eventuella konsekvenser av en stor olycka eller katastrof. I Frankrike har man till exempel tagit fram bedömningar om vilket avstånd från en anläggning eller transportled som man kan anta att de första dödsfallen alternativt irreversibla effekterna riskerar att uppkomma vid en allvarlig olycka (Christou *et al.*, 1999). I Sverige används ofta LD<sub>50</sub>-värden från djurförsök för att uppskatta vilken exponering som utgör ett direkt hot mot människors liv och hälsa (Bengtsson and Lundgren, 2008). Det medför att beslutsunderlaget som ges till kommunen i form av en riskanalys i detaljplaneprocessen till största delen saknar analys av hälsorisker i samband med olyckor.

### **Planering av räddningsinsatser vid akuta händelser**

Planering, utbildning och övning av räddningsinsatser är viktigt för att kunna hantera en insats vid en akut händelse. I detta skede har man goda möjligheter att beräkna utfallet vid flera tänkbara scenarier. Med hjälp av historiska lokala väderdata (lufttemperatur, vindriktning, vindhastighet) kan man med matematiska modeller beräkna den troliga plymen för ett givet ämne, d.v.s. hur det sannolikt sprids i luftlagren. Detta ger underlag för dimensionering av insatsstyrkor, lämpliga zonindelningar, placering av saneringsplatser och lämplig indikatorutrustning. Hälsobaserade referensvärden är nödvändiga för att kunna få en uppfattning av vilken typ av skador som kan uppträda och hur långt ifrån utsläppet det är troligt att dessa inträffar.

FOI har utvecklat en modell som simulerar spridningen av vanligt förekommande och giftiga ämnen (Fischer *et al.*, 1998). Räddningsverket har infogat modellen i det integrerade beslutstödet för skydd mot olyckor (RIB). Hälsobaserade riktvärden kan läggas in i modellen för att relatera de beräknade koncentrationerna till hälsorisker.

### **Akuta händelser**

Referensvärden för effekter vid akut exponering kan vara värdefullt som beslutsunderlag i alla faser av en akut insats. Detta är dock ofta kopplat till information om vilka halter som förekommer och indikeringsförmågan är därför central. Man kan dela in användningen av indikatorutrustning i samband med en insats i tre olika faser beroende på tidsperspektiv. I den inledande fasen har man normalt varken tillgång till specialistkompetens eller specialutrustning. Den indikatorutrustning som finns tillgänglig i det initiala skedet, 10-20 minuter, har till syfte att varna räddningsarbetarna för överhängande fara, för till exempel höga stråldoser eller explosiva gasblandningar. Vartefter fler enheter kopplas till insatsen förstärks indikeringsförmågan. Uppmätta koncentrationer kan sedan tolkas med hjälp av hälsobaserade riktvärden. Utifrån en i förväg fastställd lokal eller regional indikatorprioritering, exempelvis utarbetad med hjälp av Räddningsverkets lista över prioriterade industrikemikalier (PIK-listan) bör man kunna mäta de vanligast förekommande giftiga ämnena. I ett längre perspektiv finns möjligheter till nationell/regional expertkompetens och tillgång till avancerad analysutrustning för att identifiera, kvantifiera och utvärdera farliga kemiska ämnen. Det kan till exempel handla om fjärrövervakning, saneringskontroll och provtagning.

Spridningen av ett kemiskt ämnen i luften kan även beräknas i ett akut läge med hjälp av modellen i RIB (se föregående avsnitt). Programmet hämtar då automatiskt aktuella lokala väderdata från Sveriges meteorologiska och hydrologiska institut (SMHI).

# Allmänt om akuta händelser

## Olika typer av händelser

Akuta händelser kan kategoriseras utifrån flera olika perspektiv. I ett historiskt perspektiv kan man se att ämnesområdet katastroftoxikologi har utvecklats utifrån framför allt tre perspektiv: konsekvens, orsak/avsikt och lokalisering.

*Konsekvensen* av en händelse med ett giftigt ämne kan beskrivas i termer som incident, olycka, allvarlig händelse och katastrof. Graderingen av konsekvensen är bland annat kopplat till resurstillgången. Det som är en allvarlig händelse i ett sammanhang kan vara en katastrof om de tillgängliga resurserna inte är tillräckliga. Andra viktiga parametrar som kan användas för att klassificera konsekvensen av en kemisk katastrof kan vara antalet drabbade, utbredningen, och omfattningen av nödvändiga åtgärder för att hantera situationen.

*Orsaken* till eller *avsikten* bakom en händelse kan variera. I mitten av förra seklet var typscenariot för en kemisk katastrof kopplat till användningen av kemiska stridsmedel. Efter det kalla kriget har utvecklingen breddats till att i hög grad omfatta kemiska olyckor. Sevesodirektivets tillkomst är ett tydligt tecken på denna utveckling. Från att ha inriktats mot ett fåtal kemiska stridsmedel breddades skyddsbehovet till att omfatta alla relevanta industrikemikalier. Under det senaste decenniet har dessutom terrorism med vanliga industrikemikalier blivit en reell hotbild.

Ett tredje perspektiv som starkt påverkar hantering och riskbedömning av kemiska ämnen är *lokaliseringen*. Förmågan att planera och hantera en händelse beror till stor del på om utsläppet sker från en fast installation, under transport eller via en mer diffus spridning. Vad gäller fasta installationer finns tydliga regelverk och även transporter är omgärdade med restriktioner för att minimera riskerna. Ett exempel på mer svårhanterad diffus spridning är det radioaktiva nedfallet efter kärnkraftsolyckan i Tjernobyli.

## Kemisk detektion

Det finns mängder av olika analysmetoder för att detektera kemiska ämnen och deras koncentration. Detektionen kan vara inriktad på identifiering då man vill veta om ett ämne förekommer eller kvantifiering då halten bestäms. Ibland räcker det att veta om halten är under eller över ett i förväg bestämt värde, s.k. semikvantitativ analys.

Man kan dela in analysmetoderna i olika kategorier utifrån om de ska användas på platsen (punktdetektorer), på avstånd (standoff-detektorer) eller för att analysera ett prov (analysinstrument). Inom varje kategori finns flera olika tekniker att tillgå. Valet av kategori och metod beror både på ämnet man vill analysera och vad informationen skall användas till. Punktdetektorer kan till exempel användas för att kartlägga ett förorenat område eller varna räddningspersonal om ett giftigt gasmoln passerar detektorn. Ett annat viktigt användningsområde kan vara att tidigt identifiera personer som blivit kontaminerade och behöver saneras. Standoff-detektorer används för att från långt håll (upp till 5 km) kunna detektera och varna för moln av farliga ämnen. Olika typer av mer



sofistikerade analysinstrument kräver stort tekniskt kunnande och är ofta svåra att använda utanför laboratoriemiljö. Å andra sidan är det kraftfulla metoder för att analysera mycket låga koncentrationer med stor precision och noggrannhet.

En analysmetod bör ha hög specificitet och känslighet för det ämne och den typ av prov (jord, luft, vatten etc.) man analyserar, samtidigt bör metoden kunna ge tillförlitliga svar även om den utsätts för störningar. En kort tid för att starta och genomföra en analys är naturligtvis viktigt om man vill kunna reagera snabbt. Kanske vill man kunna koppla analysen till en automatisk larmfunktion. Andra faktorer som kan vara avgörande är till exempel mobilitet och behov av resurstöd i form av teknisk personal, utbildningsbehov, energiförsörjning och kostnad.

## **Exponeringsvägar**

### ***Inandning***

De flesta riktvärden för akut exponering fokuserar på luftburna ämnen och för den allmänna befolkningen kan det antas att intag via luftvägarna är den huvudsakliga exponeringsvägen. Gaser och flyktiga ämnen som lätt förångas utgör störst risk för inhalationsexponering. Även icke-flyktiga ämnen kan dock tas upp via luftvägarna om de sprids som små partiklar eller aerosol. Partikelstorleken är då avgörande för var i luftvägarna de fastnar. Mycket små partiklar når ända ner i de minsta lungblåsorna (alveolerna). Större partiklar fastnar länge upp i luftvägarna och kan där ge effekt. En viss del av partikulärt material transporteras upp mot svalget och sväljs ned till mag-tarmkanalen.

### ***Hudupptag***

Även om ett ämne finns i luften kan absorption via huden vara en viktig exponeringsväg, särskilt när det handlar om gaser eller flyktiga vätskor som kan ge systemtoxiska effekter. Viktigaste exponeringssättet när det gäller ögon och hud är dock direkta stänk eller annan direkt kontakt.

### ***Förtäring***

Många ämnen är akut giftiga vid förtäring, men denna exponeringsväg är irrelevant i de flesta katastroftoxikologiska sammanhang. Ett tänkbart undantag är utsläpp av gifter till dricksvatten eller till produktionskedjan för livsmedel.

## **Effekter av akut exponering**

Exponering för ett akuttoxiskt ämne kan leda till en rad olika effekter, med ökande allvarlighetsgrad vid högre doser. I en riskbedömning inriktar man sig på att identifiera den effekt som har högst relevans för människor och som uppkommer vid lägst dos. För att göra detta krävs dock en systematisk genomgång av alla tänkbara effekter och deras dos-responssamband.

### ***Effekter på andningsorganen***

Andningsvägarna är ett organsystem som tidigt exponeras för ämnen (gaser, aerosoler och partiklar) i luften. Varje del av luftvägarna har sin särskilda känslighet beroende på metabol aktivitet, tjocklek på slemhinnan, celltyp och funktion. Den biologiska responsen kan också skilja mellan olika arter.

De kemisk-fysikaliska egenskaperna av ett ämne styr i hög utsträckning var i luftvägarna upptaget/effekten äger rum. Reaktiva ämnen påverkar ofta slemhinnor och epitel i de övre luftvägarna medan mindre reaktiva ämnen tränger ner i de nedre luftvägarna.

Vattenlösliga ämnen tas snabbt upp i de övre luftvägarna, medan mer fettlösliga följer med längre ner i luftvägarna. Amfipatiska ämnen (substanser som är både vatten- och fettlösliga) kan skada lungornas viktiga ytskikt. Om detta ytskikt skadas kan livshotande lungödem (vätskeansamling i lungorna som hindrar blodet från att ta upp luftens syre) uppstå. För partiklar brukar man anta att partiklar större än 10 µm fastnar i de övre luftvägarna tillsammans med mycket små partiklar mindre än 0,01 µm, som fångas upp genom diffusion. Ämnen som når nedre luftvägarna kan där orsaka inflammatoriska effekter av olika allvarlighetsgrad från akut irritation till allvarligare skador och ödem.

### ***Effekter på ögon***

Effekter på ögonen leder till problem med koordination och orienteringsförmåga, vilket är centralt för att kunna fly undan en exponeringssituation. Den vanligaste ögonskadan uppstår till följd av att kemikalier stänker in i ögat. Vissa ämnen orsakar en direkt skada och smärta, medan andra ämnen kan orsaka skador som sakta förvärras. De allvarligaste skadorna ger ofta liten smärtupplevelse då skadan även förstör de sensoriska nerverna. Vissa effekter på synen kan orsakas av neurotoxiska ämnen. Låga doser av nervgas leder till exempel till att pupillen drar ihop sig vilket försämrar mörkerseendet.

### ***Hudeffekter***

I samband med luftburen exponering vid kemiska olyckor uppkommer ofta hudeffekter vid högre koncentrationer än effekter på luftvägar och ögon. Direkta hudeffekter är framförallt irritation och frätskador. Mildare effekter kan vara rodnad till följd av ökad genomblödning. Det klassiska exemplet på ett ämne som ger allvarliga hudeffekter är senapsgas. Senapsgasen/vätskan är starkt reaktiv och resulterar i hudödem och celledöd (nekros). De första symtomen är ofta klåda som övergår i rodnad. Efter en till fyra dagar bildas blåsor på den exponerade kroppsytan.

### ***Urskiljbar lukt***

Lukt är en annan ”effekt” som medieras via nervsystemet och som kan användas för att bestämma riktvärden. Att känna lukter av kemikalier gör människor medvetna om exponeringen och kan fungera som varningssignal samt påverkar vilket informationsbehov som finns efter ett utsläpp. Det finns dock en stor variation mellan hur olika individer uppfattar lukter och dessutom är adaptation (att lukten efter ett tag inte längre uppfattas) ett vanligt förekommande fenomen. Många giftiga gaser saknar också lukt, till exempel kolmonoxid, medan andra snabbt slår ut luktsinnet. Svavelväte har i

låga koncentrationer en stark odör av ruttet ägg, men vid högre koncentrationer (>100 ppm) slås luktsinnet ut (Svendsen, 2001).

### ***Systemiska effekter på nervsystem, hjärta, lever, njurar och muskler***

Skador som uppkommer på andra ställen än exponeringsstället klassificeras som systemiska effekter och kan drabba många olika typer av organ.

Nervsystemet (både det centrala och perifera) är ett viktigt målorgan för många akuttoxiska ämnen. Effekterna kan vara mer eller mindre specifika och visa sig som allt från illamående, kräkningar, huvudvärk, yrsel, dåsighet, störd koncentrationsförmåga och förlängd reaktionstid till irritabilitet, försämrat minne, utmattning, eufori, passivitet, förvirring, gångsvårigheter eller medvetslöshet. Ofta utvecklas symptomen snabbt och effekterna är för det mesta reversibla, med undantag för situationer då nervsystemet skadats av syrebrist som permanent skadat nervcellerna. Allvarliga effekter på nervsystemet påverkar ofta en persons förmåga att fly undan, vilket kan vara av betydelse för sättandet av riktvärden för akut exponering.

Mekanismerna för neurotoxicitet varierar från direkta nervskador (t.ex. metylkvicksilver) till hämning av enzym i nervvävnaden (t.ex. hämning av acetylkolinesteras med nervgaser baserade på organiska fosfatestrar). En del organiska fosfatestrar kan också ge upphov till fördröjd neurotoxicitet som visar sig i form av koordinationssvårigheter som utvecklas till allvarlig muskelsvaghet en till två veckor efter en hög engångsdos.

Hjärtat är ett annat organ som kan drabbas av systemiska effekter. Vid en olycka uppstår ofta en akut stressituation med adrenalinutsöndring, som leder till ökad hjärtaktivitet och höjt blodtryck, vilket kan öka risken för hjärtinfarkt hos personer med hjärtkärlsjukdom. Kemisk exponering kan också påverka hjärtats nervsignaler vilket i kombination med ökade adrenalinnivåer kan ge arytmier vilket kan påverka förmågan att fly samt vara livshotande vid mycket hög puls.

Levern är med sin stora genomblödning i hög grad utsatt för främmande ämnen. Akuta leverskador kan visa sig som levernekros (exempelvis vid etanolförgiftning), leverförfettning och minskad gallproduktion vilket leder till ackumulering av bland annat bilirubin (gulst). Vid leverskada kan följande symptom uppkomma: känsla av hetta, rodnad och oro, pulserande huvudvärk, buksmärter, överkänslighet för alkohol samt gulst. Leverskador kan på sikt vara livshotande.

Även njurarna kan påverkas. Den vanligaste platsen för njurskador till följd av akut exponering är proximala tubuli, där huvuddelen av reabsorptionen av bl.a. vatten, salt, socker, protein sker. Effekter på njurarna visar sig vanligen efter några timmar till dagar och symptomen kan variera från ökad mängd protein i urinen till totalt bortfall av njurfunktionen.

Ett antal akuttoxiska ämnen skadar musklernas funktion. Nervgaser (t.ex. sarin) och vissa organofosfatbaserade insekticider (t.ex. paration) verkar genom att hämma acetylkolin-

esteras, vilket i allvarliga fall kan hota andningsmuskulaturen och därför vara livshotande. Andra ämnen, som till exempel fenol, kan ge direkta vävnadsskador.

### **Syrebrist**

Syrebrist (hypoxi) i olika vävnader kan uppkomma på flera olika sätt (Tabell 2). Fyra olika typer av kan särskiljas, (1) hypemisk hypoxi då syrets bindning till hemoglobin hindras, som till exempel vid bildande av methemoglobin och karboxyhemoglobin, (2) histotoxisk hypoxi orsakad av ämnen som skadar vävnaden så att cellernas utnyttjande av syre blockeras, (3) hypoxisk hypoxi, som uppkommer vid lågt syretryck, samt (4) stagnant hypoxi orsakad av rubbningar av blodcirkulationen orsakade av till exempel chocktillstånd. Oavsett orsak kan hypoxi vara livshotande. Hjärnan är det organ som är känsligast för syrebrist. Personer med ischemisk hjärtsjukdom utgör en känslig grupp eftersom de redan har en begränsad blodcirkulation.

**Tabell 2. Olika orsaker till syrebrist (hypoxi).**

	<b>Namn</b>	<b>Beskrivning</b>	<b>Exempel</b>
1	Hypemisk hypoxi	De röda blodkropparna kan inte binda syre	Nitrat: Bildande av methemoglobin Kolmonoxid: Bildande av karboxyhemoglobin
2	Histotoxisk hypoxi	Cellerna kan inte använda syre	Vätecyanid: Bindning till Cytokrom C
3	Hypoxisk hypoxi	Lågt syretryck	Syrebrist på grund av brand eller att andra tyngre gaser trycker undan syre.
4	Stagnant hypoxi	Störd cirkulation	Blodflödet hindras på grund av blödning eller chock.

### **Effekter på utveckling, fertilitet och reproduktion**

Gravida kvinnor och deras ofödda barn räknas som potentiella riskgrupper eftersom graviditeten påverkar metabolism, andning och blodflöde. Vissa ämnen kan också verka direkt på utvecklingen av ett foster utan att påverka mamman. Skador på utvecklingen innefattar flera olika effekter som till exempel missfall, missbildningar, försenad utveckling och låg tillväxt. Funktionella effekter som initieras under tidig utveckling kan framträda senare i livet. Kemisk exponering kan orsaka skador på utvecklingen om fostret exponeras under vissa specifika perioder (utvecklingsfönster). Ett exempel är de missbildningar som uppkommer hos råttor efter exponering för metoxietanol under fosterutvecklingens tionde dag, men som inte förekommer alls vid samma exponering den femtonde dagen (Sleet *et al.*, 1996). Med nuvarande klassificeringssystem och test-batterier för akut toxicitet är dessa typer av effekter svåra att identifiera.

Kemiska ämnen kan störa fertiliteten på flera sätt. Testikelatrofi (förtvinande testiklar) är en relativt vanlig observation i djurförsök också efter en engångsdos. Effekter på äggstockarna är mer sällsynta. Negativa effekter på fruktsamheten kan i vissa fall uppkomma även om det inte syns några tydliga yttre förändringar på reproduktionsorganen. Reversibel sterilitet kan förekomma, men irreversibel sterilitet till följd av akuta exponeringar via inhalation är mycket ovanligt.

### ***Carcinogena och mutagena effekter***

Eftersom cancer är en sjukdom som utvecklas under lång tid och i flera steg krävs ofta en lång tids exponering eller upprepade exponeringstillfällen. Det finns dock exempel på ämnen som kan orsaka tumörer efter endast ett exponeringstillfälle, även om latenstiden vid dessa tumörsjukdomar varit relativt lång. Dessa ämnen är ofta starkt mutagena och/eller celltoxiska. Brandmän som exponerats för 1,3-diklorpropen har till exempel visats ha en ökad risk för non-Hodgkins lymfom. Dioxin är ett exempel på ett icke celltoxiskt carcinogent ämne som ökar risken för cancer på grund av att ämnet har lång halveringstid i kroppen (ACUTEX, 2006).

### **Olika tröskelnivåer**

De flesta hälsobaserade riktvärden vid akut exponering är uppdelade i tre olika nivåer för olika typer av allvarlighetsgrad, från luktrösklar till livshotande eller letala effekter. Riktvärdena anger oftast den koncentration (tröskelnivå) där effekter av en viss karaktär börjar uppkomma.

Den högsta tröskelnivån (nivå 3) definieras i de flesta system som den koncentration där den allmänna befolkningen, inklusive känsliga individer, kan drabbas av livshotande skador eller död till följd av en akut exponering. Hur effektnivån definieras varierar mellan olika system. Det franska SEL utgår från den koncentration där 1 procent av de exponerade avlider ( $LC_{01}$ ) medan det brittiska SLOD motsvarar den koncentration där 50 procent avlider ( $LC_{50}$ ).

Den mellersta tröskelnivån (nivå 2) inkluderar ofta både irreversibla skador, inducerad oförmåga att undfly exponeringen samt allvarliga skador, oberoende om dessa är övergående eller inte.

Den lägsta tröskelnivån (nivå 1) används för att definiera var olika besvär börjar uppkomma. Det kan gälla effekter som irritation och andra milda och övergående hälsoeffekter. Störande lukt ingår i flera system i definitionen av nivå 1.

Relativt nyligen har en tröskelnivå för sensorisk medvetenhet börjat användas (nivå 0). Den definieras som en nivå under vilken de flesta människor inte märker att de är exponerade. Det kan till exempel innebära att man inte kan känna någon lukt av ämnet.

### **Exponeringstid**

Generellt sett förvärras eller förstärks effekten ju längre tid man exponeras för ett giftigt ämne. Varaktigheten (durationen) tillsammans med koncentrationen är alltså avgörande för effekten. En del riktvärdes-system har olika referensvärden beroende på exponeringstid, från minuter till timmar. Inom det brittiska systemet (DTL) har man valt att uttrycka sambandet mellan koncentration och exponeringstid i form av en specifik ekvation för varje kemikalie.

Vid inhalation är exponeringstiden den tid då inandning sker. Vid hudexponering är det tidsperioden under vilken ämnet är i direkt kontakt med huden. En aktiv saneringsinsats

genom att avlägsna ämnet och eventuella kläder som kan innehålla ämnet eller att sanera med vatten eller saneringsmedel minskar exponeringstiden. Även ett ämnes flyktighet påverkar exponeringstiden då en snabb avdunstning ger kort exponeringstid. Effekten av ett ämne kan dock fortsätta efter att exponeringskällan avlägsnats eftersom ämnet kan ha absorberats i andningsvägar, hud eller ögon.

Sambandet mellan koncentration och tid uppmärksammades tidigt av den tyske kemisten Fritz Haber (Haber, 1924), vilket senare gav namn åt "Habers regel",  $C \times t = \text{konstant}$ , där  $C$  är koncentrationen i luft och  $t$  är tiden som exponeringen pågår. Enligt denna regel kan en fördubbling av exponeringstiden ge samma effekt, förutsatt att nivån halveras. En rad studier har dock visat att för många akuta effekter gäller att koncentrationen är mer betydelsefull än tiden och Habers regel modifieras ofta till  $C^n \times t = \text{konstant}$ , där exponenten ( $n$ ) avgör hur snabbt toxiciteten stiger med ökad koncentration. För akuta effekter är  $n$  erfarenhetsmässigt ofta omkring 2 men kan vara så hög som 8 (svavelväte) (OEHHA, 2008 (draft)).

## Toxikokinetik

Hur ett kemiskt ämne tas upp, distribueras i kroppen, metaboliseras och utsöndras beskrivs i toxikokinetiska studier. Kinetiken har en avgörande betydelse för om ett ämne kan orsaka skador i samband med en kemikalieolycka. Kinetiken kan påverkas av den akuta händelsen i sig. Skador på huden eller inre epitel som luftvägar kan till exempel leda till ett ökat upptag över huden eller slemhinnorna. Vid en fysiskt ansträngande situation, exempelvis flykt från ett katastrofområde, eller som respons på stress ökar lungventilationen och därmed även upptaget av luftburna ämnen. Det kan även finnas inneboende skillnader mellan individer som påverkar hur snabbt ett ämne kan metaboliseras och utsöndras, till exempel individuella variationer i hur effektivt nedbrytningsenzym arbetar. Spädbarn har ofta en lägre kapacitet att bryta ner och utsöndra kemiska ämnen.

## Känsliga grupper

Grupper av befolkningen kan vara mer känsliga för akut exponering än den friska vuxna befolkningen, vilken ofta utgör normen. Vid exponering för samma koncentration i luften kan ökad känslighet bero på någon av följande faktorer:

- Högre upptag via hud och/eller luftvägar
- Långsammare elimination av modersubstans
- Snabbare metabolism i kombination med långsammare elimination av toxiska metaboliter
- Högre känslighet i målorganet vid samma interna dos

I en riskbedömning behöver känsliga grupper identifieras och deras specifika risk kvantifieras eller kompenseras för med hjälp av bedömningsfaktorer (se avsnittet Hantering av osäkerhet). En känslig grupp kan bestå av personer med bakomliggande sjukdomar som astma och hjärtkärlsjukdom, men kan också bestå av grupper med särskilda genetiska varianter (s.k. polymorfier). Dessutom kan det förekomma enskilda fall av ökad känslighet, till exempel vid sällsynta sjukdomar. Känsliga individer utelämnas ofta vid riskbedömningar avseende den allmänna befolkningen, och

gränsdragningen för hur stor en känslig grupp ska vara för att ingå i sådana bedömningar är ständigt föremål för diskussion. Viktiga aspekter är i vilken grad man kan identifiera den känsliga gruppen och om dataunderlaget är tillräckligt för att bedöma riskerna för denna.

De känsliga grupper som anses viktigast i samband med akut exponering är foster, gravida kvinnor, nyfödda, barn samt personer med nedsatt syreupptagningsförmåga och respiratorisk sjukdom (Tabell 3). Dessa grupper utgör en ganska stor andel av befolkningen. Antalet astmatiker uppskattas till exempel vara mellan 5 och 10 procent av den vuxna befolkningen och i Sverige finns ca 500 000 barn under 5 år. Utöver dessa grupper finns många personer som lever med andra sjukdomar som gör dem särskilt känsliga. Det kan till exempel gälla människor med hjärtsjukdom som bland annat har en ökad känslighet för minskat syreupptag.

**Tabell 3.** Exempel på särskilt känsliga grupper och deras hälsoeffekter vid akut exponering

Känslig grupp	Hälsoeffekter vid exponering
<i>Irriterande och frätande ämnen</i>	
Personer med andningssvårigheter	Svullnad i luftvägarna
Personer med astma	Luftrörssammandragningar, svullnad i luftvägarna
Personer med lunginflammation eller kronisk lungsjukdom	Lungödem, akut inflammation, försämrad lungfunktion
<i>Systemtoxiska effekter</i>	
Prenatalt	Direkta fosterskador och indirekta fosterskador via effekter på den gravida kvinnan (t.ex. minskad syretillförsel)
Barn	Barn under 4 mån drabbas lättare av methemoglobin Barn under 1 år har kinetik som skiljer sig från vuxna Barn under 2 år är ofta känsligare för mutagena ämnen Barn under 6 år kan i vissa fall bilda mer toxiska metaboliter

# Process för framtagande av hälsobaserade riktvärden

## Syfte och målgrupp

Syftet med ett hälsobaserat riktvärde kan vara olika från fall till fall. Målgruppen kan variera från känsliga individer bland allmänheten till vissa yrkesgrupper eller situationer där en viss hälsorisk kan accepteras. Effekterna kan också variera från exempelvis obehaglig lukt till död.

## Prioritering av ämnen

Uppemot 30 000 kemiska ämnen används regelbundet i större volymer inom den europeiska industrin. För många av dessa finns begränsad kunskap om akut toxicitet och det finns ett behov att prioritera de ämnen som medför störst risk för allmänheten. Faktorer som bör vägas in i ett prioriteringssystem är volym, giftighet och hanteringssätt (inklusive risker vid transporter och avsiktliga utsläpp). Olika länder och organisationer har olika prioriteringssätt. En strategi baserad på de ämnen som olika EU-medlemsländer prioriterat med utgångspunkt från dagens Seveso-anläggningar har föreslagits som grund för en europeisk harmonisering (Trainor *et al.*, 2006).

## Faroidentifiering

För att kunna bedöma hälsoriskerna med en kemikalie måste man först identifiera vilka effekter ett ämne kan orsaka. Inledningsvis behöver man därför söka efter relevanta toxikologiska studier. Dessa kan finnas publicerade i den öppna vetenskapliga litteraturen eller vara studier som industrin genomfört. Tre huvudsakliga sökvägar brukar användas, (1) elektroniska databaser med information från granskade vetenskapliga tidskrifter och myndigheters egna forskningsprojekt och rapporter, (2) böcker och publicerade rapporter som exempelvis monografier och riskbedömningsdokument från olika organisationer samt (3) opublicerade toxicitetsdata från industri.

## Dos-respons (kritisk effekt, tröskeldos)

Det går inte att ange ett exakt värde för tröskeldosen, d.v.s. den dos eller exponeringsnivå där lägre doser inte ger, men högre doser ger, en hälsoeffekt. Som utgångspunkt söker man därför ofta efter den högsta exponeringsnivå som i experimentella studier inte ger upphov till observerbara negativa effekter (s.k. NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*). Det finns dock flera nackdelar med detta, bland annat att den statistiska styrkan i försöksupplägget och sambandet mellan dos och effekt inte påverkar nivån på NOAEL på ett tillfredställande sätt. En alternativ metod, Benchmarkdos (BMD), har därför föreslagits. BMD definieras som en statistiskt beräknad dos som ger upphov till en bestämd effektnivå. Vanligen definieras detta utifrån det lägre konfidensintervallet vid en effektnivå som motsvarar mellan 1 procent (BMD<sub>01</sub>) och 10 procent (BMD<sub>10</sub>) respons. Genom att jämföra vid vilka koncentrationer som olika effekter uppkommer kan riskbedömaren identifiera den effekt som uppkommer vid lägst exponeringsnivå. Denna effekt kallas ofta kritisk effekt och dess NOAEL- eller BMD-värde utgör utgångspunkten i det fortsatta arbetet med att ta fram ett riktvärde.



## Hantering av osäkerhet (bedömningsfaktorer)

Toxikologiska studier med försöksdjur är den huvudsakliga grunden för att sätta hälsobaserade riktvärden. Epidemiologiska data eller fallbeskrivningar kan ibland också utgöra ett underlag. Oavsett vilket dataunderlag man har krävs det ett systematiskt sätt att hantera den osäkerhet som uppkommer då man ska bedöma riskerna för en specifik målgrupp. I de flesta sammanhang använder riskbedömare bedömningsfaktorer (kallas även säkerhetsfaktorer eller osäkerhetsfaktorer). Historiskt har man ofta använt faktorn 100 som en utgångspunkt, även om det vetenskapliga stödet för denna faktor är mycket begränsat. Typiska källor till osäkerhet är: när NOAEL saknas och riktvärdet därför baseras på LOAEL, när humandata saknas och riktvärdet därför baseras på djurdata (skillnader i toxikokinetik och toxikodynamik mellan försöksdjur och människa) samt när kunskap om variation i toxikokinetik och -dynamik i befolkningen saknas (Kemikalieinspektionen, 2003; Falk-Filipsson *et al.*, 2007). Om det toxikologiska beslutsunderlaget bedöms ha låg kvalitet eller om den befarade effekten bedöms som allvarlig föreslås ibland extra bedömningsfaktorer.

Vid fastställande av ett riktvärde utgår man från en tröskeldos (ex. NOAEL) baserat på en utvald studie och dividerar detta värde med produkten av de olika bedömningsfaktorerna (AF) enligt följande:

$$\text{Riktvärde} = \text{NOAEL}/(\text{AF}_1 \times \text{AF}_2 \times \text{AF}_3 \dots)$$

### ***Bedömningsfaktorer för skillnad mellan LOAEL och NOAEL***

I studier där man jämfört dos-responssambanden för ett stort antal ämnen har man dragit slutsatsen att en faktor 10 är tillräcklig för att kompensera för skillnaden mellan LOAEL, och NOAEL (Dourson and Stara, 1983; Kadry *et al.*, 1995; Dourson *et al.*, 1996). Det tyska institutet för arbetsmiljö och hälsa i samarbete med det tyska naturvårdsverket har föreslagit en faktor 10 som lämplig att använda vid extrapolering från LOAEL till NOAEL (Kalberlah and Schneider, 1998). En svensk genomgång av dataunderlaget för val av bedömningsfaktorer rekommenderar en faktor på mellan 3 och 10 beroende på dos-responskurvans lutning (Falk-Filipsson *et al.*, 2007). Uppmätta LOAEL-värden överstiger sällan NOAEL med mer än 5-6 gånger och den typiska LOAEL/NOAEL-kvoten är 3, vilket av ECETOC föreslagits som bedömningsfaktor (ECETOC, 2003). Att bestämma osäkerheten som uppstår om man utgår från LOAEL på observerade skillnader mellan LOAEL och NOAEL är dock vetenskapligt tveksamt då kvoten uteslutande beror på hur doserna placerats i enskilda försök och i typiska försök är avståndet mellan doserna ofta 2-4.

### ***Bedömningsfaktorer för skillnad mellan djur och människa***

Variation i känslighet mellan djur och människa beror på skillnader i toxikokinetik eller toxikodynamik. Toxikokinetiska skillnader kan bero på anatomiska, fysiologiska eller metaboliska artsskillnader. När man extrapolerar akut inhalationstoxikologiska data från djurförsök bör man ta hänsyn till om den toxiska mekanism som ligger bakom effekten hos försöksdjur även finns hos människa, om det finns data som tyder på stora artsvariationer, om den testade arten har en särskild känslighet samt till skillnader i biotillgänglighet, biotransformation och elimination. En faktor 10 används vanligen för att hantera

denna typ av osäkerhet. WHO har föreslagit att denna faktor ska delas i två delfaktorer, 4 för skillnader i toxikokinetik och 2,5 för skillnader i toxikodynamik (WHO/IPCS, 1999).

Det finns många exempel på att små försöksdjur inte är lika känsliga som stora vid samma dos per kg kroppsvikt. Detta förklaras av att kroppsytan snarare än vikten korrelerar till många fysiologiska funktioner som kaloriintag, basal ämnesomsättning och biotransformation av kroppsfrämmande ämnen. Exempelvis har en råtta cirka fem gånger högre basal ämnesomsättning än människa, räknat per kg kroppsvikt. För att komma tillräkta med denna skillnad används ofta s.k. allometrisk skalning när man utgår från försök där djuren doserats peroralt (via munnen). När man utgår från inhalationsstudier behövs ingen allometrisk skalning, eftersom lungventilationen korrelerar till ämnesomsättningen. I en jämförelse av NOAEL-värden hos djur och människa konstaterades att en fjärdedel av de 184 ämnena hade en högre kvot än 2,5, den föreslagna bedömningsfaktorn för toxikodynamiska artsskillnader (Vermeire *et al.*, 1999).

### ***Bedömningsfaktorer för skillnad mellan individer***

Bedömningsfaktorer används för att hantera variation i kemikaliekänslighet mellan olika individer. Anledningen är att ett riktvärde även ska skydda känsliga individer och inte bara genomsnittsindividen. En rad omständigheter beaktas härvid:

- *Ålder.* Data föreligger huvudsakligen för vuxna individer, medan underlaget är bristfälligt när det gäller foster, barn, tonåringar, och äldre. Det är känt att metabolism och organsystemens känslighet varierar mellan olika åldrar och det har föreslagits att en faktor upp till 10 bör användas för att skydda barn om man har indikationer på att de kan vara extra känsliga och det inte finns tillräckliga data som beskriver deras känslighet (Falk-Filipsson *et al.*, 2007).
- *Kön* kan vara en viktig faktor för vissa ämnen även om det generellt endast verkar föreligga små skillnader i känslighet mellan könen (Vahter *et al.*, 2006; Johanson *et al.*, 2007). I försök på råttor, var könsskillnaderna i en jämförelse mellan 149 akuttoxiska ämnen mindre än en faktor 2-3, med undantag för vissa organiska fosforföreningar där honorna var 3-4 gånger känsligare än hanarna (Krasovskii, 1976).
- *Sjukdom.* Särskilt individer med luftvägssjukdom kan antas vara känsliga för många luftburna ämnen. Folksjukdomar som hjärtkärlsjukdom, diabetes och neurologiska sjukdomar är också viktiga att ta hänsyn till. Några standardiserade bedömningsfaktorer för att ta hänsyn till olika sjukdomsgrupper finns inte idag.
- *Livsstil.* Bruk av alkohol, tobak och droger kan påverka känsligheten för vissa kemiska ämnen. Några standardiserade bedömningsfaktorer för att ta hänsyn till olika livsstilar finns inte utvecklade.
- *Genetisk variation.* Försöksdjur är inavlade för att minska den genetiska variationen, men hos människor finns en rad kända fall av genetisk variation (polymorfism) som påverkar känsligheten för kemisk exponering. Flest studier

beskriver skillnader i olika biotransformationsenzym och förmåga att reparera DNA. Ett exempel är olika cancerrisk vid exponering för diklormetan beroende på vilken variant av enzymet GSTT1 personen har (Jonsson and Johanson, 2001). Några standardiserade bedömningsfaktorer för att ta hänsyn till olika polymorfier finns inte, utan bestäms från fall till fall.

## Existerande system för riktvärden vid akut exponering

Nedan beskrivs olika system för riktvärden vid akut exponering. Syftet är att identifiera olikheter bland annat när det gäller målgrupp, val av hälsoeffekter, hantering av osäkerhet och transparens i beslutsprocessen. Översikten inkluderar de mest använda och citerade systemen i Europa och Sverige, d.v.s. AEGL, ERPG, TEEL/PAC, Interventiewaarden (VRW, AGW, LBW), IDLH och Arbetsmiljöverkets hygieniska gränsvärden (NGV, TGV, KTV). Dessutom beskrivs med lägre detaljeringsgrad ytterligare några liknande system för kännedom (EEI, DTL, SEL/SEI, ETW och AETL).

Hälsoeffekter och exponeringstider som skiljer sig mellan olika system (Tabell 4). Flera av de existerande systemen för riktvärden har riskbedömt de ämnen som ingår i Räddningsverkets lista över prioriterade industrikemikalier, PIK-listan (Tabell 5).

**Tabell 4. Hälsoeffekter och exponeringstider för olika system för riktvärden vid akut exponering.**

Hälsoeffekt	Exponeringstid							
	Minuter			Timmar			Probit	
	1	10	15	20	30	1	4	8
Märkbar risk för besvär eller hälsoeffekter			TEEL-0					
Lukt		LDSA	TEEL-1			ERPG-1 VRW LDSA		
Milda effekter, besvär, irritation		AEGL-1 AETL-1			AEGL-1 AETL-1	AEGL-1 AETL-1 VRW	AEGL-1 AETL-1	AEGL-1 AETL-1
Allvarliga plågor								SLOT
Behov av medicinsk vård								SLOT
Nedsatt förmåga att skydda sig eller fly		AEGL-2	TEEL-2		AEGL-2	AEGL-2 ERPG-2 AGW	AEGL-2	AEGL-2
Allvarliga hälsoeffekter eller allvarliga skador som kräver utdragen vård		AEGL-2	TEEL-2		AEGL-2	AEGL-2 ERPG-2 AGW	AEGL-2	AEGL-2
Omedelbara eller fördröjda irreversibla hälsoeffekter	SEI	SEI AEGL-2	TEEL-2	SEI	SEI AEGL-2	SEI AEGL-2 ERPG-2 AGW	AEGL-2	AEGL-2
Livshotande		AEGL-3	TEEL-3		AEGL-3 IDLH	AEGL-3 ERPG-3 LBW	AEGL-3	AEGL-3
Dödlig	SEL	SEL		SEL	SEL	SEL LBW		SLOD

**Tabell 5. Förekomst av riktvärden för ämnen som ingår i den svenska PIK-listan**

Riktvärde	AEGL	ERPG	TEEL	DTL	IW <sup>a</sup>	IDLH	TGV/KTV <sup>b</sup>
Land	USA	USA	USA	GB	NL	USA	SE
Myndighet	EPA	AIHA	DOE	HSE	GOV	OSHA	AV
Ämne							
Akrylnitril	X	X	X	X	X	X	X
Allylklorid	-	X	X	X	X	X	X
Ammoniak	X	X	X	X	X	X	X
Bensin	-	-	-	-	X	-	X
Cyanväte	X	X	X	X	X	X	X
Dieselolja	-	-	X	-	X	-	-
Epiklorhydrin	X	X	X	X	X	-	X
Etanol	-	-	X	-	X	X	X
Etylenoxid	X	X	X	X	X	X	X
Fluorgas	X	X	X	X	X	X	X
Fluorvätesyra	X	X	X	X	X	X	X
Formaldehyd	X	X	X	X	X	X	X
Propan	X	-	X	-	X	X	-
Klorgas	X	X	X	X	X	X	X
Koldisulfid	X	X	X	X	X	X	X
Kolmonoxid	X	X	X	X	X	X	X
Metanol	X	X	X	X	X	X	X
Monoklorättiksyra	X	-	X	-	X	-	X
Natriumhydroxid	-	X	X	-	-	X	X
Kaliumhydroxid	-	-	X	-	-	-	X
Natriumhypoklorit	-	-	X	-	-	-	-
Propenoxid	X	X	X	X	X	X	X
Salpetersyra	X	X	X	-	X	X	X
Svaveldioxid	X	X	X	X	X	X	X
Svavelsyra	X	X	X	X	X	X	X
Toluendiisocyanat	-	X	X	X	X	X	X
Vinylklorid	X	X	X	X	X	-	X
Väteklorid	X	X	X	X	X	X	X
Väteperoxid	-	X	X	X	X	X	X
Vätgas	-	-	X	-	X	-	-

<sup>a</sup> Interventiewaarden

<sup>b</sup> TGV och KTV har olika legal status, se beskrivningen av arbetshygieniska gränsvärden.

## **AEGL (EPA, USA)**

Flera olika amerikanska myndigheter och organisationer har tagit fram hälsobaserade riktvärden vid akut exponering för till exempel arbetsplatser, militärer och astronauter. Dessa värden är svåra att direkt använda som riktvärden vid akuta händelser där den allmänna befolkningen, inklusive barn, äldre och personer med olika sjukdomar exponeras för höga doser under kort tid. 1995 bildades därför en särskild kommitté, *National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances*, för att utvärdera toxikologiska data och ta fram riktvärden för akut exponering s.k. *Acute Exposure Guideline Levels (AEGL)*.

### ***Syfte och definition***

Syftet med AEGLs är att skapa ett vetenskapligt baserat verktyg som kan användas vid planering, respons och prevention av olyckstillbud. Riktvärdena ska kunna användas både på allmänna platser, arbetsplatser, transporter, militära operationer och vid sanering av förorenade områden. AEGL-värden är riktvärden för exponering under en kort tid, vid enstaka tillfällen, för luftburna ämnen med hög akut toxicitet.

Värdena anger tröskelvärden för den allmänna befolkningen och är utvecklade för fem olika exponeringstider (10 min, 30 min, 1 tim, 4 tim och 8 tim) och tre olika grader av effekter. Även om känsliga grupper per definition inkluderas så kan fortfarande vissa enstaka personer drabbas under de nivåer som anges.

AEGL-1 definieras som den luftburna koncentrationen av ett ämne över vilken man beräknat att den allmänna befolkningen, inklusive känsliga individer, kan uppleva besvär, irritation eller vissa effekter som inte ger symtom. Effekterna är dock övergående och påverkar inte personens förmåga att agera.

AEGL-2 är den luftburna koncentrationen av ett ämne över vilken man beräknat att den allmänna befolkningen, inklusive känsliga individer, kan få irreversibla eller andra allvarliga och långvariga hälsoeffekter eller en nedsatt förmåga att fly från exponeringen.

AEGL-3 är den luftburna koncentrationen av ett ämne över vilken man beräknat att den allmänna befolkningen, inklusive känsliga individer, kan drabbas av livshotande hälsoeffekter eller död.

### ***Prioritering av kemikalier***

Baserat på djurexperimentella data utgår man från en lista med ungefär 1 000 akuttoxiska ämnen. Baserat på förslag från myndigheter och privata organisationer gjordes en första prioritering av cirka 400 ämnen. Olika intressenter angav olika prioriteringsförslag, men 85 ämnen ansågs av samtliga federala myndigheter som högprioriterade och dessa bildade utgångspunkten för arbetet. Fram till och med juni 2008 har slutgiltiga AEGLs tagits fram för 38 ämnen och ytterligare 189 har officiella interimvärden (AEGL Committee, 2000; 2002; 2003; 2004; 2007).

### ***Faroidentifiering och dos-respons***

AEGL grundar sin faroidentifiering på en omfattande sökning av både publicerade och opublicerade data. Värderingen görs enligt vissa riktlinjer, varav några av de viktigaste är att:

- endast originalstudier används för att identifiera NOAEL etc.
- endast etiskt godtagbara humanstudier används
- inhalationsstudier föredras framför andra exponeringsvägar
- humanstudier anses mest relevanta, därefter vanligt förekommande försöksdjur
- ett tydligt dos-respons samband ska finnas

AEGL1, AEGL2 och AEGL3 motsvarar ökande grader av toxicitet. Även vid exponeringsnivåer under AEGL1 kan det dock förekomma sensoriska effekter och lättare irritation, vilket kan upplevas som oroande av den som exponeras utan att för den skull uppfylla kriterierna för besvär. AEGL-kommittén avgör från fall till fall hur denna gränsdragning ska göras. Exempel på effekter som används för att bestämma AEGL1 är sensorisk irritation och nedsatt lungfunktion.

Gränsen mellan AEGL1 och AEGL2 är viktig eftersom den avgör när allvarliga effekter börjar uppkomma, som eventuellt kan försvåra eller förhindra en individ att själv undvika fortsatt exponering. Avståndet mellan AEGL1 och AEGL2 visar också hur stor säkerhetsmarginal det är från lätta besvär till allvarliga effekter. Om detta avstånd är litet kan AEGL-kommittén avstå från att ange ett värde för AEGL1. Exempel på effekter som kan användas för att bestämma AEGL2 är påtaglig irritation av ögon och/eller luftvägar, andningsuppehåll, induktion av astmaattacker, methemoglobinemi (40 %). I vissa fall kan även den högsta experimentella nivån som inte uppvisar effekter som kvalificerar för AEGL2 användas som utgångspunkt.

Över den nivå som AEGL3 anger ökar sannolikheten för livshotande och direkt dödliga effekter. Som utgångspunkt väljer man vanligen den högsta koncentration som inte orsakat död, men där dödlighet observerats vid högre koncentrationer.

I de fall då man saknar information om livshotande effekter kan AEGL3 grundas på nivåer där allvarliga effekter uppkommer. Exempel på sådana effekter är methemoglobinemi (70-80 %) och patologiska förändringar på hjärtat.

### ***Hantering av osäkerhet***

Vid framtagandet av AEGL använder man regelmässigt bedömningsfaktorer (AEGL-kommittén använder begreppet *uncertainty factor*, osäkerhetsfaktor) för att hantera variationen i toxikodynamik mellan djur och människa samt variationen mellan olika individer. Avsikten med bedömningsfaktorer är att skydda den allmänna befolkningen, inklusive känsliga individer. Samtidigt försöker man väga användningen mot möjligheten att vidta åtgärder, till exempel evakuering. Man är uttalat medveten om att alltför höga bedömningsfaktorer, och i förlängningen låga riktvärden, riskerar att försvåra och fördröja räddningsarbetet vilket i sin tur kan leda till en ökad risk för allmänheten. Om riktvärden exempelvis ska styra vilka områden som bör evakueras kan området bli

ohanterligt stort om riktvärdet är alltför lågt satt. AEGL-kommittén därför begränsar därför bedömningsfaktorerna till storleksordningen 1-10.

I många riskbedömningar skiljer man på om skillnader i känslighet mellan djur och människor förklaras av skillnader i toxikokinetik (upptag, fördelning, metabolism, utsöndring) eller toxikodynamik (mekanismer). AEGL-kommittén bedömer istället sammantaget dataunderlagets kvalitet både när det gäller kinetik och dynamik för att i slutändan kompensera för okunskap när det gäller eventuella artskillnader och den slutgiltiga faktorn sätts till 1, 3 eller 10. Anledningar till en lägre faktor än 10 kan vara att det finns studier som visar på endast en liten artskillnad, att den känsligaste arten används som utgångspunkt eller att den toxiska mekanismen inte skiljer mellan djur och människa.

När det gäller skillnaden mellan människor bestäms bedömningsfaktorn av AEGL-kommittén från fall till fall och även här väljer man mellan 1, 3 och 10. Anledningar till att minska faktorn för variation mellan individer är till exempel om effekten inte riktigt uppfyller kriterierna för allvarlighet, eller att känsliga individer, till exempel astmatiker, ingått i den bakomliggande studien.

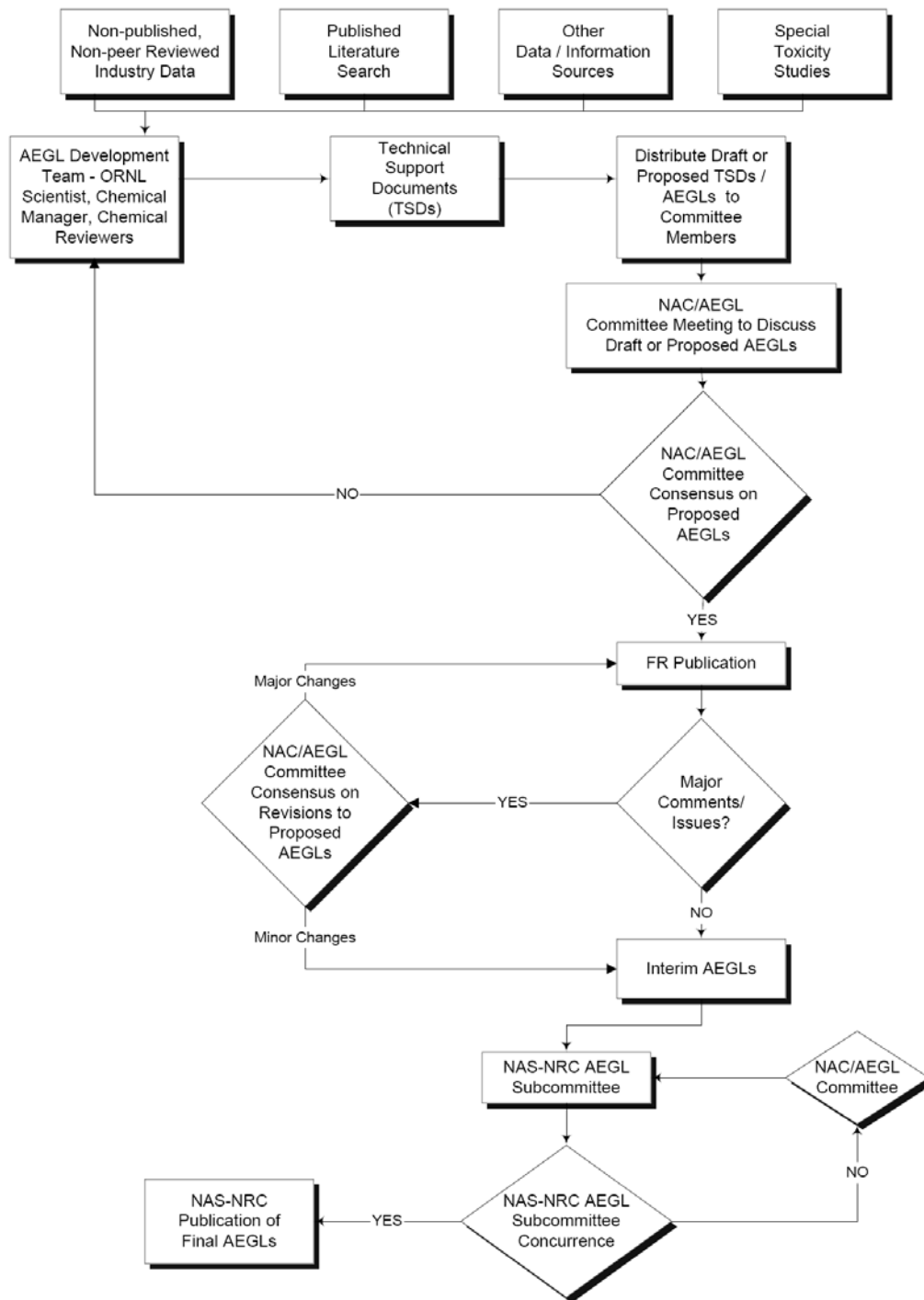
Utöver bedömningsfaktorer för skillnader mellan arter och skillnader mellan individer använder man ibland extra bedömningsfaktorer på 2 eller 3 för att kompensera för brister i dataunderlaget, eller att man utgår från en studie med allvarligare effekter än vad som definieras för respektive AEGL-nivå, eller att den bakomliggande studien använt en annan kemisk variant än det ämne som bedöms (s.k. analogiresonemang).

Utöver användningen av bedömningsfaktorer gör AEGL en omräkning för att kunna uttrycka riktvärdena för fler olika exponeringstider (10 minuter – 8 timmar). I dessa fall använder man sig av ekvationen  $C^n \times t = \text{konstant}$  (se avsnittet Exponeringstid). Exponenten kan anta värden mellan 1 och 3, beroende på hur dataunderlaget ser ut.

### ***Dokumentation, transparens***

För att skapa en vetenskapligt godtagbar kvalitet baseras framtagandet av AEGL-värden på ett procedurdokument (*Standard Operating Procedures*) som anger hur arbetet ska bedrivas och klargör hur man ska hantera vissa återkommande frågor som till exempel val av effektnivåer, bedömningsfaktorer, extrapolering mellan arter etc. (AEGL Committee, 2001). Arbetet med att utvärdera dataunderlaget och skriva ett underlagsdokument görs av forskare med expertkunskaper i toxikologi och andra angränsande discipliner. AEGL-kommitténs 30-35 medlemmar möts tre till fyra gånger per år i öppna möten. Sedan en tid har även enskilda OECD-länder inbjudits att delta, bland annat Sverige. De föreslagna värdena och underlagsdokumentationen genomgår sedan en omfattande granskning i flera steg innan man fastslår slutgiltiga AEGL-värden (Bild 1).





*Bild 1. Utvecklingsprocessen av AEGLs ([www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/process.htm](http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/process.htm))*

## **ERPG (AIHA, USA)**

*Emergency Response Planning Guideline* (ERPG) anger koncentrationer i tre nivåer över vilka man kan förvänta sig negativa hälsoeffekter. Värdena har utvecklats av *American Industrial Hygiene Association* (AIHA).

### ***Syfte och definition***

Det primära syftet med ERPG är att ge vägledning åt personer som arbetar med planering av större olyckor där kemikalier släpps ut i samhället. Det kan vara som tolkningsunderlag för olika spridningsmodeller eller för att vägleda beslut om evakueringsplaner, skyddsutrustning och zonindelning. De tre nivåerna är:

ERPG -1, den högsta luftburna koncentrationen av ett ämne under vilken man bedömer att i stort sett alla individer kan exponeras upp till 1 timme utan att drabbas av mer än milda, övergående hälsoeffekter eller utan att känna en tydlig lukt av ämnet.

ERPG-2, den högsta luftburna koncentrationen av ett ämne under vilken man bedömer att i stort sett alla individer kan exponeras upp till 1 timme utan att drabbas av irreversibla eller andra allvarliga hälsoeffekter som kan förhindra en persons förmåga att undkomma faran.

ERPG-3, den högsta luftburna koncentrationen av ett ämne under vilken man bedömer att i stort sett alla individer kan exponeras upp till 1 timme utan att drabbas av livshotande hälsoeffekter.

### ***Prioritering av kemikalier***

Kriterierna för prioritering av ämnen som behöver ERPG-värden baseras på flyktighet, toxicitet och de mängder som kan komma att släppas ut vid en olycka. Till och med 2007 har 130 ämnen inkluderats. Olika aktörer välkomnas att lämna förslag och vetenskapligt underlag för olika ämnen, som sedan bedöms av AIHAs kommitté för ERPG.

### ***Faroidentifiering och dos-respons***

I dokumentationen av ett ämne ingår en systematisk genomgång av olika typer av effekter, inklusive fallbeskrivningar från arbetsplatser.

### ***Hantering av osäkerhet (bedömningsfaktorer)***

ERPG ska ses som bedömningar av koncentrationsnivåer över vilka det finns en oacceptabelt hög risk att drabbas av en effekt. Bedömningsfaktorer används inte rutinmässigt, men kan förekomma om dataunderlaget är bristfälligt. Eventuell osäkerhet hanteras genom en sammanvägd bedömning gjord av expertgruppen.

### ***Dokumentation, transparens***

Den kunskapssammanställning som utgör grunden för ett ERPG-värde granskas av en särskild kommitté inom AIHA och publiceras därefter som en fristående rapport. Grunden för värdet och eventuella överväganden beskrivs i ett särskilt avsnitt, *Rationale*. Värdena uppdateras efter 7-10 år eftersom nya data kan förändra bedömningen. Den förhållandevis kortfattade redovisning som publiceras har karaktären av expertbedömning och anger vilka studier man utgått ifrån, men inte hur man kommit fram till det specifika värdet. Dokumentationen är endast tillgängligt via inköp från AIHA vilket försvårar granskning av beslutsunderlag och överväganden. Det framgår inte vem som gjort riskbedömningen och vilka eventuella jävsförhållanden som kan föreligga. Samtliga kommittémedlemmar som medverkar i ett beslut har dock deklarerat att inga intressekonflikter föreligger.

### **TEEL/PAC (DOE, USA)**

*Temporary Emergency Exposure Levels* (TEEL) har utvecklats av den amerikanska energimyndigheten (*Department of Energy*, DOE) och anges för fyra nivåer av allvarlighet för ämnen som saknar ERPG-värden. *Protective Action Criteria* (PAC) är en lista med riktvärden som skapats utifrån tillgängliga värden inom AEGL, ERPG och TEEL.

### ***Syfte och definition***

Det primära syftet med TEEL är att ge vägledning åt personer som arbetar med planering och räddningsinsatser vid olyckor där kemiska ämnen släpps ut och det inte finns AEGL- eller ERPG-värden att tillgå, till exempel för ämnen som inte används i en sådan omfattning att de prioriterats i de olika systemen.

Definitionen av TEEL-värden är densamma som för ERPG, men utan tidsangivelsen 1 timme. I stället anges värdena för 15 minuter. Det finns dessutom ytterligare en nivå, TEEL-0, som anger en tröskel under vilken de flesta människor inte utsätts för någon nämnbar hälsorisk.

TEEL-värden utgår i första hand ifrån befintliga referensvärden enligt en bestämd prioriteringsordning. För ämnen där denna typ av referensvärden saknas utgår man istället från andra kända toxiska effektnivåer (t.ex.  $LC_{50} = TEEL-3$ ,  $LOAEL = TEEL-2$ ) (Craig et al., 2000).

### ***Prioritering av kemikalier***

Syftet med TEEL är att ta fram provisoriska riktvärden för så många ämnen som möjligt och genom att använda en i förväg bestämd prioriteringsordning går det relativt snabbt att bestämma ett TEEL-värde. I dagsläget finns TEEL-värden för 3 310 olika ämnen.

### ***Protective Action Criteria (PAC)***

PAC är en vidareutveckling av TEEL och utgörs av en lista som inkluderar AEGL, ERPG och TEEL i nämnd hierarkisk ordning. I första hand används AEGL- (interim eller finala) och i andra hand ERPG-värden. Om ingen av dessa finns tillgängliga anges i stället TEEL-värden.

### ***Dokumentation, transparens***

Eftersom TEEL/PAC använder befintliga värden som tagits fram av olika organisationer varierar underlagens omfattning, kvalitet och transparens betydligt mellan olika värden.

### **Interventiewaarden (Nederländerna)**

Rotterdams hälsovårdsmyndighet har tillsammans med RIVM utvecklat ett nederländskt system med s.k. interventionsvärden (*Interventiewaarden*) (VROM, 2007).

### ***Syfte och definition***

Interventionsvärden är framtagna för att kunna fungera som beslutsstöd vid planering, prevention och respons vid olyckstillbud och ska ge underlag för att minimera riskerna för den allmänna befolkningen, inklusive känsliga grupper, exempelvis barn, gravida och personer med vissa sjukdomar. Interventionsvärden finns utvecklade för 314 ämnen och anges i tre nivåer som definieras på följande sätt:

VRW (*Voorlichtingsrichtwaarde*, informationsriktvärde) anger den koncentration vid exponering under 1 timme över vilken merparten av en exponerad befolkning upplever snabbt reversibla häloeffekter eller på något sätt förnimmer exponeringen. Över denna nivå bör befolkningen få information.

AGW (*Alarmeringsgrenswaarde*, alarmgränsvärde) anger koncentrationen vid exponering under 1 timme över vilken irreversibla skador uppkommer genom direkt toxiska effekter. Över denna nivå bör räddningstjänst och beslutsfattare besluta om åtgärder, exempelvis om evakuering etc.

LBW (*Levensbedreigende waarde*, livshotande värde) anger koncentrationen vid exponering under 1 timme över vilken dödsfall eller livshotande skador kan uppträda inom några dagar efter exponeringen.

### ***Prioritering av kemikalier***

De 314 ämnen som prioriterats bygger till stor del på ämnen som förekommer i betydande omfattning i Rotterdams hamn kompletterat med en lista med ämnen som föreslagits av den nederländska regeringen (DCMR, 1995).

### ***Faroidentifiering och dos-respons***

Som grund för interventionsvärdena finns en genomgång av koncentration-tid-effekt-sambanden för olika typer av effekter, som lukt, irritation, andra effekter och livshotande effekter.

### ***Hantering av osäkerhet***

Bedömningsfaktorer används i processen för att ta fram riktvärden, men redovisas inte för enskilda ämnen. Faktorer mellan 1-10 används för individuella skillnader i känslighet om dataunderlaget härrör från studier på människa. Bedömningsfaktorer används också för att kompensera för osäkerhet när det gäller skillnad mellan arter samt för att hantera skillnad mellan LOAEL/NOAEL, samt bristande datakvalitet. Bedömningsfaktorerna varierar också beroende på värdet baseras på lokal eller systemisk effekt. Det finns också en möjlighet att utgå ifrån data för liknande ämnen. Interventionsvärden tas fram för 1 timmes exponering och anges i mg/m<sup>3</sup> i sekvensen 1 – 2 – 5 – 10 – 20 – 50... . För att beräkna värdet från en studie med annan exponeringstid än 1 timme används formeln  $C^n \times t = \text{konstant}$  (se avsnittet Exponeringstid), där n=2 om det saknas kemikaliespecifika uppgifter.

Om man har behov att extrapolera interventionsvärden till andra exponeringstider än 1 timme ska man enligt instruktionen gå ett steg i tal-sekvensen 1 – 2 – 5... för 2 timmars exponering (t.ex. från 20 till 10), två steg för 4 timmar (från 20 till 5) och tre steg för 8 timmar (från 20 till 2).

### ***Dokumentation, transparens***

Instruktion för framtagande av interventionsvärden finns publicerad på holländska (Ruiten and van Doorn, 2004). I denna nämns särskilt att man i framtiden kommer att i högre grad använda sig av värden från AEGL och ERPG-systemen i de nationella värdena. Underlaget för interventionsvärdena redovisas idag i form av kortfattade faktablad (en sida per ämne), som bland annat inkluderar information om toxisk mekanism, målorgan och vilka effekter och toxikologiska studier som interventionsvärdena baseras på. Information om hur osäkerheten hanterats i det enskilda fallet redovisas inte. Enligt uppgift från RIVM pågår en omfattande revidering av systemet, som syftar till att öka transparensen och göra riktvärdena mer anpassad till AEGL (Peter Bos<sup>1</sup>, personlig kontakt).

### ***IDLH (OSHA och NIOSH, USA)***

*Immediately Dangerous to Life and Health* (IDLH) värden har utvecklats av amerikanska arbetsmiljöverket (OSHA) och arbetsmiljöinstitutet (NIOSH).

### ***Syfte och definition***

Det huvudsakliga syftet med IDLH är att vara vägledande vid val av skyddsutrustning och flyktvägar på arbetsplatser. IDLH är anpassat för friska yrkesarbetande personer som förutsätts ha tillgång till adekvat skyddsutrustning och träning i att agera vid olyckor.

---

<sup>1</sup> National institute for public health and the environment, Centre for substances and integrated risk assessment (RIVM/SIR), Bilthoven, Nederländerna

IDLH finns endast för en faronivå, livshotande fara vid exponering under 30 minuter, och definieras som den koncentration i luft av ett ämne med toxiska, frätande eller kvävande egenskaper, som utgör en omedelbar livsfara eller skulle orsaka irreversibla eller fördröjda effekter eller skulle försvåra en individs förmåga att sätta sig i säkerhet.

### ***Prioritering av kemikalier***

IDLH har utvecklats för ca 400 enskilda ämnen. De första värdena togs fram redan på 1970-talet. Därefter har systemet reviderats 1994, varvid många värden sänktes avsevärt.

### ***Faroidentifiering och hantering av osäkerhet***

I första hand utgår man från tillförlitliga data från människa. I de fall då inhalationsstudier på försöksdjur är enda tillgängliga hälsodata baseras IDLH på den lägsta dos som orsakat död eller irreversibla skador hos den känsligaste undersökta arten. För att extrapolera från olika exponeringstider i djurförsök använder man en generell modell enligt följande ekvation:

$$IDLH = (LC_{50(t)} \times (t/0,5)^{1/3}) / AF$$

där  $LC_{50(t)}$  är den letala koncentrationen efter exponeringstiden  $t$  och  $AF$  är en bedömningsfaktor (oftast 10).

I vissa fall saknas data helt, i dessa fall har IDLH baserats på analogier med liknande ämnen eller ämnen med liknande effekter.

För brandfarliga ämnen sätts IDLH till tio procent av den koncentration som kan orsaka en explosion.

### ***Dokumentation, transparens***

Utvecklingen av IDLH och kriterierna för att ta fram värden finns kortfattat beskrivna på NIOSHs hemsida (Tabell 1). För varje värde finns ett kort faktablad med karaktäristik, akuttoxicitetsdata och ett par meningar om grunden för värdet. Vilka övervägande som gjorts finns inte dokumenterat, däremot framgår om värdet ändrats vid revisionen 1994. Vilka personer som har deltagit i beslutet framgår inte av dokumentationen.

## **Hygieniska gränsvärden (AV, Sverige)**

### ***Syfte och definition***

Arbetsmiljöverket har särskilda föreskrifter med gränsvärden som gäller all verksamhet där luftföroreningar i form av damm, rök, dimma, gas eller ånga kan antas förekomma (AFS 2005:17). Syftet med dessa värden är att säkerställa att exponeringen på arbetsplatser inte medför någon oacceptabel hälsorisk för den enskilde arbetstagaren. Yrkes-hygieniska gränsvärden arbetas fram i två separata steg. Först tar man fram ett vetenskapligt underlag (kriteriadokument), som sammanfattar det vetenskapliga underlaget, inklusive effekter på känsliga individer. Själva beslutet om gränsvärden är inte satt enbart med hänsyn till hälsoeffekter, utan tekniska och ekonomiska faktorer kan

också vägas in i beslutet. Grupper som inte ska förekomma på arbetsplatserna (exempelvis små barn) omfattas inte av beslutsunderlaget (Remaeus, 2003).

Hygieniskt gränsvärde är den högsta godtagbara genomsnittshalt (tidsvägt medelvärde) av en luftförorening i inandningsluften. Ett hygieniskt gränsvärde är antingen ett nivågränsvärde (NGV) eller ett takgränsvärde (TGV). NGV gäller för exponering under en hel arbetsdag (8 timmar), medan TGV gäller för exponering under en referensperiod av normalt 15 minuter. TGV används för snabbverkande eller på annat sätt särskilt farliga ämnen. Vid sidan om dessa juridiskt bindande värden finns även s.k. korttidsvärden (KTV), som är ett rekommenderat värde som utgörs av ett tidsvägt medelvärde för exponering under en referensperiod av 15 minuter. Till skillnad från TGV är KTV inte juridiskt bindande (AFS 2005:17).

### ***Prioritering av kemikalier***

Idag finns det hygieniska gränsvärden för cirka 350 ämnen, varav 38 har takgränsvärde och ytterligare ca 230 ämnen har rekommenderade korttidsvärden. Anledningarna till att ta upp ett ämne eller revidera ett gränsvärde kan vara flera. Förslag kommer från Arbetsmiljöverket, företagshälsovården, arbetsmarknadens parter, forskare eller olika exponerade grupper.

Från förslagen görs en prioritering beroende på förekomst, ökad eller ändrad användning, hur många individer som exponeras för ämnet, indikationer på effekter nära gällande gränsvärde och allvarlighetsgrad i effekterna.

### ***Faroidentifiering och dos-respons***

Faroidentifieringen och beskrivningen av dos-responssamband görs av en särskilt utsedd kriteriegrupp med forskare och representanter från Landsorganisationen (LO) samt arbetsmiljöverket, som observatör. Toxikologiska data, slutsatser om kritisk effekt och uppgifter om LOAEL och NOAEL sammanfattas i ett vetenskapligt underlag, vilket publiceras i skriftserien Arbete och Hälsa.

### ***Hantering av osäkerhet (bedömningsfaktorer)***

Kriteriegruppen använder inte bedömningsfaktorer för att hantera skillnader mellan till exempel djurdata och människa. Det hygieniska gränsvärdet beslutas av Arbetsmiljöverket efter att det vetenskapliga underlaget kompletterats med en konsekvensbeskrivning och efter yttrande bland annat från arbetsmarknadens parter. Något standardiserat sätt, till exempel bedömningsfaktorer, för att hantera osäkerhet finns inte.

### ***Dokumentation, transparens***

På begäran av Arbetsmiljöverket lämnar kriteriegruppen ett vetenskapligt underlag, som även publiceras i Arbete och Hälsa, tillsammans med uppgifter om kriteriegruppens sammansättning. Eventuella bindningar eller jävsförhållanden redovisas inte. Konsekvensbeskrivningen och förslag på gränsvärde redovisas i en särskild rapport. Hur man vägt samman olika synpunkter inför besluten är inte tydligt redovisat.

## Andra riktvärden

### *Emergency Exposure Indices (EEI)*

ECETOC är en Europeisk samarbetsorganisation för kemikalieindustrin. Den har bland annat utvecklat en tregradig skala med riktvärden för luftburna ämnen, s.k. *Emergency Exposure Indices* (EEI) (ECETOC, 1991). Utöver ett par exempel har man inte publicerat några EEI värden. I analogi med AEGL finns möjlighet att ange värden för flera exponeringstider. Principerna för att ta fram EEI-värden anger att de ska vara användbara för hela befolkningen, inklusive barn, gamla, gravida och sjuka.

### *DTL (Storbritannien)*

Dangerous Toxic Load (DTL) har utvecklats av *UK Health and Safety Executive* för att underlätta riskbedömningar vid fysisk planering. DTL anges för två nivåer av toxicitet, *Specific Level of Toxicity* (SLOT), och *Significant Likelihood of Death* (SLOD). Till skillnad från många andra system är DTL inte ett enskilt värde, utan en s.k. probit-funktion med vilken man kan beräkna en referenskoncentration för en valfri exponeringstid.

DTL anger den luftburna koncentrationen och exponeringstiden, vilken kan leda till en viss nivå av toxicitet i den allmänna befolkningen.

Kriterierna för SLOT är att i stort sett alla exponerade drabbas av allvarligt lidande, en ansevärd andel kräver medicinsk övervakning, några kräver långvarig medicinsk behandling och mycket känsliga individer riskerar att dö. Som utgångspunkt använder man sig av djurexperimentella toxikologiska data och bestämmer  $LC_{01}$ -värdet alternativt  $LC_{50} \times 0.25$ . SLOD anger den exponering som leder till att 50 procent av den exponerade gruppen avlider och utgår från djurexperimentella  $LC_{50}$ -värden utan några bedömningsfaktorer.

### *SEL/SEI (Frankrike)*

I Frankrike har man i ett samarbete mellan myndigheter, industri och universitet utvecklat riktvärden som kan användas för att beräkna avståndet från ett utsläpp inom vilket akuta effekter uppkommer. Systemet har två nivåer, en som anger ett tröskelvärde för irreversibla effekter (SEI), och en tröskelnivå för letala effekter (SEL). SEI- och SEL-värden används framförallt vid stadsbyggnadsplanering.

### *Einsatztoleranzwerte, ETW*

Münchens tekniska universitet har i samarbete med tyska civilförsvaret tagit fram riktvärden för räddningstjänst (*Einsatztoleranzwerte*, ETW). Värdet anger tröskelnivån för en exponeringsperiod av fyra timmar under vilken inga hälsoeffekter ska uppkomma (VFDB, 2005).

### *Acute exposure threshold levels, AETL*

Idag saknas harmoniserade europeiska riktvärden vid akut exponering, men initiativ har tagits som i framtiden kan leda till ett mer enhetligt internationellt system. I ett forskningsprojekt (ACUTEX) finansierat av EU-kommissionens femte ramprogram har



ett antal universitet och europeiska organisationer utvecklat metodik för ett harmoniserat system av riktvärden, *Acute Exposure Threshold Levels* (AETL). Förslaget bygger i likhet med flera andra system på tre effektnivåer och en sensorisk tröskel, *Level of Distinct Sensory Awareness*, LDSA.

I projektet har man bland annat föreslagit att man istället för att inkludera särskilt känsliga grupper bör beskriva vilka känsliga grupper man identifierat och om möjligt kvantifiera risken för dessa. Man förslår också bedömningsfaktorer för exempelvis nyfödda, barn, personer med nedsatt syreupptagningsförmåga, och personer med respiratorisk sjukdom. Dessutom föreslås att man bör ha extra bedömningsfaktorer (10 för barn under 2 år, 3 för barn 2-15 år) för ämnen som kan antas ge cancer efter enstaka exponeringar (ACUTEX, 2006).

## Analys och diskussion

Vid sidan om att ge en översiktlig beskrivning av hälsobaserade riktvärden vid akut exponering i allmänhet samt att beskriva olika nationella system för riktvärden syftar rapporten till att analysera hur olika värden skiljer sig åt, både vad gäller bakomliggande kriterier och vilka ämnen som ingår. Vi har valt att belysa detta utifrån två exempel med ämnen som ingår i Räddningsverkets prioriterade industrikemikalier (PIK-listan), nämligen svaveldioxid (SO<sub>2</sub>) och formaldehyd.

### Exemplet svaveldioxid

Svaveldioxid används för framställning av svavelsyra och som blekmedel, främst inom massaindustrin, samt till exempel som konserveringsmedel inom livsmedelsbranschen. Det är en färglös, giftig, icke brännbar gas med stickande lukt. Svaveldioxid förvaras och transporteras i huvudsak som kondenserad gas i tryckkärl.

Svaveldioxid har en förnimbar lukt vid 0,67-4,75 ppm. Gasen irriterar ögon och övre luftvägar och kan vid mycket höga nivåer orsaka andningsstillestånd. Studier av astmatiker som samtidigt med kontrollerad exponering utför fysiskt arbete visar att nivåer över 0,20 ppm kan orsaka sammandragningar i luftvägarna. Markanta respiratoriska effekter induceras hos samma grupp vid 0,75 ppm. Friska personer reagerar med luftrörssammandragningar vid 1 ppm och vid 20 ppm med hosta och andnöd. Letala effekter har studerats i djurförsök och bland råttor exponerade för SO<sub>2</sub> i fyra timmar uppkommer de första dödsfallen vid nivåer över 573 ppm (Cohen et al., 1973).

De flesta riskbedömare har haft tillgång till samma data, men slutsatserna varierar i olika system (Tabell 6).

### *Tidpunkt för bedömningen*

Riskbedömning av kemiska ämnen sker med utgångspunkt från den information som finns tillgänglig vid tillfället för bedömningen. Riskbedömningarna förändras över tid och kommer till olika slutsatser. Ett vanligt fenomen är att riktvärden sjunker över tiden, så att äldre värden med dagens kunskap anses oacceptabelt höga. Det är därför viktigt att ange när ett visst värde har bestämts. Utvecklingen beror på flera faktorer: nya toxikologiska data och ny mekanistisk kunskap tillkommer, förfinade testmetoder införs, metodiken för att utvärdera dos-responssamband utvecklas och värderingen av olika allvarlighetsgrader förändras. När det gäller rikt- och gränsvärden för svaveldioxid är flera av de värden som relaterar till yrkesmiljö gjorda under 1980-talet, medan den senaste riskbedömningen genomförts 2008. När det gäller dataunderlaget har dock inte så mycket förändrats under denna tidsperiod utan samtliga dokument anger att astmatiker är en känslig grupp och att mätbara luftrörssammandragningar förekommer vid ungefär 0,5 ppm.

**Tabell 6. Hälsobaserade riktvärden för svaveldioxid**

	<b>Kritisk effekt</b>	<b>[ppm]</b>	<b>År</b>
<i>Lindriga effekter</i>			
TEEL-0		0,20	2008
AEGL-1 (10 min till 8 tim)	Luftrörssammandragning hos astmatiker under fysisk aktivitet	0,20	2008
ERPG-1 (1 tim)	Luftrörssammandragning hos astmatiker under fysisk aktivitet	0,3	1990
VRW (1 tim)	Luftrörssammandragning hos astmatiker under fysisk aktivitet	0,38 <sup>a</sup>	2007
<i>Allvarliga effekter</i>			
AEGL-2 (10 min till 8 tim)	Markant luftrörssammandragning hos astmatiker under fysisk aktivitet	0,75	2008
ERPG-2 (1 tim)	Luftrörssammandragning hos astmatiker (vilande)	3	1990
AGW (1 tim)	Luftrörssammandragning hos astmatiker (vila och fysiskt arbete)	1,9 <sup>a</sup>	2007
<i>Livshotande effekter</i>			
AEGL-3 (10 min till 1 tim)	LC <sub>05</sub> (5 % dödlighet) hos råttor.	30	2008
AEGL-3 (4 tim)		19	2008
AEGL-3 (8 tim)		9,6	2008
ERPG-3 (1 tim)	Kraftiga effekter på luftrören hos friska försökspersoner och astmatiker	15	1990
LBW (1 tim)	Dödliga lungskador hos människa samt LC <sub>50</sub> hos råttor	38 <sup>a</sup>	2007
<i>Värden relaterade till arbetsmiljön</i>			
NGV (8 tim)		2	1985
TGV (15 min)		5	1985
ETW (4 tim)		1	?
IDLH (30 min)	LC <sub>50</sub> hos råttor	100	1994

<sup>a</sup> Omräknat från mg/m<sup>3</sup>. VRW = 1 mg/m<sup>3</sup>, AGW = 5 mg/m<sup>3</sup>, LGW = 100 mg/m<sup>3</sup>

### ***Effektnivå***

Det råder förhållandevis stor enighet kring att de första milda effekterna uppkommer efter exponering för svaveldioxid motsvarande 0,2-0,5 ppm. Vid denna nivå påverkas inte friska försökspersoner utan effekter i denna grupp uppträder först från 1 ppm.

Enligt definitionen på AEGL2 ska man ta hänsyn till om känsliga personer blir allvarligt påverkade "disabled". Då det finns data som visar att astmatiker i en fysiskt aktiv situation får markanta effekter på luftvägarna vid 0,75 ppm har detta värde fått utgöra riktvärdet för AEGL-2. Inom andra riktvärdessystem har man inte bedömt denna effekt som tillräckligt allvarlig för att klassas som nivå 2. Istället har man angett den nivå där flertalet upplever markanta effekter på luftrören. Det är i detta sammanhang viktigt att påpeka att dessa effekter är reversibla men bedöms kunna vara kritiska i en akut situation.

När det gäller livshotande skador är spridningen stor mellan olika bedömare. AEGL-3 för åtta timmars exponering är satt till knappt 10 ppm och baserar sig på det lägre konfidensintervall för den dos som orsakar 5 procents dödlighet hos råttor (573 ppm under 4 timmar). För att kompensera för variationer i känslighet mellan astmatiker och friska personer används en bedömningsfaktor på 10. Dessutom används en faktor 3 för att kompensera för mellanartsvariationer. Slutsatsen blir att människor inklusive känsliga individer riskerar att drabbas av livshotande skador från 19 ppm om exponeringen pågår under längre än 4 timmar. Riktvärden för kortare exponeringstid beräknas till 30 medan värdet för en exponeringstid på 8 timmar beräknats till 9,6 ppm. ERPG-3 finns framtaget för 1 timmes exponering och är på ungefär samma nivå (15 ppm). Utgångspunkten för ERPG-3 är dock studier på friska försökspersoner som tyder på att inga livshotande effekter uppkommer under 15 ppm, och en bedömning att astmatiker skulle kunna drabbas av allvarliga bronkospasmer vid exponering för nivåer över 15 ppm.

Som kontrast till dessa värden finns IDLH på 100 ppm. I kriterierna för IDLH tas ingen särskild hänsyn till känsliga individer och utgångspunkten är LC<sub>50</sub>-värden från djurstudier i de fall då data från människor saknas.

### ***Målgrupp***

En stor del av skillnaden mellan olika system beror på att man utgår från olika grupper i befolkningen. Beroende på syftet med systemet väljer man i vissa fall att exkludera känsliga personer. I fallet med svaveldioxid räknas astmatiker som en känslig grupp eftersom de reagerar snabbare och kraftigare med luftrörssammandragningar vid exponering och detta skulle kunna påverka deras förmåga att undkomma en exponering.

### ***Exponeringstid***

Olika värden utgår från olika lång exponeringstid. Värden som är avsedda för korta exponeringstider är i allmänhet högre än värden för längre tid. När det gäller lindriga (nivå 1) eller mer markanta effekter (nivå 2) av svaveldioxid verkar dock effekterna på luftrören komma snabbt och sedan nå en konstant nivå. Det gör att exponeringstiden inte avspeglas i olika riktvärden. När det däremot gäller livshotande effekter (nivå 3) finns en

tydligare koppling till exponeringstiden och AEGL-3 för 8 timmars exponering motsvarar en tredjedel av AEGL-3 för 1 timme.

### ***Transparens***

För att kunna jämföra olika värden är det viktigt att kunna ta reda på dels vilket dataunderlag som riskbedömarna använt, hur de värderat dessa studier, hur frågor kring osäkerhet hanterats och om andra faktorer som tekniska eller ekonomiska aspekter tagits med i beslutet. För att möjliggöra denna typ av transparens för myndigheter, forskare, industri och allmänhet behöver värdena baseras på en standardiserad procedur och riskbedömningens dataunderlag och tolkning vara fritt tillgänglig. Den enda av dagens system som uppfyller dessa krav på transparens är AEGL. Flera riktvärden, exempelvis TEEL och de holländska värdena publiceras bara i form av listor och det är oklart hur värdena beslutats. Bakgrunden till ERPG-värden redovisas mycket kortfattat och har karaktären av expertbedömningar utan tydlig hänvisning till kritiska studier eller hantering av osäkerhet. När det gäller de svenska yrkeshygieniska gränsvärdena finns bakomliggande data beskrivna i s.k. kriteriadokument, men beslutsgrunden till hur man vägt toxikologiska risker mot teknik och ekonomi redovisas bristfälligt, särskilt för äldre värden.

Det ökar trovärdigheten att som utomstående bedömare få vetskap om vilka personer som deltar i framtagandet av dokument och i beslut. Det är också viktigt att det tydligt framgår hur dessa personer valts ut och vilka organisationer eller företag de representerar samt vilka intressekonflikter som kan föreligga. Målsättningen bör vara att de värden som används är och uppfattas vara av hög vetenskaplig kvalitet och vara oberoende av ekonomiska och andra särintressen.

### **Exemplet formaldehyd**

Formaldehyd är en färglös gas med karakteristisk, stickande lukt, som är förnimbar från 0,1 till 0,5 ppm. Den används industriellt bland annat vid framställning av plaster och som desinfektionsmedel och har förknippats med dålig inomhusmiljö till följd av att formaldehyd avgetts från till exempel plywoodskivor. Enligt Kemikalieinspektionens statistik för 2006 används årligen 25 000 ton formaldehyd i Sverige i knappt 1 600 produkter.

Vid akut exponering irriteras ögon och luftvägar. Vid låga nivåer (1-3 ppm) drabbas framför allt övre luftvägarna, med symtom som torrhet och sveda i halsen (NEG, 1982). Vid högre nivåer (>3 ppm) beskrivs formaldehyd som i ökande grad kraftigt irriterande. Vid halter från 10 ppm rapporteras andningsbesvär och vid 50 ppm en kraftig bronkialretning. Ganska stora individuella skillnader i känslighet förekommer. Djurförsök har visat att exponering för halter över 350 ppm kan vara dödliga.

Vid kronisk exponering orsakar formaldehyd, som är mycket reaktivt, tumörer i nosen hos råttor. Formaldehyd är även klassat som cancerframkallande hos människa av såväl IARC som EU. Liksom i fallet med svaveldioxid varierar riktvärdena mellan olika myndigheter och organisationer (Tabell 7).

**Tabell 7. Hälsobaserade riktvärden för formaldehyd**

	<b>Kritisk effekt</b>	<b>[ppm]</b>	<b>År</b>
<i>Lindriga effekter</i>			
TEEL-0		0,3	
AEGL-1 (10 min till 8 tim)	NOAEL för ögonirritation hos känsliga individer	0,90	2007
ERPG-1 (1 tim)	Mild irritation och förnimbar lukt	1	1988
VRW (1 tim)	Mild irritation och förnimbar lukt	0,8 <sup>a</sup>	2007
<i>Allvarliga effekter</i>			
AEGL-2 (10 min till 8 tim)	Tårande ögon hos försökspersoner	14	2007
ERPG-2 (1 tim)	Tårande ögon och irritation i övre luftvägarna hos försökspersoner	10	1988
AGW (1 tim)	Tårande ögon och irritation i övre luftvägarna hos försökspersoner	8 <sup>a</sup>	2007
<i>Livshotande effekter</i>			
AEGL-3 (10 min)	NOAEL för letal effekt hos råttor	100	2007
AEGL-3 (30 min)		75	2007
AEGL-3 (1 tim)		56	2007
AEGL-3 (4-8 tim)		35	2007
ERPG-3 (1 tim)	Letal effektnivå för råttor samt subjektivt outhärdlig nivå för människor	25	1988
LBW (1 tim)	Lungödem	40 <sup>a</sup>	2007
<i>Värden relaterade till yrkesmiljö</i>			
NGV (8 tim)		0,5	1982
TGV (15 min)		1	1982
ETW (4 tim)		1	?
IDLH (30 min)	Andningssvårigheter hos människor	20	1994

<sup>a</sup> Omräknat från mg/m<sup>3</sup>. VRW = 1 mg/m<sup>3</sup>, AGW = 10 mg/m<sup>3</sup>, LGW = 50 mg/m<sup>3</sup>

### **Tidpunkt för bedömningen**

De rikt- och gränsvärden som finns för formaldehyd är i flera fall framtagna mellan 1982 och 2007. När det gäller dataunderlaget har dock inte så mycket förändrats under denna tidsperiod utan dokumenten anger att astmatiker är en känslig grupp och att mätbara luftrörssammandragningar hos känsliga individer kan förekomma vid ungefär 0,5-1 ppm.

### **Effektnivå**

Det råder i stort konsensus mellan olika bedömare om vid vilka nivåer olika irritations-effekter uppkommer. Mild irritation uppkommer vid halter över 1 ppm. Även vid en högre grad av allvarlighet anges nivån ganska samstämmigt till 10-15 ppm. Tårade ögon och irritation i övre luftvägarna vid denna lufthalt bedöms av AEGL- och ERPG-kommittéerna som så svåra att de kan påverka personers handlingsförmåga negativt, vilket används som kriterium för nivå 2.

Var gränsen går för risk för livshotande skador skiljer sig mer mellan olika riskbedömare. ERPG-3 anger 25 ppm för 1 timmes exponering, baserat på djurdata som visat på letala effekter vid koncentrationer >250 ppm samt humandata som visar att halter som överstigit 25 ppm kan upplevas som uthärdliga. Nederländernas LBW och AEGL-3 anger att de livshotande effekterna uppkommer vid ungefär den dubbla halten. IDLH är satt till 20 ppm för 30 minuters exponering, medan AEGL-3 för samma exponeringstid är 75 ppm. Skillnaden beror på hur man värderat de humandata som visar på andnings-svårigheter vid halter kring 20 ppm i relation till letala effekter hos försöksdjur.

Ingen av bedömningarna har tagit hänsyn till att formaldehyd klassas som carcinogent hos människor.

### ***Målgrupp***

Irritation i övre luftvägarna rapporteras i koncentrationer från 0,1 till 25 ppm, medan andningssvårigheter rapporteras mellan 5 och 30 ppm. Det verkar alltså finnas en stor individuell skillnad i känslighet, och man kan anta att personer med känsliga luftvägar och astmatiker utgör en känslig grupp. Till skillnad från svaveldioxid, då astmatiker utpekades som grupp väljer de flesta bedömare här att tala om känsliga individer inom normalbefolkningen. Det verkar inte finnas några skillnader mellan slutsatserna beroende på om riktvärdet är anpassat för allmänbefolkningen eller yrkesarbetande.

### ***Exponeringstid***

Värden som är avsedda för korta exponeringstider är i allmänhet högre än värden för längre tid. När det gäller lindriga (nivå 1) eller mer markanta effekter (nivå 2) verkar dock effekterna på luftrören inte förvärras med tiden. Det gör att exponeringstiden inte avspeglas i olika riktvärden. När det däremot gäller livshotande effekter (nivå 3) finns en tydligare koppling till exponeringstiden och AEGL-3 för 4-8 timmars exponering är beräknat till en tredjedel av värdet av AEGL-3 för 10 minuter. Eftersom IDLH baserar sig på andningssvårigheter, som kan antas uppkomma relativt omgående skulle man kunna anta en konstant känslighet mellan olika exponeringstider.

### ***Transparens***

Tillgängligheten av dokumentation och beslutsgrund varierar mellan olika gränsvärdessättare på liknande sätt som för svaveldioxid (se ovan).

## Rekommendationer och slutsatser

### *Inkludering av icke letala hälsoeffekter vid riskbedömningar i samband med fysisk planering*

Hälsorisker bör beaktas i större omfattning vid fysisk planering. Idag beaktas eventuell hälsopåverkan endast i relation till långvarig exponering medan man vid analys av risker vid en olycka med akut exponering endast beräknar risken för dödsfall. Även allvarliga skador och bestående hälsoeffekter bör vägas in, för såväl känsliga grupper som allmänbefolkningen. Riktvärden för olika allvarlighetsgrad bör användas exempelvis enligt AEGL-, ERPG-systemets tre nivåer, d.v.s. risk för livshotande effekter som kräver akut vård (motsvarande AEGL-3), skador som kan bli bestående eller påverka personers förmåga att undfly faran (AEGL-2), och för områden där milda effekter kan uppkomma och där det kan uppstå en oro bland allmänheten (AEGL-1). För flera hälsoeffekter är det möjligt att beräkna hälsomått som väger samman effektens allvarlighet (letala och icke-letala) och dess varaktighet. Ett sådant exempel är Disability Adjusted Life Years (DALYs)(Murray *et al.*, 2002). För att både åstadkomma en förändring och likvärdiga riskbedömningar är det viktigt att metodik och val av riktvärden utvecklas i ett nära samarbete mellan universitet, centrala och lokala myndigheter samt privata aktörer såsom byggherrar och konsulter.

### *Nationell prioriteringsordning för existerande riktvärden när det gäller effekter på allmänbefolkning*

Idag finns ingen nationell vägledning kring vilka riktvärden som bör användas i olika akuta situationer för att bedöma riskerna för den allmänna befolkningen. En översikt av vilka värden som finns för aktuella PIK-ämnen visas i tabell 5.

Det är viktigt att känna till för vilket syfte olika riktvärdessystem har utvecklats. Arbetsmiljöverkets föreskrifter om hygieniska gränsvärden är framtagna för att skydda den friska arbetande vuxna befolkningen, vanligen från effekter av långvarig exponering under ett helt arbetsliv. Dessa gränsvärden är delvis satta med utgångspunkt från tekniska och ekonomiska överväganden. De svenska hygieniska gränsvärdena är därför inte lämpliga att använda som enda beslutsunderlag vid kemiska olyckor. Ur ett arbetsgivarperspektiv är det förstås likväl viktigt att personer som i sitt yrke har att hantera kemiska olyckor inte utsätts för nivåer som strider mot Arbetsmiljöverkets föreskrifter.

Andra värden som syftar till att ge vägledning för arbetsmiljön är de amerikanska IDLH-värdena. Dessa ska i första hand användas för att vuxna arbetsföra personer med rätt utbildning ska kunna sätta sig i säkerhet till exempel om deras utrustning för andningsskydd sätts ur funktion. Värdena är inte alltid anpassade till allmänbefolkningen.

Baserat på vår bedömning av kvaliteten i riskbedömningarna, transparens och opartisk granskning framstår AEGL som det bästa alternativet för riktvärden med relevans för allmän befolkning. ERPG har i mycket liknande kriterier men proceduren är inte lika transparent. I de fall då AEGL- eller ERPG-värden saknas anser vi att man provisoriskt



kan använda sig av TEEL-värden och konstaterar att denna prioritetsordning är densamma som det amerikanska PAC-systemet använder.

Det är viktigt att Sverige upprätthåller en nära kontakt med de utländska myndigheter som tar fram dessa värden. Såväl AEGL som ERPG välkomnar för övrigt samarbete med Sverige och andra OECD-länder, och forskare vid Institutet för miljömedicin (IMM) har tillfrågats om att medverka i kommittéarbetet. Möjligheter finns därvid att själva föreslå ämnen för bedömning.

Vi föreslår att man skapar ett samverkansprojekt mellan IMM och relevanta centrala myndigheter med uppdrag att ta fram en rangordning mellan olika existerande riktvärden, liknande det amerikanska Protective Action Criteria (PAC). I första hand bör man rangordna de ämnen som prioriterats av Räddningsverket (Tabell 5).

Det är viktigt att en eventuell svensk lista med akuta riktvärden uppdateras regelbundet och man bör därför specificera hur detta ansvar ska fördelas. IMM skulle kunna koordinera ett sådant projekt och fungera som datavärd med ansvar för löpande uppdatering. Det är också viktigt att listan får en bred förankring och användning i samhället. Detta tillgodoses genom att centrala aktörer (Myndigheten för samhällsskydd och beredskap, Socialstyrelsen, Rikspolisstyrelsen, Arbetsmiljöverket, Totalförsvarets forskningsinstitut, m.fl.) är representerade i projektgruppen. Flera av dessa är även representerade i IMM:s styrelse.

### ***Internationellt samarbete och harmonisering av riktvärden***

Idag sker en alltmer omfattande handel med kemiska ämnen mellan olika länder och likaså ökar det internationella samarbetet när det gäller att hantera risker för allvarliga kemiska olyckor. Som framgår av denna rapport finns en rad olika nationella system för att ta fram riktvärden anpassade till olika typer av akut exponering. Det finns därför ett stort behov av en internationell harmonisering av hälsobaserade riktvärden. En sådan process bör syfta till att skapa en likvärdig säkerhetsnivå för den allmänna befolkningen och baseras på riskbedömningar som är transparenta i alla delar för såväl myndigheter som industri. Detta skulle dessutom leda till att enskilda stater kan dela på kostnaderna och undviker många svårigheter när det gäller riskkommunikation som uppkommer när det finns en uppsjö av olika riktvärden i omlopp. Det internationella samarbetet bör innefatta både metodologiska och ämnesspecifika delar.

### ***Studier av bestående effekter, cancer och fosterskador efter enstaka akut exponering***

Det är känt att personer som drabbats av kvardröjande överkänslighet i luftvägarna efter enstaka eller kortvarig exponering för retande gaser. Ett exempel är de barn som exponerades för kvävedioxid från gasoldrivna ismaskiner och flera år efter exponering visade en ökad risk för luftvägssymtom (Rosenlund *et al.*, 2004).

Vissa hälsoeffekter kan således initieras vid en akut händelse för att sedan manifesteras långt senare. En viktig fråga är om enstaka höga exponeringar för cancerframkallande ämnen kan leda till en nämnvärd ökning av risken att senare i livet drabbas av cancer. En annan fråga är i vilken mån enstaka exponering under graviditeten kan ge fosterpåverkan eller missbildningar. Det är viktigt att denna typ av kunskap arbetas in i nuvarande riskbedömningar.

### ***Systematisk genomgång av hur känsliga grupper, till exempel barn, foster/gravida och personer med astma, kan påverkas vid akut exponering***

Fosters och barns utveckling kan vara särskilt känslig för akut kemisk exponering. Även vissa grupper i den vuxna befolkningen kan ha en förhöjd känslighet. Många ämnen som förekommer i samband med kemiska olyckor påverkar och irriterar andningsvägarna. I många fall utgör därför personer med känsliga luftvägar, exempelvis astmatiker en känslig grupp. Idag saknas dock en systematisk genomgång av hur känsliga grupper kan drabbas av akut exponering, och om man har, eller borde ha, tagit särskild hänsyn till dessa grupper vid framtagande av riktvärden.

### ***Studier av hantering av osäkerhet och bedömningsfaktorer***

Olika bedömare använder olika strategier för att hantera osäkerhet. Vissa använder oformaliserade expertbedömningar, ofta med en låg grad av transparens, medan andra använder bedömningsfaktorer av olika karaktär och storlek. Eftersom akuta riktvärden är tänkta att användas som beslutsunderlag för snabba och ibland mycket drastiska åtgärder, exempelvis evakueringar och zonindelningar, är det viktigt att definiera en ”säker” nivå utan att för den skull vara överdrivet försiktig. Detta skiljer sig från de bedömningsfaktorer som används vid riskbedömningar av till exempel miljöföroreningar och kemiska tillsatser i mat, där en betydligt högre säkerhetsmarginal är befogad och önskvärd. Frågor som behöver studeras när det gäller hantering av osäkerhet är bland annat: Hur stora bör bedömningsfaktorer vara? Finns det underlag för att utveckla default-faktorer för känsliga grupper, effekter eller ämnesgrupper?

## Referenser

- ACUTEX (2006). ACUTEX, methodology to develop AETLs.
- AEGL Committee (2000). *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 1*. National Academy Press, Washington, D.C.
- AEGL Committee (2001). Standing operating procedures for developing acute exposure guideline levels for hazardous chemicals. The National Academies Washington, DC.
- AEGL Committee (2002). *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 2*. National Academy Press, Washington, D.C.
- AEGL Committee (2003). *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 3*. National Academy Press, Washington, D.C.
- AEGL Committee (2004). *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 4*. National Academy Press, Washington, D.C.
- AEGL Committee (2007). *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 5*. National Academy Press, Washington, D.C.
- Bengtsson, L., and Lundgren, K. (2008). Hälsoriskers roll i riskanalysen för fysisk planering. In *Lunds tekniska högskola*. Lunds Universitet, Lund.
- Christou, M. D., Amendola, A., and Smeder, M. (1999). The control of major accident hazards: the land-use planning issue. *J Hazard Mater* **65**, 151-178.
- DCMR (1995). Selectie van risicovolle stoffen t.b.v. het regionale gasmeetplan. DCMR Milieudienst Rijnmond, Schiedam.
- Dourson, M. L., Felter, S. P., and Robinson, D. (1996). Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* **24**, 108-120.
- Dourson, M. L., and Stara, J. F. (1983). Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. *Regul Toxicol Pharmacol* **3**, 224-238.
- ECETOC (1991). Emergency Exposure Indices for Industrial Chemicals. *Technical Report 43*. (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals), Brussels, Belgium.
- ECETOC (2003). Derivation of assessment factors for human health risk assessment. *Technical report 86*. (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals), Brussels, Belgium.
- Falk-Filipsson, A., Hanberg, A., Victorin, K., Warholm, M., and Wallen, M. (2007). Assessment factors--applications in health risk assessment of chemicals. *Environ Res* **104**, 108-127.
- Haber, F. (1924). Zur geschichte des gaskrieges. In *Fünf vortrage aus den jahren 1920-1923*. Springer-Verlag, Berlin.
- Johanson, G., Berglund, M., Feychting, M., Hanberg, A., Håkansson, H., Högberg, J., Larsson, K., Lidén, C., Lundbäck, B., Renström, A., Vahter, M., Victorin, K., and Öberg, M. (2007). Kemikalier och könsskillnader - 2. In *IMM-Rapport 2/207*. Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm.
- Jonsson, F., and Johanson, G. (2001). A Bayesian analysis of the influence of GSTT1 polymorphism on the cancer risk estimate for dichloromethane. *Toxicol Appl Pharmacol* **174**, 99-112.

- Kadry, A. M., Skowronski, G. A., and Abdel-Rahman, M. S. (1995). Evaluation of the use of uncertainty factors in deriving RfDs for some chlorinated compounds. *J Toxicol Environ Health* **45**, 83-95.
- Kalberlah, F., and Schneider, K. (1998). Quantification of extrapolation factors. Final report of the research project No 116 06 113 of the Federal Environmental Agency. *Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin-Forschung-FB797*.
- Kemikalieinspektionen (2003). Human health risk assessment, Proposals for the use of assessment (uncertainty) factors, Application to risk assessment for plant protection products, industrial chemicals and biocidal products within the European Union, report 1/2003. In *KemI report*, Solna.
- Krasovskii, G. N. (1976). Extrapolation of experimental data from animals to man. *Environ Health Perspect* **13**, 51-58.
- Murray, C. J. L., Salomon, J. A., Mathers, C. D., and Lopez, A. D. (2002). Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications. WHO, Geneva.
- NEG (1982). Formaldehyd. *Arbete och hälsa* 1982:27.
- OEHHA (2008 (draft)). Technical support document for the derivation of noncancer reference exposure levels. Appendix G. In *Air toxic hot spots program*. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), California, USA.
- Remaeus, B. (2003). Occupational exposure limits in Sweden - socioeconomic and technological aspects. *Arbete och hälsa* 2003:17, 41-46.
- Rosenlund, M., Jungnelius, S., Bluhm, G., and Svartengren, M. (2004). A 5-year follow-up of airway symptoms after nitrogen dioxide exposure in an indoor ice arena. *Arch Environ Health* **59**, 213-217.
- Ruijten, M., and van Doorn, R. (2004). Handreiking voor de afleiding van interventiewaarden voor de rampenbestrijding.
- Sleet, R. B., Welsch, F., Myers, C. B., and Marr, M. C. (1996). Developmental phase specificity and dose-response effects of 2-methoxyethanol in rats. *Fundam Appl Toxicol* **29**, 131-139.
- Svendsen, K. (2001). Hydrogen sulphide. *Arbete och hälsa* 2001:14. Nordic expert group for criteria documentation of health risks from chemicals (NEG), Stockholm.
- Trainor, M. T., Ridgway, P., Macbeth, R. W., Wilday, A. J., and Balmforth, H. F. (2006). Substance prioritisation for the development of EU Acute Exposure Toxicity Thresholds (AETLs). *J Hazard Mater* **133**, 16-23.
- Vahter, M., Bellander, T., Berglund, M., Ernstgård, L., Hanberg, A., Högberg, J., Johanson, G., Johansson, I., Victorin, K., Wallen, M., and Öberg, M. (2006). Kemikalier och könsskillnader. In *IMM-Rapport 3/2006*. Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm.
- Vermeire, T., Stevenson, H., Peiters, M. N., Rennen, M., Slob, W., and Hakkert, B. C. (1999). Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. *Crit Rev Toxicol* **29**, 439-490.
- VFDB (2005). Richtlinie zur Bewertung von Schadstoff-konzentrationen im Feuerwehreinsatz. (der Vereinigung zur Förderung des Deutschen Brandschutzes e.V.), Altenberge, Tyskland.

WHO/IPCS (1999). Principles for assessment of risks to human health from exposure to chemicals. In *Environmental Health Criteria, No 210*. WHO/UNEP/ILO, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

VROM (2007). Interventiewaarden gevaarlijke stoffen 2007 (Ministerie van VROM), Den Haag.

Institutet för miljömedicin  
Box 210  
171 77 Stockholm  
<http://ki.se/IMM>