

# **Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for svoveldioksid**

Direktoratet for arbeidstilsynet, 2007

## **Forord**

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Direktoratet for arbeidstilsynet i henhold til rutinen for revisjon av administrative normer vedtatt av styret for Arbeidstilsynet på styremøte 03.05.2001.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) utarbeider kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentene. TEAN innhenter i dette arbeidet relevante publiserte vitenskapelige studier og bearbeider toksikologiske og andre relevante data for bruk i prosessen for å fastsette administrative normer. Ikke-vitenskapelige rapporter av annen art kan benyttes, men disse skal tilfredsstillende de samme faglige og vitenskapelige krav som stilles til fagfellevurderte publiserte studier.

TEAN er kollektivt ansvarlig for den toksikologiske vurderingen av hvert enkelt stoff. Dersom Direktoratet for arbeidstilsynet ved utarbeiding av grunnlagsdokumentet finner mangler, feil og uklarheter i data eller vurderinger, kan direktoratet ta dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å skrive reviderte kapitler 3 og 4.

STAMI skal levere måledokumentasjon fra eksponeringsdatabasen EXPO, samt bistå med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for stoffene (inngår i kapittel 5 i grunnlagsdokumentene). Direktoratet for arbeidstilsynet har ansvaret for vurderinger og konklusjoner i dette kapitlet.

Kapitlene 1 og 2 samt den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 og 7 er utelukkende ansvaret til Direktoratet for arbeidstilsynet. Det samme gjelder kapittel 8, hvor den fastsatte administrative normen er angitt.

## Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet .....	4
2. Grenseverdier .....	4
2.1 Nåværende administrativ norm .....	4
2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner .....	4
3. Fysikalske og kjemiske data .....	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter .....	6
4.1 Toksikokinetikk .....	6
4.1.1 Opptak, metabolisme, distribusjon og utskillelse .....	6
4.2 Toksikodynamikk .....	6
4.2.1 Organtoksisitet .....	6
4.2.1.1 Lunger og luftveier .....	6
Forsøk på dyr .....	6
Humane data .....	7
4.2.2 Sensibiliserende effekt .....	9
4.2.3 Gentoksisk effekt .....	9
4.2.4 Kreftfremkallende effekt .....	9
Forsøk på dyr .....	9
Humane data .....	10
4.2.5 Reproduksjonsskadelig effekt .....	10
Humane data .....	10
Forsøk på dyr .....	10
4.2.6 Andre effekter .....	11
4.2.6.1 Oksidativ effekt .....	11
Forsøk på dyr .....	11
4.3 Vurdering .....	11
5. Bruk og eksponering .....	12
5.1 Data fra Produktregisteret .....	12
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter .....	12
5.3 Prøvetakings- og analyse metoder .....	13
6. Vurdering .....	14
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm .....	14
8. Ny administrativ norm .....	15
9. Referanser .....	16

## 1. Stoffets identitet

Navn: Svoveldioksid  
CAS-nr: 7446-09-5  
EINECS-nr: 231-195-2  
Index-nr: 016-011-00-9  
Synonymer:

## 2. Grenseverdier

### 2.1 Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm er 2 ppm, 5 mg/m<sup>3</sup>.

### 2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (Oktober 2002) <sup>1</sup>	8 t: 0,5 ppm, 1,3 mg/m <sup>3</sup>	
Sverige	AFS 2000:3 <sup>2</sup>	8t: 2 ppm, 5 mg/m <sup>3</sup> Takverdi: 5 ppm, 13 mg/m <sup>3</sup> T	T: takverdi
Finland	HTP – värden 2002	8 t: 1 ppm, 2,7 mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 4 ppm, 11 mg/m <sup>3</sup>	Bindende grenseverdi.
Storbritannia	EH40/2002 Occupational Exposure Limits 2002 Supplemet 2003	SO <sub>2</sub> er i listen over grenseverdier som er trukket tilbake.	Table 2a
Nederland	Dutch OEL-list 2004 <sup>3</sup>	8 t: 2 ppm, 5 mg/m <sup>3</sup>	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (September 2003) <sup>4</sup>	1 ppm*  0,5 ppm**  Y	*Teknisk basert grenseverdi for enkelte arbeidsplasser. **For andre arbeidsplasser. Y - ingen risiko for reproduksjonsskade dersom grenseverdien

			overholdes.
Tyskland, MAK	MAK (DFG; 2003)	8 t: 0,5 ppm, 1,3 mg/m <sup>3</sup> C	C- ingen risiko for reproduksjonsskade dersom MAK-verdien overholdes.
EU		ikke fastsatt	
NIOSH	NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards <sup>5</sup>	8 t: 2 ppm, 5mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 5 ppm, 13 mg/m <sup>3</sup>	
OSHA	TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. (1910.1000 TABLE Z-1)	8 t: 5 ppm, 13 mg/m <sup>3</sup>	
ACGIH	ACGIH <sup>®</sup> 2004 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs <sup>®</sup> )	8 t: 2 ppm, 5,2 mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 5 ppm, 13 mg/m <sup>3</sup>	

**Tabell 2.2** Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.

Vi kjenner ikke grunnlaget for fastsettelsen av grenseverdiene i tabellen.

<sup>1</sup> <http://www.arbejdstilsynet.dk/graphics/at/pdf/At-vejledninger/C01-GV-liste-oktober-2002.pdf>

<sup>2</sup> [http://www.av.se/regler/afs/2000\\_03.pdf](http://www.av.se/regler/afs/2000_03.pdf)

<sup>3</sup> [http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac\\_waarden\\_cas](http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac_waarden_cas)

<sup>4</sup> <http://www.baua.de/prax/ags/trgs900.pdf>

<sup>5</sup> <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0000.html>

### 3. Fysikalske og kjemiske data

Kapittel 3 og 4 i dette dokumentet er basert på *Department of Health: Advisory Group on the Medical Aspects of Air Pollution Episodes. Second report: Sulphur dioxide, acid aerosols and particulates* [1] og *Health and Safety Commission Advisory Committee on Toxic Substances Watch Panel: Respiratory effects of sulphur dioxide* [2]. I tillegg er dokumentet om svoveldioksid fra *ACGIH* [3], kriteriedokumentet fra *Den nordiske ekspertgruppen for grenseverdi-dokumentasjon* [4], og sammendraget fra *WHO Air Quality Guidelines for Europe 2000* [5] gjennomgått.

Formel: SO<sub>2</sub>  
Molekylær vekt: 64,065  
Spesifikk vekt: 1,43 (flytende)  
Smeltepunkt: -75,5 °C  
Kokepunkt: -10,5 °C  
Damp tetthet: 2,26 ved 0 °C (luft = 1)  
Damptrykk: 3,2 atm ved 20 °C  
Løslighet: 8,5 % løselighet i vann ved 20 °C.  
Løselig i alkohol, eddiksyre, svovelsyre, eter og kloroform.

Omregningsfaktorer  
ved 25 °C og 760 torr: 1 ppm = 2,62 mg/m<sup>3</sup>

Svoveldioksid (SO<sub>2</sub>) er en fargeløs, ikke-brennbar gass med en sterk, kvelende lukt.

## 4. Toksikologiske data og helseeffekter

### 4.1 Toksikokinetikk

#### 4.1.1 Opptak, metabolisme, distribusjon og utskillelse

På grunn av den høye vannløsligheten vil 85-99 % av inhalert SO<sub>2</sub> løses i fuktigheten i de øvre luftveier ved normal pusting. Inhalert SO<sub>2</sub> reagerer med vann til SO<sub>3</sub><sup>2-</sup> og HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Opptak i nedre luftveier øker ved munnpusting og økt pustefrekvens. Ionene SO<sub>3</sub><sup>2-</sup> og HSO<sub>3</sub><sup>-</sup> reagerer raskt med disulfidgrupper på proteiner eller til andre disulfider ekstracellulært (ved store doser også intracellulært) til S-sulfonater som tas raskt opp i blodet. Det finnes ikke fritt SO<sub>2</sub> i blodet. Sulfonatene oksideres gradvis til SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> spontant, eller ved hjelp av sulfitt oksidase som finnes i alle organer, mest i lever. Reaksjon kan føre til dannelse av frie radikaler [1]. Sulfitt oksidase finnes ikke i plasma [4].

Sulfonatene kan påvises i plasma i forbindelse med eksponering for SO<sub>2</sub>, men i langt lavere konsentrasjoner enn i (eller på) slimhinner i luftveiene. I forsøksdyr (kanin, ape) finnes omkring 90% av en dose SO<sub>2</sub> i relevante konsentrasjoner utskilt i urinen som sulfat, resten som sulfitt. Hos kanin etter kontinuerlig eksponering for 10 ppm i 10 dager var halveringstiden i plasma (S-sulfonat) 4,5 døgn [4].

### 4.2 Toksikodynamikk

#### 4.2.1 Organtoksisitet

Det finnes et betydelig datamateriale når det gjelder organtoksisitet av SO<sub>2</sub> og/eller andre komponenter i forurenset uteluft i tettbygde strøk eller knyttet til spesielle punktutslipp. Dette datamateriale er med et enkelt unntak for reproduksjonsskadelig effekt ikke vurdert fordi det finnes bedre data med kontrollert eksponering.

##### 4.2.1.1 Lunger og luftveier

#### *Forsøk på dyr*

Eksponering av forsøksdyr for SO<sub>2</sub> er en brukbar eksperimentell modell for utvikling av kronisk bronkitt [6]. I de fleste av de aktuelle studiene har rotter blitt eksponert for 200-500 ppm SO<sub>2</sub> 3-5 timer per dag i perioder opp til 6 uker. Man finner gjerne epitelforandringer, økt slimproduksjon, og man antar at også stimulering av C-fibre som finnes i slimhinneepitelet kan være en medvirkende faktor til utvikling av sykdom (bronkitt). Nedsatt mukociliær transport er registrert ved eksponering helt ned til 1 ppm i 1 ½ time 2 ganger daglig 5 dager i uken gjennom ett år hos hunder (beagle) [7].

## *Humane data*

### Irritativ effekt

Irritative effekter i lungene ved eksperimentell eksponering for SO<sub>2</sub> hos lungefriske synes å oppstå raskt ved eksponering for 4-5 ppm med maksimal effekt etter omkring 5 minutter. Lukten av gass kjennes ved omkring 1 ppm. Effekten gir seg raskt etter avsluttet eksponering ved eksponeringer i området 5 ppm, men irritasjonseffekten kan vedvare i noen dager ved eksponeringer i området 25 ppm i 6 timer [8].

Sandstrøm *et al.* [9,10] registrerte lett irritasjon i øyne og nese ved eksponering for 4 til 11 ppm i 20 minutter hos 22 friske forsøkpå personer (ikke røykere). Det var ingen doseeffekt eller doserespons for symptomene i dette doseintervallet. Ved bronkialsykling ble det funnet et økt antall celler (mastceller, lymfocytter, lysozym-positive makrofager og totalt antall makrofager) etter 24 timer. En dose-effekt ble funnet i intervallet 4-8 ppm. Økning av dosen til 11 ppm ga ingen økt effekt. Antall celler var tilbake til preeksponeringsverdier etter 72 timer. Ingen av forsøkpå personene viste avvikende spirometriske funn i forbindelse med eksponeringen. De fikk riktignok atropin, men dette var først i forbindelse med bronkoskopian.

Carson *et al.* [11] rapporterte sammenvoksing av cilier (compound cilia) i nesen hos 4 av 7 friske forsøkpå personer ved eksponering for 0,75 ppm SO<sub>2</sub> i 2 timer. Resultatet oppfattes som et resultat av en epitelskade, men det er ingen data som tilsier at dette representerer en varig skade. Forsøket bygger på en subjektiv vurdering med betydelige feilkilder knyttet til de elektronmikroskopiske funnene. Det er ikke funnet andre artikler som refererer til "compound cilia" etter SO<sub>2</sub> eksponering. "Compound cilia" finnes ved en rekke kroniske lungesykdommer, men det er usikkert om dette representerer et kausalt ledd i utviklingen av de aktuelle sykdommene.

Astmapasienter reagerer med irritasjonseffekter ved langt lavere verdier enn lungefriske. Det er stor individuelle variabilitet, men subjektive symptomer er registrert ved verdier > 0,6-0,8 ppm [12,13].

### Bronkial konstriksjon

Inhalasjon av SO<sub>2</sub> fører til irritasjonseffekter fra øvre luftveier og tungpustenhet på grunn av innsnevring av bronkiene i nedre luftveier (bronkial konstriksjon). Det er stor individuell variasjon i følsomhet. Astmapasienter er spesielt følsomme for både irritasjonseffekt og økt luftveismotstand. Den bronkiale konstriksjonen etter SO<sub>2</sub> eksponering forsvinner ved behandling med atropin og synes å være refleksmediert via det autonome nervesystemet [14]. Store doser SO<sub>2</sub> (>100-200 ppm) vil naturligvis i tillegg kunne gi bronkial konstriksjon ved slimhinneskade. Bronkial konstriksjon kan også fremkalles ved peroral tilførsel av sulfitt. Mekanismene ved denne tilsynelatende hypersensitiviteten hos enkelte er ikke kjent [15].

Interaksjon med aerosoleksponering (partikler) med forverring av lokaleffektene i luftveiene er demonstrert både i dyreforsøk og ved eksperimentell eksponering hos frivillige forsøkpå personer [16,17].

### *Bronkial konstriksjon hos lungefriske*

Det er betydelig individuell variasjon i graden av bronkial konstriksjon ved eksponering for SO<sub>2</sub> både hos lungefriske og hos astmapasienter, selv om astmatikere som gruppe reagerer på lavere konsentrasjoner enn lungefriske personer. Effekten er sterkt avhengig av penetrering av SO<sub>2</sub> til de nedre luftveier og derved avhengig av pustefrekvens og ventilasjonsvolum (arbeidsintensitet).

Økt luftveismotstand er blitt registrert ved dyp inhalasjon av 1-3 ppm SO<sub>2</sub> og etter normal inhalasjon av 5-30 ppm. Effekten synes å øke i løpet av 10 minutter (45% økning det første minuttet) mot et platå etter omkring 50 åndedrag og faller deretter til omkring 50% av den høyeste verdien mot 200 åndedrag. Forandringene går tilbake i løpet av 45-60 minutter etter avsluttet eksponering [18]. Økt luftveismotstand ble funnet ved eksponering av 11 friske menn for 5 og 13 ppm i 10-30 minutter. Effektene inntrådte etter ett minutt og økte i tidsintervallet opp til 10 minutter for etter dette tidspunktet å holde seg stabile. Ingen effekter ble funnet ved 1 ppm [19]. Eksponering for 4-6 ppm SO<sub>2</sub> i 10 minutter førte til et fall på omkring 40% i forholdet mellom luftveismotstand og torakalt luftvolum [14]. Etter injeksjon av atropin forsvant effekten. Dette tyder på at effekten er refleksstyrt via det autonome nervesystemet (C-fibre) og ikke forårsaket av lokale effekter i slimhinnene (utover stimulering av nerveender) ved de aktuelle eksponeringsnivåene. Refleksmekanismen underbygges også ved at SO<sub>2</sub> i konsentrasjoner som tilsynelatende ikke fører til bronkial konstriksjon (0,2 ppm) kan påvirke hjertefrekvensen via reseptorer i øvre luftveier [20]. Slike reflekser kan eventuelt forklare den individuelle følsomheten for bronkial konstriksjon ved at økt vagal tonus hos enkelte også fører til sekundær effekt i nedre luftveier.

Opp til 11 ppm SO<sub>2</sub> i 20 minutter under lett arbeid 75W (estimert ventilasjon på 25 l/min) ga ingen endringer i FEV<sub>1</sub> [9,10]. I en gruppe på 3 forsøkspersoner som ble eksponert for 1, 5 og 25 ppm SO<sub>2</sub> i 6 timer ble det i den høyeste eksponerte gruppen funnet et fall til 89 % av utgangsverdien for FEF<sub>25-75%</sub> etter 30 min. Dette var uforandret etter 6 timer. Ingen endringer ble funnet i FEV<sub>1</sub> [8]. Undersøkelsen er av dårlig kvalitet, men den er en av de få som undersøker eksponeringer på > 1-2 ppm over en noe lengre tid.

### *Bronkial konstriksjon hos astmapasienter*

Linn *et al.* [12] sammenlignet lungefriske, atopikere, og pasienter med lett og moderat til alvorlig astma ved eksponering for ren luft og 0,2, 0,4 og 0,6 ppm SO<sub>2</sub> i en time alternerende i hvile og 10 minutters perioder med arbeid med en ventilasjon på omkring 40 l/min (tilstrekkelig for å indusere munnpusting). Forsøkspersonene ble testet flere ganger og fungerte som sine egne kontroller. Det ble ikke funnet avvikende verdier hos kontrollpersonene, men økt luftveismotstand og mindre avvik i FEV<sub>1</sub> ble karakteristisk funnet selv hos pasienter med minimal astma ved den laveste eksponeringen (0,2 ppm) etter 10 minutter. Det var stor individuell variasjon i resultatene fra astmapasientene, men generelt økte symptomer og funn med økende konsentrasjon av SO<sub>2</sub> og med hvor alvorlig astmaen var. Eksponeringstid var uten betydning for perioden 10 minutter til 60 minutter. Tilsvarende resultater med nedsatt lungefunksjon ved eksponeringsnivåer på 0,25 til 1 ppm er rapportert av andre [13].

Atopikere reagerte stort sett som kontrollpersonene [12]. Det er imidlertid mange polymorfier (variasjoner i de forskjellige genene) som er satt i forbindelse med astma. Winterton *et al.*



[21] fant at vill-type allelet til TNF- $\alpha$  promotor polymorfien kunne være assosiert med følsomhet for SO<sub>2</sub>, men dette gir ennå ikke muligheter for testing for praktiske formål.

Det er ingen humane data som antyder at eksponering for SO<sub>2</sub> i seg selv fører til utvikling av astma. De mange rapporter som omhandler generell luftforurensning og sykelighet i luftveier kan ikke belyse denne problemstillingen på grunn av komplekse blandingseksponeringer. Park *et al.* [22] har imidlertid rapportert at gjentatt eksponering av marsvin for 0,1 ppm SO<sub>2</sub> fremmet utvikling av ovalbumin-indusert astma hos forsøksdyrene.

Det har særlig vært gjort forsøk på å identifisere astmapasienter som er spesielt sensitive for SO<sub>2</sub> ved å se på lungefunksjonen ved eksponering og blodnivå av antioksidative næringsmidler (ascorbat,  $\alpha$ -tocoferol, retinol, carotinoider og lipider) (se avsnitt 4.2.6). Det ble funnet enkelte sammenhenger mellom lungefunksjon og antioksidanter, men ingen assosiasjon til SO<sub>2</sub> sensitivitet [23].

#### 4.2.2 Sensibiliserende effekt

Det er ikke funnet data som skulle tilsi at SO<sub>2</sub> har sensibiliserende effekt ved gjentatte eksponeringer.

#### 4.2.3 Gentoksisk effekt

Økt hyppighet av kromosomaberrasjoner og søsterkromatid-utbytte er blitt rapportert hos arbeidere fra en svovelsyrefabrikk [24]. Kontrollgruppen utgjorde universitetsansatte i samme by som fabrikk. Det ble ikke funnet noen assosiasjon mellom graden av verken kromosomforandringer eller kromatid-utbytte og ansettelsestid. Heller ingen forskjell mellom røykere og ikke-røykere ble påvist. Graden av eksponering ble ikke rapportert. Studien vurderes som svak.

Yadav og Kaushik [25] fant gentoksisk effekt hos 42 arbeidere eksponert for gjennomsnittlig 41,7 mg/m<sup>3</sup> SO<sub>2</sub> i en fabrikk som produserte kunstgjødsel sammenlignet med ikke eksponerte i samme bedriften. Både mitotisk indeks, kromosomaberrasjoner, søsterkromatid-utbytte og satellittassosiasjoner var signifikant økt. Hos røykere og alkoholikere var hyppigheten av både kromosomaberrasjoner og søsterkromatid-utbytte høyere enn hos ikke røykere og ikke-alkoholikere både i kontrollgruppen og i den eksponerte gruppen, og hyppigheten i den eksponerte gruppen økte med ansettelsestiden i bedriften. Mitotisk indeks økte ikke med eksponeringstiden. Dette arbeidet har imidlertid så store metodologiske mangler at det ikke kan tillegges vekt.

#### 4.2.4 Kreftfremkallende effekt

##### *Forsøk på dyr*

Det er funnet enkeltstående positive funn i dyreforsøk (rotter og mus) både når det gjelder kreft og gentoksisk effekt i forbindelse med eksponering for SO<sub>2</sub> og sulfitter. IARC konkluderer med at det er ”*inadequate evidence*” for kreftfremkallende effekt av SO<sub>2</sub> og

sulfitter hos mennesker, "limited evidence" for SO<sub>2</sub> hos forsøksdyr og tilsvarende "inadequate" for sulfitter. Samlet konkluderes det med at SO<sub>2</sub> og sulfitter ikke kan klassifiseres (Gruppe 3) [26].

#### *Humane data*

Vi har ikke funnet humane data som indikerer at SO<sub>2</sub> har en kreftfremkallende effekt. Det foreligger epidemiologiske data fra smelteverk med høy eksponering for SO<sub>2</sub> sammen med flere kjente kreftfremkallende stoff, som viser økt kreftrisiko, samt data fra treforedlingsindustrien (papirmasse). Resultatene viser ingen uavhengig kreftrisiko knyttet til SO<sub>2</sub> eksponering. Data av denne art er heller ikke funnet ved eksponering for sulfitt eller bisulfitt.

#### 4.2.5 Reproduksjonsskadelig effekt

##### *Humane data*

Dejmek *et al.* [27] rapporterte nedsatt fruktbarhet assosiert med eksponering for SO<sub>2</sub> som indikator på generell forurensning hos 2585 foreldrepar. Eksponering høyere enn 80 µg/m<sup>3</sup> i annen måned før mulig konsepsjon gav en estimert justert odds ratio på 0,49 (95% konfidensintervall 0,29-0,81; p < 0,006). Dette tilsvarer sædcellenes modningsperiode for den aktuelle mulige konsepsjon. Rogers *et al.* [28] fant en assosiasjon mellom meget lav fødselsvekt (< 1500g ved fødsel) og eksponering > 56,75 µg/m<sup>3</sup>, justert odds ratio var 2,88 med 95% konfidensintervall 1,16-7,13.

Det er ikke funnet tilsvarende undersøkelser på yrkeseksponerte populasjoner. Det må understrekes at de eksponeringsverdier som er angitt ovenfor bygger på svært usikre estimater og modeller, og kan bare være indikatorer for andre komponenter i den generelle forurensningen i forurensede industriområder.

##### *Forsøk på dyr*

Det er ikke funnet dyreforsøk som underbygger de ovennevnte epidemiologiske undersøkelsene. Fiore *et al.* [29] fant at omkring 120 dager gamle mus, der mødrene fra drektighetsdag 9 til 14 hadde blitt nærmest kontinuerlig eksponert (80% av tiden) for 12 ppm og 30 ppm SO<sub>2</sub>, viste avvikende sosial adferd (økt sosialisering og mindre aggresjon). Det var ingen effekt ved 5 ppm. Eksponeringen hadde ingen effekt på parringen, antall vellykkede svangerskap, kullstørrelse, kjønnsratio eller død blant nyfødte mus. I et tilsvarende forsøk er det også anført at den somatiske og nevrobiologiske utviklingen ble funnet normal hos 2-18 dager gamle mus [30]. Resultatene er av usikker betydning for mennesker på grunn av lukteorganets spesielle betydning for adferd hos mus. Vi velger å ikke legge vekt på denne studien.

IARC [26] konkluderer med at det ikke er sikre data fra forsøksdyr som viser reproduksjonsskadelig effekt som kan overføres til risiko hos mennesker ved eksponering for SO<sub>2</sub> eller sulfitter.

## 4.2.6 Andre effekter

### 4.2.6.1 Oksidativ effekt

#### *Forsøk på dyr*

Aldersrelaterte endringer i antioksidanter i lunger, erythrocytter og hjerne har vært demonstrert hos rotter eksponert for 10 ppm SO<sub>2</sub> en time/dag i 6 uker [31,32,33]. Oksidasjon av SO<sub>2</sub>/SO<sub>3</sub><sup>-</sup> til SO<sub>4</sub><sup>-</sup> kan føre til dannelse av frie radikaler og organskader, men de registrerte funn tolkes som en forventet normal "feedback" på økt oksidativt stress. Hvorvidt den lokale lungeskaden som har vært funnet ved høy eksponering (200-1000 ppm) er knyttet til slike mekanismer er ikke kjent.

Slik skade kan naturligvis tenkes i industrien ved høy eksponering over kort tid (ulykker) [4]. Oksidativt stress kan også tenkes å være en mekanisme bak de økte celletall som finnes i bronkial skyllevæske etter SO<sub>2</sub> eksponering [9,10] og utvikling av kronisk lungeskade ved SO<sub>2</sub> eksponering. Humane celler fra bronkial skyllevæske (granulocytter) *in vitro* øker produksjonen av reaktivt oksygen ved tilsetning av sulfitt [34].

Den oksidative effekt av SO<sub>2</sub> synes også å ha vært bakgrunnen for å undersøke effekten av SO<sub>2</sub> eksponering på lipid- og karbohydratstoffskiftet. Eksponering for SO<sub>2</sub> (5 ppm og 10 ppm kontinuerlig i 14 dager) førte til økt matinntak, men nedsatt kroppsvekt, hos rotter [35]. Det ble påvist en rekke metabolske endringer. Mest uttalt var et fall i plasma insulin og en økning i plasma triglyserider. Rotter med induisert diabetes viste avvikende resultater med økt plasma insulin og et fall i plasma triglyserider. Det gis ingen forsøk på forklaring av disse funnene.

Med det samme utgangspunktet (oksidativ effekt) har en funnet at eksponering av rotter for 0,87 ppm SO<sub>2</sub> fører til økt hematokrit og en betydelig dannelse av sulfhemoglobin uten at dette synes å ha noen klinisk betydning [36].

## 4.3 Vurdering

Humane data fra kontrollerte kammerforsøk med eksponeringstider fra noen få minutter opp til 6 timer gir et godt grunnlag for å vurdere den kritiske effekter ved eksponering for SO<sub>2</sub>. Ved normal nese-munnpusting finnes et mønster som viser at eksponeringer opp til 2 ppm hos lungefriske ikke fører til verken nedsatt lungefunksjon eller irritative symptomer fra luftveier eller øyne. Det finnes store individuelle variasjoner. Irritasjonssymptomer opptrer ved 4-5 ppm etter noen minutter. Økt motstand i luftveiene er rapportert ved 5 ppm, på den annen side førte 20 minutters eksponering for 11 ppm under arbeid ikke til endringer i FEV<sub>1</sub>. Pasienter med astma synes å ha en ti ganger høyere følsomhet sammenlignet med lungefriske personer med hensyn til tilsvarende effekter basert på kontrollerte kammerforsøk.

Epidemiologiske data gir ingen holdepunkter for at langtidseksponering for SO<sub>2</sub> ved de eksponeringsnivåene som gir lokal irritasjon, eller de laveste nivå som gir økt luftveismotstand, skulle kunne føre til andre effekter. Det er heller ingen holdepunkter for at eksponeringer på det nivået som gir akutte effekter fører til varig lungeskade.

Irritasjonseffekter må vurderes som den kritiske effekten ved eksponering for SO<sub>2</sub>. Økt motstand i luftveiene er den effekten som først kan registreres ved objektive metoder.

Det er en betydelig individuell variasjon når det gjelder opptreden av irritasjonssymptomer og økt luftveismotstand i eksponeringsområdet opp til 10-20 ppm for SO<sub>2</sub>. Ventilasjonsvolum og følsomhet synes å være en sterkere determinant for effekt enn dosen innenfor det aktuelle doseinterval (<20 ppm). Irritasjonssymptomer fra øvre luftveier synes imidlertid ikke å forekomme ved lavere verdier enn 4 ppm hos lungefriske, men slike symptomer er registrert ned til 0,25 ppm hos astmapasienter. Økt motstand i luftveiene er registrert ved de samme nivåene, mens det synes å være nødvendig med en eksponering på omkring 10 ppm før det kan registreres nedsatt FEV<sub>1</sub> eller utfall i andre tilsvarende respirasjonsfysiologiske tester. Det er ikke funnet kammerforsøk med konsentrasjoner utover 25 ppm eller eksponeringstider lenger enn 6 timer.

## **5. Bruk og eksponering**

Svoveldioksid dannes ved forbrenning av stoffer som inneholder svovel. De viktigste kildene til forekomst av SO<sub>2</sub> er kull- og oljefyring i boliger og i kjemisk- og metallurgisk industri. SO<sub>2</sub> brukes i stor utstrekning i treforedlingsindustrien og som en råvare i annen kjemisk industri.

I arbeidsmiljø sammenheng forekommer SO<sub>2</sub> både som råvare og som en forurensning.

### **5.1 Data fra Produktregisteret**

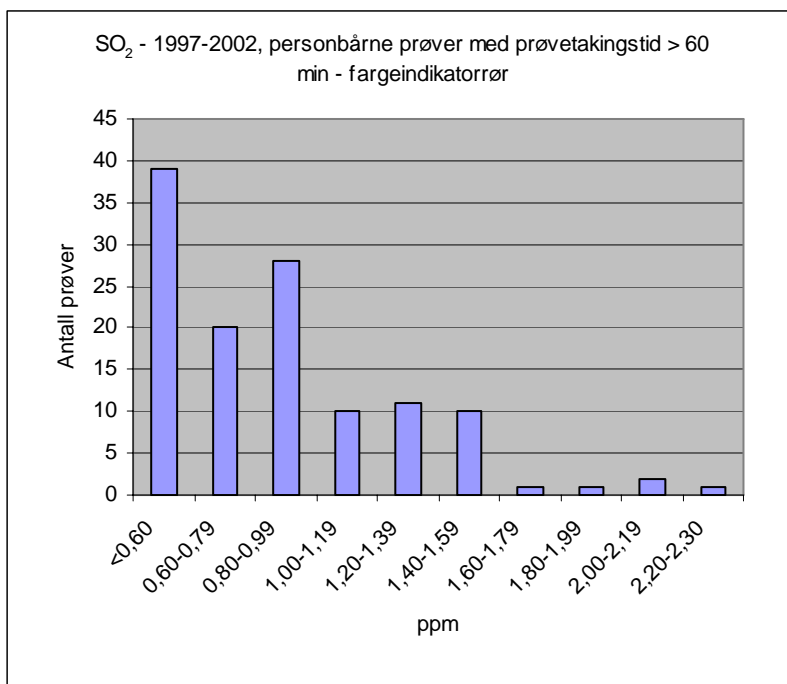
Data fra Produktregisteret (2001) viser at svoveldioksid inngår i 15 deklarasjoner, med til sammen i overkant av 35 tusen tonn.

Den største andel svoveldioksid (94 %) går til treforedlingsindustrien. En mindre andel går til produksjon og støping av metaller, utvinning av råolje og naturgass og til produksjon av kjemiske råvarer.

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om i hvilke produkttyper svoveldioksid inngår, men bruken svarer til det som nevnes innledningsvis i kapittel 5.

### **5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter**

Figur 5.2.1 viser personbårne prøver med prøvetakingstid på over en time fra STAMIs eksponeringsregister EXPO for perioden 1997 – 2002.



**Figur 5.2.1** SO<sub>2</sub> dokumentasjon fra EXPO. Personbårne prøver med prøvetakingstid på over 1 time, analysert i perioden 1997 – 2002

Målingene i EXPO fra anleggsarbeidere, viser at de fleste prøvene ligger under 1,0 ppm i perioden 1997 – 2002. Til sammen 123 prøver ligger til grunn for figuren over de analyserte prøvene. Bare 3 verdier ligger over den nåværende norm på 2 ppm, 5 mg/m<sup>3</sup>.

I et annet sett måledata fra EXPO i perioden 1997 – 2002 fra metallurgisk industri, ble 39 personbårne prøver med måletakingstid på over 1 time analysert. De fleste av prøvene (64%) lå på 0,2 ppm (gjennomsnittsverdi) eller lavere. Syv av prøvene lå over nåværende norm med høyeste verdi på 6 ppm. "Tommelfingerregelen" for overskridelser på opptil 15 minutter gir en verdi på 4 ppm. I ti av prøvene ble en maks verdi målt som lå over 4 ppm. Disse lå mellom 5,1 ppm og 255 ppm.

Vi har fått tilsendt måledata fra 3 bedrifter, der i blant fra aluminiumsindustrien. Dataene er av varierende kvalitet. Felles for målingene er at gjennomsnittsverdiene på prøvene ligger vel under den administrative normen, men at det forekommer kortvarige til dels meget høye toppverdier.

### 5.3 Prøvetakings- og analyse metoder

Prøvetaking: KOH-impregnert støtteplate, metode N 6004.

Analysemetode: Ionekromatografi.

Svoveldioksid kan måles med direktevisende utstyr.

N 6004 henviser til metode i NIOSH Manual of Analytical Methods, 3rd ed., NIOSH, Cincinnati, Ohio, USA, 1984, med oppdateringer: <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>

## 6. Vurdering

Den kritiske effekten ved SO<sub>2</sub>-eksponering er irritative effekter i øvre luftveier.

Eksponering for 4 – 11 ppm gir lett irritasjon i øyne og nese, mens økt motstand i luftveiene opptrer ved 5 ppm. Ved eksponeringer mellom 20 og 30 ppm er det stor individuell variasjon for når irritasjonseffekter og økt luftveismotstand opptrer. Hos lungefriske er det ikke observert nedsatt lungefunksjon eller irritative symptomer fra luftveier eller øyne ved eksponeringer opptil 2 ppm.

Det er stor forskjell på effekt av eksponering for SO<sub>2</sub> mellom lungefriske personer og personer som har redusert lungefunksjon, som astmatikere. I en studie sammenlignet man lungefriske, atopikere og astmatikere med lett, moderat og alvorlig astma. Ved SO<sub>2</sub>-eksponeringer for 0,2, 0,4 og 0,6 ppm SO<sub>2</sub> i 1 time ble det funnet økt luftveismotstand og mindre avvik i FEV<sub>1</sub> selv hos pasientene med minimal astma ved den laveste eksponeringen på 0,2 ppm etter 10 minutter. Symptomene økte ved økende konsentrasjon av SO<sub>2</sub>. Det ble ikke funnet avvikende verdier hos kontrollpersonene. Personer med redusert luftveisfunksjon er en stor og økende gruppe i samfunnet, og vi mener at det er riktig å ta hensyn til denne gruppen ved fastsettelse av ny administrativ norm for SO<sub>2</sub>.

Det er ikke funnet data som tilsier at svoveldioksid er sensibiliserende ved gjentatte eksponeringer, og ingen gode studier som indikerer at SO<sub>2</sub> har en kreftfremkallende effekt, er gentoksisk eller reproduksjonsskadelig.

Den yrkeshygieniske grenseverdi for SO<sub>2</sub> i Storbritannias liste for 2002 er på 2 ppm (5,3 mg/m<sup>3</sup>) for 8 timer, med en korttidsverdi på 5 ppm (13 mg/m<sup>3</sup>). Storbritannia utga i 2003 et bilag til denne listen. Tabell 2a i dette bilaget viser de stoffene der den yrkeshygieniske grenseverdien er trukket tilbake. SO<sub>2</sub> er et av stoffene her. Storbritannia har utgitt veiledningen ”The Chemical Hazard Notice”, som gir frivillige retningslinjer for yrkesmessig eksponering og håndtering av SO<sub>2</sub>. Denne veiledningen opplyser at astmatikere reagerer med irritasjonseffekter på luftveiene ved verdier lavere enn 1 ppm. De anbefaler at eksponeringen for SO<sub>2</sub> ikke overskrider 1 ppm (8-timers verdi og korttidsverdi).

EUs ekspertgruppe for yrkeshygieniske grenseverdier (SCOEL) anbefaler en 8-timers grenseverdi på 0,5 ppm (1,3 mg/m<sup>3</sup>), og en 15-minutters grenseverdi på 1 ppm (2,7 mg/m<sup>3</sup>). De kommenterer i tillegg at ved denne verdien vil de fleste være beskyttet, men ikke personer med bronkial astma eller kronisk bronkitt.

## 7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Hos lungefriske personer er ingen effekt observert for svoveldioksideksponering under 2 ppm. Ved forslag til ny administrativ norm for svoveldioksid legger vi vekt på at det ble funnet at astmatikere kan ha nedsatt lungefunksjon ved 0,2 ppm. Eksponeringsdata viser at det fortsatt er høy eksponering for svoveldioksid i enkelte virksomheter, og at det derfor må tas tekniske og økonomiske hensyn ved forslag til ny administrativ norm.

Etter en avveining mellom hensynet til astmatikere, andre arbeidstakere med nedsatt luftveisfunksjon og arbeidstakere med normal luftveisfunksjon, samt tekniske og økonomiske data, foreslås en administrativ norm for svoveldioksid på 0,5 ppm.

For kortvarige overskridelser på 15 minutter gjelder "tommelfingerregelen", som for en 8 timers verdi på 0,5 ppm tilsvarer 1,5 ppm. For å understreke hvor viktig det er at denne verdien ikke overskrides, foreslås dette som en takverdi for SO<sub>2</sub>.

De foreslåtte verdiene vil sannsynligvis beskytte de fleste friske arbeidstakere, men ikke arbeidstakere med astma eller kronisk bronkitt.

Forslaget til ny administrativ norm for svoveldioksid er:

**0,5 ppm / 1,5 ppm T (takverdi)    1,3 mg/m<sup>3</sup> / 4 mg/m<sup>3</sup> T(takverdi).**

## **8. Ny administrativ norm**

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for svoveldioksid fastsatt til:

**0,8 ppm , 2 mg/m<sup>3</sup>.**

Dette angis som fotnote til svoveldioksid:

*Enkelte bedrifter vil av teknisk økonomiske årsaker ikke kunne overholde denne normverdien. Det er disse bedriftenes ansvar å dokumentere et forsvarlig arbeidsmiljø. Dette dokumenteres også ovenfor Arbeidstilsynets regionkontor. Det forutsettes at bedriften(e) har eller er tilsluttet bedriftshelsetjeneste og at eksponerte arbeidstakere gjennomgår egnet helseundersøkelse.*

## 9. Referanser

1. H.M Stationary Office (1992) Department of Health: Advisory Group on the Medical Aspects of Air Pollution Episodes. Second report: Sulphur dioxide, acid aerosols and particulates. HMSO, Department of Health, London UK.
2. HSE (1999). Respiratory effects of sulphur dioxide. Health and safety commission. Advisory committee on toxic substances watch panel. Health and Safety Executives. Paper Number: Watch/8/99, HSE, Department of Health, London UK.
3. ACGIH (2001) Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances. Sulfur Dioxide. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®), ACGIH Worldwide, Cincinnati, USA (<http://www.acgih.org>).
4. Kolmodin-Hedman B, Swensson Å (1984). Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 48. Svaveldioxid. Arbete och Hälsa 1984:18.
5. Air Quality Guidelines for Europe (2000). Sulfur dioxide. WHO Regional Publications, European Series, No. 91. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen pp 194-198 (<http://www.who.int/peh/air/Airqualitygd.htm>).
6. Drazen JM, Takabayashi T, Long NC, De Sanctis GT, Shore SA (1999). Animal models of asthma and chronic bronchitis. Clin Experimental Allergy 29:37-47.
7. Hirsch JA, Swenson MD, Wanner A (1975). Tracheal mucous transport in beagles after long-term exposure to 1 ppm sulfur dioxide. Arch Environ Health 30:249-253.
8. Andersen I, Lundquist GR, Jensen PL, Proctor DF (1974). Human Response to Controlled Levels of Sulfur Dioxide. Arch Environ Health 28:31-39.
9. Sandstrøm T, Stjernberg N, Andersson M-C, Kolmodin-Hedman B, Lundgren R, Ångström (1989). Is the short term limit value for sulphur dioxide exposure safe? Effects of controlled chamber exposure investigated with bronchoalveolar lavage Br J Ind Med 46:200-203.
10. Sandstrøm T, Stjernberg N, Andersson M-C, Kolmodin-Hedman B, Lindström K, Rosenhall L (1989). Cell response in bronchoalveolar lavage fluid after sulfur dioxide exposure. Scand J Work Environ Health 15:142-146.
11. Carson JL, Collier AM, Hu S-H, Smith CA, Stewart P (1987) The Appearance of Compound Cilia in Nasal Mucosa of Normal Human Subjects following Acute, *in Vivo* Exposure to Sulfur Dioxide. Environ Res 42:155-165.
12. Linn WS, Avol EL, Peng R-C, Shamoo DA (1987). replicated Dose-Response Study of Sulfur Dioxide Effects in Normal, Atopic, and Asthmatic Volunteers. Am Rev. Respir. Dis. 136:1127-1134.
13. Schachter EN, Witek TJ, Beck GJ, Roland Hosein H, Colice G, Leaderer BP, Cain W (1984) Arch Environ Health 39:34-42.
14. Nadel JA, Salem H, Tamplin B, Tokiwa Y (1965). Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of sulfur dioxide. J. Appl. Physiol. 20:164-170.
15. Gunnison AF, Jacobsen DW (1987). Sulfite Hypersensitivity. A Critical Review. CRC Critical Reviews in Toxicology 17:185-244.
16. Koenig JQ, Pierson WE, Frank R (1980) acute Effects of Inhaled SO<sub>2</sub> plus NaCl Droplet Aerosol on Pulmonary Function in Asthmatic Adolescents. Environ Res 22:145-153.
17. Frank NR (1980) SO<sub>2</sub> – particulate Interactions: Recent Observations. Am J Ind Med 1:427-434.
18. Lawther PJ, Macfarlane AJ, Waller RE, Brooks AGF (1975). Pulmonary Function and Sulphur Dioxide, Some Preliminary Findings. Environ. Res. 10:355-367.
19. Frank NR, Amdur MO, Worcester J, Whittenberger JL (1962). Effects of acute controlled exposure to SO<sub>2</sub> on respiratory mechanics in healthy male adults. J. Appl. Physiol. 17:252-258.



20. Tunnicliffe WS, Hilton MF, Harrison RM, Ayres JG (2001). The effect of sulphur dioxide exposure on indices of heart rate variability in normal and asthmatic adults. *Eur Respir J* 17:604-608.
21. Winterton DL, Kaufman J, Keener CV, Quigley S, Farin FM, Williams PV, Koenig JQ (2001). Genetic polymorphism as biomarkers of sensitivity to inhaled sulfur dioxide in subjects with asthma. *Ann Allergy Asthma & Immun* 86: 232-238.
22. Park J-K, Kim Y-K, Lee S-R, Cho S-H, Min K-U, Kim Y-Y (2001). Repeated exposure to low levels of sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>) enhances the development of ovalbumin-induced asthmatic reactions in guinea pigs. *Ann. Allergy, Asthma, & Immun.* 86:62-67.
23. Trenga CA, Koenig JQ, Williams PV (1999). Sulphur dioxide sensitivity and plasma antioxidants in adult subjects with asthma (1999). *Occup. Environ. Med.* 56:544-547.
24. Meng Z, Zhang (1990). Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of workers exposed to sulphur dioxide. *Mut Res* 241:15-20.
25. Yadav JS, Kaushik VK (1996). Effect of sulphur dioxide exposure on human chromosomes. *Mut Res* 359:25-29.
26. IARC (1992). Sulfur dioxide and some sulfites, bisulfites and metabisulfites. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans vol 54. International Agency for Research on Cancer, WHO, Lyon, France 131-188.
27. Dejmek J, Jeninek R, Solansky I, Benes I, Sram RJ (2000). Fecundability and parental exposure to ambient sulfur dioxide. *Environ Health Perspect* 108:647-654.
28. Rogers JF, Thompson SJ, Addy CL, McKeown RE, Coven DJ, Decoufle P (2000). association of very low birth weight with exposures to environmental sulfur dioxide and total suspended particulates. *Am J Epidemiol* 151:602-613.
29. Fiore M, Petruzzi S, Dell'Omo G, Alleva E (1998). Prenatal sulfur dioxide exposure induces changes in the behavior of adult male mice during agonistic encounters. *Neurotoxicol Teratol* 20:543-548.
30. Petruzzi S, Dell'Omo G, Fiore M, Chiarotti F, Bigami G, Alleva E (1996). behavioural disturbances in adult CD-1 mice and absence of effects on their offspring upon SO<sub>2</sub> exposure. *Arch Toxicol* 70:757-766.
31. Gumuslu S, Bilmen S, Korgum DK, Yargicoglu P, Agar A (2001). Age-related changes in antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in lungs of control and sulfur dioxide exposed rats. *Free Radic Res* 34:621-627.
32. Yargicoglu P, Agar A, Gumuslu S, Bilmen S, Oguz Y (1999). Age-related alterations in antioxidant enzymes, lipid peroxide levels, and somatosensory-evoked potentials: effect of sulfur dioxide. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 37:554-560.
33. Yargicoglu P, Gumuslu S, Agar A, Korgum DK, Kucukatay V (2002). Effect of sulfur dioxide inhalation on erythrocyte antioxidant status, food intake, and lipid peroxidation during aging. *Arch. Environ. Health* 56:53-57.
34. Beck-Speier I, Lenz A-G, Godleski JJ (1994). Responses of human neutrophils to sulfite. *Toxicol Environ Health* 41:285-297.
35. Lovati MR, Manzoni C, Daldossi M, Spolti S, Sirtori CR (1996). effects of sub-chronic exposure to SO<sub>2</sub> on lipid and carbohydrate metabolism in rats. *Arch Toxicol* 70:164-173.
36. Baskurt OK (1988). Acute hematologic and hemorheologic effects of sulfur dioxide inhalation. *Arch Environ Health* 43:344-348.