



Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

Grunnlagsdokument for litiumhydrid
(LiH)

Kommisjonsdirektiv 2017/164/EU

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi.
Grunnlagsdokument for litiumhydrid (LiH).

Utgitt av:
Arbeidstilsynet
Statens hus, 7468 Trondheim
Tlf: 73 19 97 00
Utgitt dato: 15. april 2018
Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no
ISBN-nummer:
Foto forside:
Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av grenseverdi for litiumhydrid (LiH).



Innhold

Innhold	3
Forord	4
Innledning	5
1. Stoffets identitet	5
2. Fysikalske og kjemiske data	5
2.1 Forekomst og bruk	6
3. Grenseverdier	6
3.1 Nåværende grenseverdi	6
3.2. Grenseverdi fra EU	6
3.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	7
3.4. Stoffets klassifisering	7
3.5. Biologisk overvåking	8
4. Toksikologiske data og helseeffekter	8
4.1. Kommentarer fra TEAN	8
5. Bruk og eksponering	9
5.1. Opplysning fra Produktregistret	9
5.2. Eksponering og måledokumentasjon	9
5.2.1. EXPO- data	9
5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode	9
6. Vurdering	9
7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi	10
8. Ny grenseverdi	10
9. Referanser	11
Vedlegg: SCOEL/SUM/141	12



Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av grenseverdier utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) og partene i arbeidslivet (Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen i Norge) i henhold til *Strategi for utarbeidelse og fastsettelse av grenseverdier for forurensninger i arbeidsatmosfæren*. Dette dokumentet er utarbeidet ved implementering av kommisjonsdirektiv 2017/164/EU fastsatt 31. januar 2017.

EU-rådets direktiv 98/24/EC (Vern av helse og sikkerhet til arbeidstakere mot risiko i forbindelse med kjemiske agenser på arbeidsplassen) av 7. april 1998 stiller krav om at EU- kommisjonen skal legge frem forslag til indikative grenseverdier for eksponering av visse kjemikalier som medlemslandene må innføre på nasjonalt nivå. De nasjonale grenseverdiene kan være høyere enn de som står oppført i direktivet, dersom et medlemsland mener at det er nødvendig av tekniske og/eller økonomiske hensyn, men landene bør nærme seg den indikative grenseverdien. Direktivet stiller krav om at indikative grenseverdier vedtas gjennom kommisjonsdirektiv.

I Norge ble de indikative grenseverdiene innført som veiledende administrative normer. Da nye Arbeidsmiljøforskrifter trådte i kraft 1.1.2013 ble de veiledende administrative normene forskriftsfestet i forskrift om tiltaks- og grenseverdier og fikk betegnelsen tiltaksverdier. I 2015 ble begrepet «grenseverdi» for kjemikalier presisert og begrepet «tiltaksverdi» for kjemikalier ble opphevet i forskrift om tiltaks- og grenseverdier. I vedlegg 1 til forskriften ble det innført en tydeliggjøring av anmerkningene.

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Det toksikologiske grunnlaget for stoffene i denne revisjonen baserer seg i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier, og disse legges fram for kommisjonen.

Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) bidrar med faglige vurderinger i dette arbeidet. TEAN vurderer og evaluerer de aktuelle SCOEL dokumentene, presiserer kritiske effekter og vurderer behov for korttidsverdier ut i fra den foreliggende dokumentasjonen. Videre søker og evaluerer TEAN nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet. TEAN bruker kriteriene gitt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 7, June 2013)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i det norske regelverket for grenseverdier etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for denne revisjonen.

Informasjon om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer. Beslutningsprosessen skjer gjennom drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen i Norge deltar, samt orienteringsmøter og offentlig høring. Konklusjonene fra høringen med forskriftsendringer og nye grenseverdier forelegges Arbeids- og sosialdepartementet som tar den endelige beslutningen.



Innledning

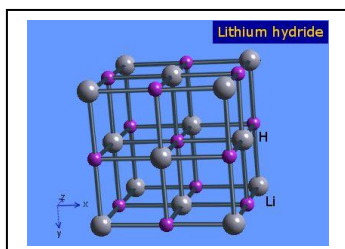
Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av grenseverdi for litiumhydrid. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for litiumhydrid (vedlegg 1), samt vurderinger og kommentarer fra Toksikologisk Ekspertgruppe for Administrative Normer (TEAN).

1. Stoffets identitet

Litiumhydrid og dets molekylformel, synonymer av stoffets navn, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS-nr. og/eller EC-nr.) og Indeks-nr. der disse er kjent er, gitt i tabell 1. Struktur av litiumhydrid er vist i figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet.

Navn	Litiumhydrid
Molekylformel	LiH
Synonymer	-
CAS-nr.	7580-67-8
EC-nr.	231-484-3



Figur 1. Struktur av litiumhydrid.

2. Fysikalske og kjemiske data

Litiumhydrid er et luktfritt, gråhvitt til grått krystallinsk fast stoff eller et hvitt pulver. Litiumhydrid dannes ved å reagere litium med hydrogen ved 500-700 °C. I kontakt med vann spaltes litiumhydrid og litium hydroksid (LiOH) dannes under hydrogenutvikling.

Luftbårne støvskyer av litiumhydrid kan eksplodere ved kontakt med varme.

Det vises til tabell 2 for fysikalske og kjemiske data for litiumhydrid.



Tabell 2. Fysikalske og kjemiske data for litiumhydrid (LiH).

Molekylvekt (g/mol)	7,95
Fysisk tilstand	Hvit, gjennomskinnelig, krystallinsk masse eller pulver
Smeltepunkt (°C)	680
Kokepunkt	Dekomponerer ved 900 °C
Selvantennelsestemperatur (°C):	200
Tetthet (g/l) (20 °C):	0,78
Løselighet i vann (20 °C)	Reagerer med vann. Dekomponerer til litiumhydroksid og hydrogengass (som er eksplosiv) ved kontakt med vann
Løselighet i andre løsemidler (20 °C)	Løselig i eter, uløselig i benzen og toluen
Omregningsfaktor (20 °C, 101 kPa)	1 ppm = 0,33 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 3,024 ppm

2.1 Forekomst og bruk

Litiumhydrid har industriell betydning som hydrogenkilde, blant annet som komponent i drivstoff, tørkemiddel og som reduksjonsmiddel i organiske synteser, spesielt i form av dens derivater, litiumaluminiumhydrid og litiumborhydrid.

3. Grenseverdier

3.1 Nåværende grenseverdi

Nåværende grenseverdi (8 timer) i Norge for litiumhydrid er: 0,025 mg/m³ fastsatt i 1978.

3.2 Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår for litiumhydrid i sitt kriteriedokument fra 2010:

STEL (Short Term Exposure Limit): 0,02 mg/m³ (inhalerbar), som korttidsverdi



3.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Tabell 3. Grenseverdier for litiumhydrid fra andre land og organisasjoner. Land og organisasjoner som ikke har grenseverdier eller korttidsverdier for litiumhydrid er markert med -.

Land Organisasjon	Grenseverdi (8 timer)	Korttidsverdi (15 min)	Anmerkning Kommentar
Sverige ¹	-	0,02	2011 Oppført som: Litium* och föreningar (som Li), inhalerbart damm
Danmark ²	-	0,025	E - betyr, at stoffet har en EF- grenseværdi.
Finland ³	0,025 mg/m ³	0,075 mg/m ³	2005
Storbritannia ⁴	0,025 mg/m ³	-	-
Nederland ⁵	0,025 mg/m ³	-	2007
ACGIH, USA ⁶	-	0,05 mg/m ³	C - takverdi I – Målt som den inhalerbare fraksjon
NIOSH, USA ⁶	0,025 mg/m ³	-	-
Tyskland, MAK ⁶	-	-	-
Tyskland, Myndighetene ⁷	0,025 mg/m ³	-	12/2007 E – inhalerbar EU – EU har fastsatt en verdi

¹ Arbetsmiljöverkets Hygieniska gränsvärden AFS 2015:7,

<https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/hygieniska-gransvarden-afs-2015-7.pdf>.

² At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007, <https://arbejdstilsynet.dk/da/regler/at-vejledninger/g/c-0-1-graensevaerdi-for-stoffer-og-mat>.

³ Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Helsingfors, 2016, http://julkaisut.valtionevosto.fi/bitstream/handle/10024/79110/STM_9_2016_HTP-varden_2016_Ruotsi_22122016_NETTI.pdf.

⁴ EH40 andre utgave, 2013, <http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/ch40.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx;
<http://www.ser.nl/en/grenswaarden/2%20butyne%201%204%20diol.aspx>

⁶ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2017.

⁷ Baua, TRGS 900, oppdatert 2016, https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=439FFF321DF2323E60F868CD08E9CD3A.s1t2?__blob=publicationFile&v=2

3.4. Stoffets klassifisering

Litiumhydrid er ikke klassifisert i henhold til CLP (Forordning (EC) Nr. 1272/2008) Annex VI, tabell 3.1 (Liste over harmonisert klassifisering og merking av farlige kjemikalier).



3.5. Biologisk overvåking

For å vurdere grad av eksponering for forurensning i luften på arbeidsplassen kan man anvende konsentrasjonen av forurensningen i arbeidstakerens urin, blod eller utåndingsluft, eller annen respons på eksponeringen i kroppen. EU har satt verdier for dette kalt biologisk grenseverdi (BLV).

SCOEL fremmer ikke et forslag til biologisk grenseverdi (BLV) for litiumhydrid.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Kommentarer fra TEAN

SCOEL-dokumentet er fra 2010. I tillegg har ACGIH publisert et dokument på LiH i 2015 [1]. Det er gjennomført litteratursøk i Pubmed og Toxnet databasene, og det er ikke funnet nyere relevant litteratur. Det er få publikasjoner som beskriver helseeffekter forbundet med eksponering for litiumhydrid.

LiH er svært ustabil, hygroskopisk og alkalisk. Disse egenskapene medfører at LiH er svært irriterende og kan også virke etsende i luftveiene ved at det reagerer med slimhinnen i respirasjonssystemet. De alkaliske egenskapene medfører også at LiH har etsende effekt på hud og øyne. SCOEL angir kritisk effekt ved eksponering for LiH til å være irritasjon i respirasjonssystemet.

Det er noen studier som viser genotoksiske effekter av eksponering for høye nivåer av ulike litiumforbindelser (ikke LiH), men andre studier viser også det motsatte. Ut ifra de kjemiske egenskapene til litiumforbindelsene antar SCOEL at de ikke er direkte mutagene, men kan føre til genotoksisitet ved høye konsentrasjoner ved at litium kan hemme glykogensyntase kinase-3. Det er ikke funnet noen kreftstudier i litteraturen.

Når det gjelder opptak av litium systemisk og effekter av dette, så brukes litiumsalter også som medikament til behandling av alvorlige bipolare lidelser. Disse pasientene vil ha mye høyere nivåer av litium systemisk sammenlignet med hva reelle høye luftkonsentrasjoner vil kunne bidra til.

SCOELs anbefalinger for innføring av en korttidsverdi baserer seg på to ulike studier. I den ene studien ble det ikke funnet effekter ved eksponering under $0,025 \text{ mg LiH/m}^3$. Irritasjoner i nese og hosting ble observert først ved konsentrasjoner over $0,1 \text{ mg/m}^3$. Det ble vist forverring av symptomene med økende konsentrasjon (Beliles 1994). Den andre studien relaterer seg til eksponering i en fabrikk som produserer litiumforbindelser. I spørreskjema oppga arbeidere eksponert for litiumhydroksid og – karbonat i konsentrasjoner over $0,02\text{-}0,05 \text{ mg/m}^3$ effekter i øvre del av respirasjonssystemet (Salisbury and Keenlyside 1981). LiH omdannes til litiumhydroksid ved fuktighet i luften og SCOEL anser at litiumhydroksid har tilsvarende irriterende egenskaper som LiH.

SCOEL har ikke funnet tilstrekkelig data som støtter opp om en 8-timers grenseverdi.

TEAN finner ikke grunnlag til å endre vurderingene som er gjort av SCOEL og ser behovet for innføring av en korttidsverdi for LiH.

5. Bruk og eksponering

5.1. Opplysning fra Produktregisteret

Data fra Produktregisteret er innhentet oktober 2016.

Litiumhydrid er ikke klassifisert i henhold til CLP (Forordning (EC) Nr. 1272/2008) Annex VI, tabell 3.1 (Liste over harmonisert klassifisering og merking av farlige kjemikalier), og produkter som inneholder litiumhydrid er derfor ikke deklareringspliktige i Produktregisteret. Det foreligger ingen opplysninger om mengde eller i hvilke typer produkter stoffet inngår i og ingen opplysninger om bransjeanvendelse fra registeret.

5.2. Eksponering og måledokumentasjon

5.2.1. EXPO- data

Det foreligger ingen måledata for litiumhydrid i STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 4 er anbefalte metoder for prøvetaking og analyser av litiumhydrid presentert.

Tabell 4. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av litiumhydrid.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Ingen spesifikk metode	Li med ICP-OES ¹	NIOSH 7304 ²

¹ ICP-OES (Inductively Coupled Plasma - Optical Emission Spectrometry)

² <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-151/pdfs/methods/7304.pdf>

6. Vurdering

Toksikologiske data for litiumhydrid er beskrevet i SCOEL-dokumentet i vedlegg 1, og kommentert av STAMI (TEAN) i kapittel 4.

Litiumhydrid har en svært irriterende og til og med etsende effekt på luftveiene, øyne og huden, hovedsakelig på grunn av stoffets alkaliske egenskaper. SCOEL angir den kritiske effekt ved eksponering for litiumhydrid for å være irritasjon i luftveiene.

Det er ikke funnet irritative effekter for eksponeringer for litiumhydrid konsentrasjoner under 0,025 mg/m³, mens ved nivåer høyere enn 0,1 mg/m³ oppstår irritasjon i nese og hosting. Med bakgrunn i disse funn foreslår SCOEL en korttidsverdi på 0,02 mg/m³.



På grunn av utilstrekkelig datagrunnlag, foreslår SCOEL ikke en 8 timers grenseverdi for litiumhydrid, og SCOEL oppgir at erfaringer med pasienter behandlet med høye litium konsentrasjoner gir holdepunkter for at systemiske bivirkninger ikke vil forekomme på yrkesmessige eksponeringsnivåer.

SCOEL har ikke anbefalt en anmerkning for hudopptak siden hudeksponering ikke forventes å gi opphav til vesentlige opptak.

7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon, foreslås at dagens grenseverdi frafaller og i samsvar med SCOELs anbefaling innføres en korttidsverdi. I tillegg foreslås at anmerkningene S (korttidsverdi) og E (EU har fastsatt grenseverdi for stoffet) innføres.

Forslag til ny grenseverdi og anmerkning:

Korttidsverdi (15 min): 0,02 mg/m³ (inhalerbar)

Anmerkning: S (korttidsverdi) og E (EU har fastsatt grenseverdi for stoffet)

8. Ny grenseverdi

På grunnlag av drøftinger med partene og høringsuttalelser ble ny grenseverdi for litiumhydrid fastsatt til:

Korttidsverdi (15 min): 0,02 mg/m³ (inhalerbar)

Anmerkning: S (korttidsverdi) og E (EU har fastsatt grenseverdi for stoffet)

9. Referanser

1. ACGIH, *Lithium Hydride: TLV Chemical Substances 7th Edition Documentation*. Product ID 7DOC-349. 2015.





**Recommendation from the Scientific
Committee on Occupational Exposure Limits
for lithium hydride**

SCOEL/SUM/141
February 2010



European Commission



Table of content

1. Occurrence and use.....	4
2. Health significance.....	4
2.1. Toxicokinetics.....	4
2.1.1. Animal data.....	4
2.1.2. Human data.....	4
2.2. Mutagenicity, genotoxicity and cancer.....	5
2.3. Reproductive toxicity.....	6
Recommendations.....	7
References.....	9





Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Lithium hydride

OEEL (8-h TWA):	-
STEL (15 min):	0.02 LiH mg/m ³ (inhalable dust)
Additional classification :	None

This summary document is based on the criteria document on lithium and lithium compounds published by the Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals (Jön Lagerkvist and Lindell 2002), the consensus report from the Swedish Criteria Group for Occupational standards (Montelius 2003) and key studies therein.

Publications on health effects of lithium hydride are scarce in the scientific literature. Only three relevant studies, all from the 50s and 60s, were found in Pubmed in June 2009.

Substance Identity and Properties

Lithium hydride	LiH
CAS Number:	7580-67-8
EC Number:	231-484-3
Molecular Weight:	7.95
Melting point:	680°C
Autoignition temperature:	200°C
Specific density	0.8
Classification:	Not classified by the European Chemicals Bureau





1. Occurrence and use

At 500-700 °C lithium reacts with hydrogen to form lithium hydride. Lithium hydride is an odourless, off-white to grey crystalline solid or a white powder. The compound can be melted without decomposition, and used to produce metal hydrides, e.g. lithium borohydride and lithium aluminium hydride (Arbejdstilsynet 2000, Büchner et al 1989, Sittig 1998). Lithium hydride decomposes to lithium hydroxide (LiOH) and hydrogen upon contact with water. Airborne dust clouds of lithium hydride may explode on contact with heat (Arbejdstilsynet 2000).

Lithium hydride has industrial importance as a hydrogen source, a drying agent, and a reducing agent in organic synthesis, particularly in the form of its derivatives, lithium aluminium hydride and lithium borohydride (Büchner et al 1989).

Lithium is present at varying concentrations in the earth crust and, hence, also in sea water, plants and animals, including humans. The range in background lithium concentration is normally 0.2-9 µM (1.6 - 70 µg Li/L), depending on geographical location and intake via food and beverages. The daily intake has been estimated to 2-4 mg Li/day and the average body burden to 2.2 mg (Jøson Lagerkvist and Lindell 2002).

2. Health significance

2.1. Toxicokinetics

Lithium hydride is strongly irritating or even corrosive to the mucosa of the respiratory tract and eyes and to the skin, mainly due to alkalinity. However, the strong reducing properties, as with lithium hydride, may also contribute to the irritant action. The toxicity of lithium hydride differs markedly from that of soluble lithium salts because of its great chemical reactivity, particularly with moisture, producing marked irritancy and corrosiveness to tissues (Arbejdstilsynet 2000, Belliles 1994).

2.1.1. Animal data

Groups of rats, mice, guinea pigs and rabbits were exposed to 5-55 mg LiH/m³ (4-48 mg Li/m³) at 50% relative humidity for 4-7 hours. All concentrations of lithium hydride caused the animals to sneeze and cough. Levels above approximately 10 mg LiH/ m³ corroded certain areas of the body fur and the skin on the legs. Occasionally severe inflammation and irritation of the eyes were seen and in a few animals the external nasal septum was destroyed. These actions were attributed to the alkalinity of the hydrolysis product, lithium hydroxide (Spiegel et al 1956).

In the same study some ulceration of nose and forepaws, inflammation of eyes, partial sloughing of mucosal epithelium of trachea and in some lungs emphysema was seen following exposure to approximately 5 mg LiH/ m³ for 5 days (average exposure 4 hours/day), when the animals were killed immediately after or up to 14 days after the end of exposure. No histopathological changes in the lung attributable to lithium hydride exposure were noted 2-5 months post-exposure (Spiegel 1956).

2.1.2. Human data

Lithium hydride has been described as highly corrosive and irritant (Birch 1988, Léonard et al 1995). The only data on this matter found in literature are presented below. In 1964, Cracovaner called attention to the effect on the mucous membranes by lithium hydride. He described in detail the case history of a young physicist who had been exposed to lithium





hydride when a cylinder exploded. The patient had been admitted to the hospital because of burns of the eyes, larynx, nose, esophagus and trachea and developed severe constrictions in both trachea and larynx [Cracovaner 1964].

Chemical pulmonary oedema was reported in another study in a worker following inhalation of fumes of a lithium hydride and argon gas combination for approximately 3-4 minutes [Cordasco et al 1965].

Unpublished studies, referred to by ACGIH (2001) and the 4th edition of Patty's Toxicology (Beliles, 1994), report effects in workers exposed to very low levels of lithium hydride. Unfortunately, the number of exposed workers and the exposure time are not reported. Beliles (1994) reports the results as follows: No effects were observed at the concentration range of 0-0.025 mg LiH/m³. At 0.025-0.10 mg LiH/m³, a tickling sensation in the nose was experienced, along with some nasal discharge. This range of concentrations, however, was tolerated by those continuously exposed. When the air concentration reached a range of 0.10-0.50 mg LiH/ m³, a definite nasal irritation with some coughing was experienced and was not tolerated. At 0.50-1.0 mg LiH/m³ severe nasal irritation with coughing occurred, and in some workers, eye irritation. Between 1.0 and 5.0 mg LiH/m³, all effects were severe, and skin irritation occurred. In warmer weather or when sweating occurs, skin irritation appears at lower levels (Beliles 1994). Lithium hydride is no longer addressed in the 5th edition of Patty's Toxicology published in 2001.

In the ACGIH documentation for Threshold Limit Values (2001) it is stated that, according to the American Industrial Hygiene Association hygienic guide series, the maximum tolerable concentration in air for brief periods is 0.5 mg LiH/ m³ and workers readily adapt to 0.05 mg LiH/m³, a concentration that is objectionable to unacclimated individuals. Persons with some degree of adaptation complained of eye and nose irritation at concentrations above 0.1 mg LiH/m³ and itching of exposed skin areas above approximately 0.2 mg LiH/ m³.

2.2. Mutagenicity, genotoxicity and cancer

Lithium salts (but not lithium hydride) have been tested in vitro and in vivo for mutagenicity, DNA damage, chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges. Several studies report genotoxic effects of various lithium compounds at high doses, whereas many other studies have failed to demonstrate an effect. Lithium chloride induced chromosomal aberrations in human lymphocytes exposed in vitro at of 50-150 µg/mL, corresponding to 1.2-3.6 mM. The tested concentrations are higher than the therapeutic serum level of 0.5-1.2 mM (De La Torre and Krompotic 1976). Lithium carbonate induced gene mutations in V79 cells and DNA damage in EUA cells in vitro at 1500-3000 µg/mL (37-70 mM) and single strand-breaks were seen at 150-500 µg/mL (3.6-12 mM) (Slamenová et al. 1986). Sobti et al. (1989) studied sister chromatid exchanges (SCEs) and chromosome aberrations (CAs) in mice given three salts of lithium in olive oil or water at three dose levels. CAs were increased compared to control at all doses tested; 0.2-21 mg/kg lithium chloride administered in olive oil, 1.2-120 mg/kg lithium carbonate in olive oil and 0.05-5 mg/kg lithium acetate in water. SCEs seemed marginally increased in the exposed mice (not statistically significant).

Considering the chemical properties of the lithium compounds it is unlikely that they act as direct mutagens. The Nordic Expert Group suggested that a possible explanation to the apparent genotoxicity at high test concentrations may be that it is a secondary effect of increased cell survival caused by lithium's inhibition of glycogen synthase kinase-3 (Jön Lagerkvist and Lindell 2002). Similarly, Weiner (1991) concluded that, based on all data on lithium in human, animal and genotoxicity studies, the weight-of-the-evidence indicates that the lithium ion is not mutagenic, does not damage DNA and does not induce CA in patients.

No cancer studies have been found in the literature.





2.3. Reproductive toxicity

Reported adverse foetal outcomes occur only around levels that are toxic to the mother. Weinstein and Goldfield (1973, cited in Json Lagerkvist and Lindell (2002).) critically evaluated these studies and remarked that the doses of lithium carbonate given were 27 times the usual daily dose in humans and killed one third of the mothers. Weinstein and Goldfield also evaluated 5 other teratogenicity studies in rats and mice. Only one reported teratogenic effects, e.g. cleft palate. After reviewing animal studies performed according to modern guidelines, Johnson (1991) concluded that a NOAEL of 10 mg Li/kg body weight during the critical periods of differentiation and organogenesis can be considered to accurately estimate the true no effect level for both developmental and maternal toxicity.

Significant inhibition of spermatogenesis and decreased fertility has been seen in animals at serum lithium levels similar to those reported in patients. Further, decreased motility has been observed in human sperm *in vitro* at concentrations achieved in semen after therapeutic doses (Raoof et al. 1989, Shen et al. 1992). However, the amount of evidence and the quality of the human *in vitro* studies is insufficient for a conclusion on the effects on fertility (Json Lagerkvist and Lindell 2002).

Dose-effect data for humans exposed to lithium hydride (unless otherwise stated) by inhalation.

Exposure level (mg/ m ³)	Effect	Reference
0-0.025	No effect	1
0.02-0.05 (n=4)	Irritation symptoms in workers occupied with lithium hydroxide bagging	2
0.025-0.10	A tickling sensation in the nose, some nasal discharge, tolerated by those continuously exposed	1
0.05	Workers readily adapt, objectionable to unacclimated individuals	3
0.10-0.50	Definite nasal irritation with some coughing, not tolerated	1
>0.1	Eye and nose irritation in persons with some degree of adaptation	3
>0.2	Itching of exposed skin	3
0.5	Maximal tolerable concentration for brief periods	3
0.50-1.0	Severe nasal irritation with coughing, in some workers eye irritation	1
0.54-1.84 (n=4)	Irritation symptoms in workers occupied with lithium carbonate bagging	2
1.0-5.0	Severe irritant effects, skin irritation	1

1. Unpublished studies cited by Beliles (1994).

2. Salisbury and Keenlyside (1981)

3. American Industrial Hygiene Association (1964) *Lithium hydride*. In: *Hygienic guide series*. Akron, OH. Cited by ACGIH (2001).





In 1980, NIOSH investigators studied lithium exposures and reported health effects in a plant producing lithium compounds from lithium aluminum silicate. Lithium exposure (area and personal samples) was measured by atomic absorption spectrometry. In addition, dust pH, total and respirable dust, silica and n-hexane were measured. Total dust levels ranged from nondetectable (below 0.01) to 42 mg/m³, and 3 out of 27 personal samples exceeded 10 mg/m³. Lithium in total dust ranged from nondetectable (below 0.001) to 3.5 mg Li/m³, the highest levels being found in lithium hydroxide bagging and lithium carbonate grinding and bagging. Area and personal samples showed similar total dust and lithium concentrations. Lithium in blood was below the detection limit of 0.7 mg/L in all but two samples with levels of 2.1 and 1.0 mg/L blood. Exposure to respirable free silica was below 0.05 mg/m³. Ten out of 11 air samples were below 5 ppm n-hexane, the one exception reaching 28 ppm (Salisbury and Keenlyside 1981).

A medical questionnaire was administered to 21 lithium exposed and 23 less exposed (jobs outside the plant) workers. The two groups differed with respect to age (31 versus 39 years), employment duration (4.8 versus 8.6 years) and smoking habits (57% versus 39%). Increased frequencies were seen for lower (shortness of breath) and upper (runny nose, nose belleds, dry throat) respiratory symptoms in the exposed compared to the less exposed workers. Also headache and skin irritation was more prevalent among the exposed (no statistical analyses are presented in the report). According to the authors, the irritant symptoms were most troublesome for those involved in hydroxide and carbonate bagging. The lithium levels (personal samples) in these job categories were 0.02-0.05 (n=4) and 0.54-1.84 (n=4) mg Li/m³, respectively (Salisbury and Keenlyside 1981). Notably, the exposures in the plant were to lithium hydroxide and carbonate. However, as the hydroxide is formed from the hydride under humid conditions, lithium hydroxide and lithium hydride can be assumed to be equally potent with respect to irritant properties.

The lithium concentrations in serum from non-patient populations are approximately 1000 times lower than the concentrations found in patients taking medicines. Even relatively high airborne exposures result in systemic doses far below the therapeutic doses. Thus, daily 8-hour exposures to 0.1 mg Li/ m³, already a highly irritative level, would theoretically result in a dose of 1 mg Li/day (assuming 10 m³ inhaled air and 100% absorption), i.e. lower than the estimated background intake via food and water and far below the defined daily dose in Sweden in lithium treatment of affective disorders of 167 mg Li/day. The few available data on workers exposed to lithium essentially point in the same direction, that is, nondetectable increases in serum lithium. For these reasons, systemic adverse effects due to lithium (e.g. nephrogenic diabetes insipidus, fine hand tremor, weight gain, increased thyroid-stimulating hormone level), including effects on reproduction, are unlikely to occur at occupational exposure to lithium and lithium compounds.

Recommendations

The critical effect of lithium and compounds is irritation of the airways. For lithium hydride no irritant effects were seen below 0.025 mg LiH/ m³, whereas at higher levels a tickling sensation in the nose was reported along with nasal discharge. At levels above 0.1 mg LiH/ m³ a definite nasal irritation and coughing was experienced.

Lithium hydroxide may be formed from lithium hydride under humid conditions. In workers exposed to alkaline lithium dust, upper respiratory tract symptoms were recorded, e.g. during lithium hydroxide bagging at 0.02-0.05 mg Li/ m³ in total dust.

In view of the lack of airway irritation below 0.025 mg LiH/m³, a STEL of 0.02 mg/m³ is proposed. There is no data upon which an 8-h OEL can be set, however, based on experience from patients on lithium therapy, systemic adverse effects due to lithium, including effects on reproduction, are unlikely to occur at any occupational exposure.





No skin notation is necessary, since dermal exposure is not expected to give rise to significant systemic doses.





References

- ACGIH (2001) Documentation of the Threshold Limit Values and the Biological Exposure Indices. (7th ed.). Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- Arbejdstilsynet (2000) Grønsverdiier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet, København, 2000, At-vejledning. C.0.1.
- Beliles RP (1994). Lithium, Li. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. Patty's Industrial hygiene and toxicology Vol 2. 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 2087-2097.
- Birch NJ (1988) Lithium. In: Seiler HG, Sigel H, Sigel A, eds. Handbook on the toxicity of inorganic compounds. Marcel Dekker, New York, 383-393.
- Büchner W, Schliebs R, Winter G, Büchel KH (1989) Lithium and its compounds. In: Industrial inorganic chemistry. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Basel, Cambridge, New York, 215-218.
- Cordasco EM, Kosti H, Vance JW, Golden LN (1965) Pulmonary edema of noncardiac origin. Arch Environ Health 11:588-596.
- Cracovaner AJ (1964) Stenosis after explosion of lithium hydride. Arch Otolaryngol 80:87-92.
- De La Torre R, Krompotic E (1976) The in vivo and in vitro effects of lithium on human chromosomes and cell replication. Teratology 13:131-138.
- Json Lagerkvist B, Lindell B (2002) The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 131. Lithium and lithium compounds. Arbete och Hälsa 16, 1-48. https://gupea.ub.gu.se/dspace/bitstream/2077/4277/1/ah2002_16.pdf
- Léonard A, Hantson P, Gerber GB (1995) Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of lithium compounds. Mutat Res 339:131-137.
- Montelius J (ed). Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. XXIV. Arbete och Hälsa 2003:16, pp 1-73. National Institute for Working Life, Stockholm. https://gupea.ub.gu.se/dspace/bitstream/2077/4294/1/ah2003_16.pdf
- Raoof NT, Pearson RM, Turner P (1989) Lithium inhibits human sperm motility in vitro. Br J Clin Pharmacol 28:715-717.
- Salisbury S, Keenlyside R (1981) Health Hazard Evaluation Report. US Department of Commerce, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), The Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch. Lithium Corporation of America, Bessemer City (HHE 80-036-922).
- Shen MR, Yang RC, Chen SS (1992) Effects of lithium and haloperidol on human sperm motility in vitro. J Pharm Pharmacol 44:534-536.
- Sittig M (1998) McGraw-Hill Multimedia encyclopedia of science & technology. The McGraw-Hill Companies, Inc
- Slamenová D, Budayová E, Gábelová A, Morávková A, Pániková L (1986) Results of genotoxicity testing of mazindol (degonan), lithium carbonicum (contemnl) and dropropizine (difustat) in Chinese hamster V79 and human EUE cells. Mutat Res 169:171-177.





- Sobti RC, Sharma M, Gill RK (1989) Frequency of sister chromatid exchanges (SCEs) and chromosome aberrations (CAs) caused by three salts of lithium (in vivo). *Cytologia* 54:245-248.
- Spiegel CJ, Scott JK, Steinhardt H, Leach LJ, Hodge HC (1956) Acute inhalation toxicity of lithium hydride. *Arch Ind Health* 14:468-470.
- Weiner ML (1991) Overview of lithium toxicology. In: Schrauzer GN, Klippel KF, eds. *Lithium in biology and medicine* New York: VCH Publishers, Inc., pp. 81-99.
- Weinstein MR, Goldfield MD (1973) Pharmacology-Lithium teratology. In: Gershon S, Shopsin B, eds. *Lithium It's role in psychiatric research and treatment*. New York, London: Plenum Press, pp. 147-166.

