

NR 2012;46(6)

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 32

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden
Ed. Johan Montelius

ARBETE OCH HÄLSA

|

VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 978-91-85971-40-4

ISSN 0346-7821



GÖTEBORGS
UNIVERSITET



ARBETSMILJÖ
VERKET

Arbete och Hälsa

Skriftserien Arbete och Hälsa ges ut av Arbets- och miljömedicin vid Göteborgs universitet. I serien publiceras vetenskapliga originalarbeten, översiktsartiklar, kriteriedokument, och doktorsavhandlingar. Samtliga publikationer är referegranskade.

Arbete och Hälsa har en bred målgrupp och ser gärna artiklar inom skilda områden.

Instruktioner och mall för utformning av manus finns att hämta på Arbets- och miljömedicins hemsida <http://www.amm.se/aoh>

Där finns också sammanfattningar på svenska och engelska samt rapporter i fulltext tillgängliga från och med 1997 års utgivning.

Chefredaktör:

Kjell Torén, Göteborg

Redaktion:

Maria Albin, Lund
Lotta Dellve, Stockholm
Henrik Kolstad, Århus
Roger Persson, Köpenhamn
Kristin Svendsen, Trondheim
Allan Toomingas, Stockholm
Marianne Törner, Göteborg

Redaktionsassistent:

Cina Holmer, Göteborg

© Göteborgs universitet & författare 2012
Göteborgs universitet, 405 30 Göteborg

Redaktionsråd:

Tor Aasen, Bergen
Gunnar Ahlborg, Göteborg
Kristina Alexanderson, Stockholm
Berit Bakke, Oslo
Lars Barregård, Göteborg
Jens Peter Bonde, Köpenhamn
Jörgen Eklund, Linköping
Mats Hagberg, Göteborg
Kari Heldal, Oslo
Kristina Jakobsson, Lund
Malin Josephson, Uppsala
Bengt Järholm, Umeå
Anette Kærgaard, Herning
Carola Lidén, Stockholm
Svend Erik Mathiassen, Gävle
Catarina Nordander, Lund
Torben Sigsgaard, Århus
Staffan Skerfving, Lund
Gerd Sällsten, Göteborg
Ewa Wikström, Göteborg
Eva Vingård, Uppsala

Förord

Föreliggande dokument har tagits fram av Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden, vars sammansättning framgår på omstående sida. Kriteriegruppen har till uppgift att värdera tillgängliga data vilka kan användas som vetenskapligt underlag för Arbetsmiljöverkets hygieniska gränsvärden. Kriteriegruppen skall inte föreslå gränsvärden, men så långt som möjligt ta ställning till dos-effekt- respektive dos-respons-samband, samt till kritiska effekten vid exponering i arbetsmiljö.

Kriteriegruppens arbete dokumenteras i underlagen. De är kortfattade sammanställningar och utvärderingar av vetenskapliga studier av kemiskt definierade ämnen eller komplexa blandningar. Arbetet med underlagen har i många fall utgått ifrån mer omfattande kriteriedokument (se nedan), och i underlagen prioriteras vanligen studier som bedöms vara av särskild relevans för de hygieniska gränsvärdena. För en mer uttömmande sammanställning av den vetenskapliga litteraturen hänvisas till andra dokument.

Sökning av litteratur sker med hjälp av olika databaser såsom PubMed, Toxline och KemI-Riskline. Därutöver används information i befintliga kriteriedokument från t.ex. Nordiska Expertgruppen för kriteriedokument om kemiska hälsorisker (NEG), WHO, EU, amerikanska NIOSH, eller nederländska DECOS. I några fall tar kriteriegruppen fram egna kriteriedokument, med en mer fullständig redovisning av litteraturen om ett ämne.

Som regel refereras i underlagen endast studier publicerade i vetenskapliga tidskrifter med peer-review-system. I undantagsfall kan icke peer-review-granskade data användas, men detta förutsätter att basdata är tillgängliga och fullständigt redovisade. Undantag kan också göras för kemisk-fysikaliska data och uppgifter om förekomst och exponeringsnivåer, samt för information från handböcker och dokument som t.ex. rapporter från amerikanska NIOSH och EPA.

Utkast till underlag skrivs vid Kriteriegruppens sekretariat eller av forskare utsedd av sekretariatet (författarna till utkasterna framgår av innehållsförteckningen). Efter diskussion av utkasterna vid Kriteriegruppens möten antages de av gruppen. De antagna konsensusdokumenten publiceras på svenska och engelska som Kriteriegruppens underlag.

Detta är den 32:a omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden oktober 2010 till och med maj 2012. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 72).

Johan Högberg
Ordförande

Johan Montelius
Sekreterare

Kriteriegruppen sammansättning i maj 2012

Maria Albin		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund
Cecilia Andersson	Observatör	Svenskt Näringsliv
Anders Boman		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Jonas Brisman		Arbets- och miljömedicin, Göteborg
Per Eriksson		Institutionen för Evolutionsbiologi, Uppsala Universitet
Sten Gellerstedt	Observatör	LO
Per Gustavsson		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Märit Hammarström	Observatör	Svenskt Näringsliv
Johan Högberg	Ordförande	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Anders Iregren	Observatör	Arbetsmiljöverket
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Bert-Ove Lund		Kemikalieinspektionen
Mihalyn Matura		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Johan Montelius	Sekreterare	Arbetsmiljöverket
Lena Palmberg		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Per-Åke Persson		SEKO
Agneta Rannug		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Sjögren		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Ulla Stenius		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Marianne Walding	Observatör	Arbetsmiljöverket
Håkan Westberg		Arbets- och miljömed. kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro
Olof Vesterberg		Emeritus

Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
Etylamin och Dietylamin ¹	1
Koldioxid ²	15
n-Butylakrylat ³	43
Etanolamin ⁴	56
Sammanfattning	71
Summary	71
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	72

¹ Utkast av Birgitta Lindell, Arbetsmiljöverket.

² Utkast av Per Garberg, Läkemedelsverket, Uppsala; Johan Montelius, Arbetsmiljöverket.

³ Utkast av Birgitta Lindell, Arbetsmiljöverket.

⁴ Utkast av Birgitta Lindell, Arbetsmiljöverket.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Etylamin och Dietylamin

2011-02-16

Datasökning gjordes i Toxline inklusive PubMed i november 2010. Detta underlag uppdaterar ett tidigare vetenskapligt underlag som publicerades i Arbete och Hälsa 1983 (27).

Kemisk-fysikaliska data, Användning

Etylamin

CAS nr	75-04-7
Synonymer	monoetylamin, etanamin, aminoetan, 1-aminoetan, MEA, EA
Strukturformel	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH}_2$
Molekylvikt	45,08
Smältpunkt	-81 °C
Kokpunkt	16,6 °C
Ångtryck	113 kPa (20 °C), 116 kPa (20 °C)
Densitet	0,6829 (20 °C)
Omvandlingsfaktorer	1 ppm = 1,87 mg/m ³ , 1 mg/m ³ = 0,53 ppm (20 °C)
Övriga data	Kan försäljas som 70% vattenlösning.

Etylamin är en färglös, brandfarlig gas eller vätska som förångas vid rumstemperatur. Lukten beskrivs som skarp, ammoniakliknande och fiskliknande (7, 8, 27). Lukttröskeln angavs i en studie till 0,95 ppm (geometriskt medelvärde; medelfel (SE) = 2,6) (2). Ämnet är blandbart med vatten, etanol och eter och starkt basiskt i vattenlösning ($\text{pK}_b = 3,29$) (7). Etylamin används huvudsakligen som intermediär inom kemisk industri och läkemedelsindustri. Ämnet förekommer bl.a. som intermediär för färgämnen, som stabiliseringsmedel för gummilatex, vid tillverkning av emulgeringsmedel och detergentter och vid oljeraffinering (1, 7, 8). Ingen registrerad användning förelåg dock i Sverige 2008 (SPIN databasen, KemI 2010-11-16, <http://www.kemi.se/sv/Innehall/Databaser/>). Etylamin finns naturligt i olika födoämnen, t.ex. ostron, fisk, rädisa, spenat, sallad, ost (camembert) och vin (8, 33, 54). Konsumtion av 400 g torkade ostron (medelkoncentration 122 ppm) och 0,5 l vin har beräknats ge ett maximalt intag på 50 mg etylamin (8).

Dietylamin

CAS nr	109-89-7
Synonymer	N,N-dietylamin, dietanamin, N-etyletanamin, DEA
Strukturformel	CH ₃ -CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₃
Molekylvikt	73,14
Smältpunkt	-38,9 °C, -48 °C, -50 °C
Kokpunkt	56,3 °C, 55,5 °C
Ångtryck	25,9 kPa (20 °C)
Mättnadskoncentration	255 700 ppm (20 °C)
Densitet	0,7074
Omvandlingsfaktorer	1 ppm = 3,03 mg/m ³ , 1 mg/m ³ = 0,33 ppm (20 °C)

Dietylamin är vid rumstemperatur en färglös, starkt basisk ($pK_b = 3$) och brandfarlig vätska, som är blandbar med vatten, alkohol och de flesta organiska lösningsmedel. Lukten är fiskliknande och ammoniakliknande (3, 7, 27, 53). Luktröskeln angavs i en studie till 0,13 ppm (geometriskt medelvärde; medelfel (SE) = 2,9) (2). Dietylamin kan i närvaro av kväveoxider bilda N-nitrosodietylamin (11). Dietylamin förekommer t.ex. vid syntes av hartser, färger, pesticider och läkemedel och vid elektroplätning. Det kan bl.a. användas som lösningsmedel, som gummiaccelerator, polymerisationshämmare/-katalysator och korrosionshämmare (3, 7). Total användning i Sverige 2008 uppgavs till 15 ton (5 produkter) (SPIN databasen, Kemi 2010-11-16, <http://www.kemi.se/sv/Innehall/Databaser/>). Ämnet förekommer naturligt i olika födoämnen, t.ex. spenat, rökt sill och äpplen (33).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Upptaget av enkla alifatiska aminer via hud, lungor och mag-tarmkanal har uppgivits vara högt, men kvantitativa data över etylamin och dietylamin saknas i stort sett (7, 22). Fiserova-Bergerova *et al.* (15) anger ett teoretiskt beräknat värde på 3,36 mg/cm²/timme för hudpenetrationshastighet för etylamin. Beräkningarna har dock ifrågasatts och bedömts innebära en kraftig överskattning av hudupptaget (5). Data över akuttoxicitet (LD₅₀) på försöksdjur indikerar hög toxicitet för etylamin och måttlig-hög toxicitet för dietylamin, både vid peroral och dermal administration (se nedan).

Få metabolismstudier över etylamin och dietylamin har påträffats. Det har dock uppgivits att lägre alifatiska aminer (primära och sekundära aminer) huvudsakligen metaboliseras till motsvarande karboxylsyra och urinämne, som utsöndras i urinen (3, 7). Vid metabolismen bildas även intermediära ämnen som t.ex. aldehyder och ammoniak (7, 8). Den sekundära aminen dietylamin är mer resistent mot metabolism än den primära aminen etylamin och utsöndras i stor utsträckning i oförändrad form. I en äldre studie (38) rapporterades att 32% utsöndrades i oförändrad form i urinen under en dag hos en försöksperson som fått 2 g etylaminhydroklorid peroralt, medan 86% utsöndrades i oförändrad form i urinen hos en person som fått 5 g dietylaminhydroklorid peroralt (38). Urinutsöndring av etylamin hos 200 försöks-

personer som åt normal föda rapporterades till 7,8 mg/dygn i genomsnitt med stora variationer (0,2-35,3 mg) (31).

Nitrosering

Bildning av nitrosaminer är av intresse, eftersom denna typ av föreningar kan orsaka bl.a. levertumörer. Se även avsnittet om carcinogenicitet. Nitrosaminbildning i gasfas (luft) sker genom reaktion mellan kväveoxider och vissa aminer i närvaro av vatten. Det har rapporterats att sekundära och tertiära aminer reagerar snabbt med kväveoxider i mörker (nitrosaminer förstörs i solljus) och att upp till 3% nitrosamin kan bildas vid 20-50% relativ luftfuktighet. I torr luft däremot är reaktionen mellan kväveoxid eller kvävedioxid och aminer försumbar (11, 46). Pitts *et al.* (37) visade t.ex. att 0,5 ppm dietylamin, 0,08 ppm kväveoxid och 0,17 ppm kvävedioxid i en utomhuskammare (50 m³) gav maximal koncentration av dietylnitrosamin, 0,014 ppm (0,06 mg/m³), inom 10 minuter i mörker (30-50% relativ luftfuktighet, temperatur 22-31 °C) (37). Baserat på kinetiska modeller har beräknats att 0,67 ppm (2,84 mg/m³) dietylnitrosamin kan bildas i ett väl ventilerat rum med 16,5 ppm dietylamin, 5,2 ppm kvävedioxid och 16 ppm kväveoxid, om man antar 50% relativ luftfuktighet och temperatur 20 °C (11). Källor till ökade kväveoxidnivåer i luft (och potentiell risk för nitrosaminbildning) kan vara avgaser från bensin- och dieseldrivna motorer samt kemikalier som sönderdelas och avger kväveoxider. Nitrosaminer kan även bildas i industriell miljö från sekundära aminer och andra nitroseringsagens än kväveoxider, t.ex. nitritsalter (inom gummiindustrin) (23, 46).

Nitrosaminer kan vidare bildas från sekundära aminer i sur miljö, t.ex. i magsäcken, i närvaro av nitrit eller andra nitroseringsagens. Små mängder dietylnitrosamin (kanin: 100-200 µg respektive 2000 µg; katt: 60-70 µg) detekterades i magsäcksextrakt efter peroral administration av 450 mg dietylaminhydroklorid och 300 mg natriumnitrit (kanin, katt) respektive 1000 mg dietylaminhydroklorid och 1000 mg natriumnitrit (kanin). Dietylnitrosamin bildades också *in vitro* vid inkubation av magsaft, bl.a. från människa, med dietylaminhydroklorid och natriumnitrit (10, 40).

Toxiska effekter

Djurdata

Etylamin

LD₅₀ på råttor vid peroral administration har angivits till 400 mg/kg kroppsvikt (44). LD₅₀ på kanin vid hudapplikation på ca 1/10 av kroppsytan (24 timmar under plastfilm) var 266 mg/kg (0,39 ml/kg) (44). Vid försök med inhalationsexponering för 8000 ppm under 4 timmar dog 2 av 6 råttor (inom 14 dagar) (44). LC₅₀-värden (råttor, 4 timmar) mellan 4400 och 6800 ppm har rapporterats i opublicerade försök (12).

RD₅₀, dvs. den dos som ger 50% minskad andningsfrekvens (ett uttryck för sensorisk irritation), var 151 ppm (282 mg/m³) vid försök på mus med 15 minuters exponering (16). Vid inhalationsexponering för 49 ppm, 7 timmar/dag, 5 dagar/

vecka under 6 veckor (6 djur), observerades irritationseffekter i luftvägar (peri-bronkit, pneumonit, kärlväggstjockning i lungor) och ögon (ödem, multipla epiteliära frätsår på hornhinna) på kanin (tabell 1). Skador på hornhinnan sågs inte förrän efter 2 veckors exponering. Fokal muskeldegeneration i hjärtat noterades också hos några av djuren, men fynden bedömdes som osäkra. Vid motsvarande exponering för 100 ppm (6 djur) observerades irritationseffekter i luftvägar och lätta till måttliga degenerativa förändringar i njurparenkym. Effekter på hjärtmuskel rapporterades ej vid 100 ppm. Ingen kontrollgrupp användes i studien (4).

I ett konferensbidrag (30) rapporterades skador i näshålan, bl.a. nekros hos råttor vid exponering för 500 ppm, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 120 dagar, medan inga sådana effekter påvisades vid motsvarande exponering för 10 eller 100 ppm. Sämre tillväxt (lägre viktökning) sågs i högdosgruppen, men inga behandlingsrelaterade effekter vid hematologisk eller klinisk-kemisk undersökning eller tecken på kardiotoxicitet uppgavs föreligga i någon dosgrupp (inga detaljer redovisas i sammanfattningen).

I en äldre rysk studie beskrevs effekter på försöksdjur efter kontinuerlig inhalationsexponering för etylamin vid exponeringsnivåer under nuvarande svenskt nivågränsvärde (10 ppm). Effekter som beskrevs var bl.a. kronaxiförändringar (mått på tid som erfordras för nervreaktion) i muskler, förändringar i lungor och neuroner i storhjärnbarken vid histokemisk och patologisk undersökning, ökad utsöndring av koproporfyriiner i urinen och ökad kolinesterasaktivitet i blod (8, 12). Studien har uppgivits sakna relevant metodbeskrivning (12) och har inte beaktats i tidigare vetenskapligt underlag (27).

Sår på tolvfingertarmen (4/8 djur) och nekros i binjurarna (3/8 djur) observerades hos råttor vid injektion under huden med etylamin 3 gånger/dag under 4 dagar (dos 600 mg/kg kroppsvikt). Alla försöksdjur dog (47). I ett liknande försök på råttor skattades effekten på tolvfingertarm som måttlig (ytliga skador). Effekten på binjurebarken var lindrigare. Totaldosen angavs som 240 mmol/kg etylamin (10,8 g/kg kroppsvikt) (48).

Applikation av etylamin i kaninöga har rapporterats ge allvarlig ögonskada. Den angavs som grad 9 av 10 (skadegrad 10 indikerar allvarlig brännskada från 0,5 ml av en 1%-ig lösning i vatten eller propylenglykol) (44). I en äldre studie bedömdes primär hudirritation inom 24 timmar som mycket mild (grad 1 av 10) vid applikation på kanin av 0,01 ml utspädd etylamin (42, 44). I opublicerade studier angavs dock att 3 minuters semiocklusiv applikation av 0,5 ml utspädd etylamin gav nekros på intakt kaninhud. Vidare uppgavs att erytem och lätt ödem påvisades efter 3 minuter och nekros efter 30 minuter vid applikation av 0,5 ml som 70%-ig etylaminlösning (semiocklusivt) (13). I andra opublicerade studier rapporterades att nekrotiska brännskador snabbt noterades när 70%-ig etylamin droppades på kaninhud (8).

Dietylamin

LD₅₀ vid peroral administration har angivits till 540 mg/kg kroppsvikt på råtta (43) och 500 mg/kg på mus (36). LD₅₀ på kanin vid hudapplikation har rapporterats vara 580 mg/kg (0,82 ml/kg) (7, 43). LC₅₀ vid 4 timmars inhalationsexponering var 4000 ppm (3/6 råttor dog inom 14 dagar) (43).

I en studie på mus bestämdes RD₅₀ för sensorisk irritation till 202 ppm vid 15 minuters exponering (16). I en annan studie på mus uppgavs ett RD₅₀-värde på 184 ppm vid 30 minuters exponering, medan tröskelkoncentrationen för minskning av andningsfrekvensen (RD₀) var 32 ppm (34). Som mått på irritation av lungor genom användning av trakealkanyl (exponering 30 minuter) bestämdes i samma studie RD₅₀ till 549 ppm (tabell 2). Det rapporterades att effekten på andningsfrekvensen nådde en plåtå inom 10 minuter och detta gällde både för sensorisk irritation och irritation av lungor. Hos möss som ej fått trakealkanyl berodde den minskade andningsfrekvensen enbart på sensorisk irritation (34).

Vid inhalationsexponering för 53 ppm dietylamin (7 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 6 veckor) rapporterades irritationseffekter i luftvägar (bl.a. måttlig peribronkit, lätt kärlväggförtjockning) och ögon (ödem och multipla frätsår i hornhinna) hos kanin (6 djur/dosgrupp). Vid denna lufthalt noterades också områden (foci) med måttliga degenerativa förändringar i leverparenkymet och möjligen mycket lätt hjärtmuskeldegeneration (dessa senare fynd var mycket osäkra). Vid 109 ppm sågs lunginflammation, tydliga degenerativa förändringar i leverparenkymet och nefrit med lätta tubulära förändringar. Inga effekter på hjärtat rapporterades vid 109 ppm (4).

Råttor exponerades genom inhalation för 26 eller 251 ppm dietylamin 6,5 timmar/dag, 5 dagar/vecka under upp till 24 veckor och undersöktes med avseende på lokala effekter (histopatologisk undersökning av näsborrar gjordes dock ej vid 26 ppm). Även blod och inre organ bl.a. hjärta, lever och njurar studerades (EKG, histopatologisk, klinisk-kemisk och hematologisk undersökning). Inga kliniska tecken på irritation observerades vid 26 ppm. Något ökad incidens (signifikant) av bronkiolär lymfoid hyperplasi förelåg hos båda könen vid 120 dagars exponering för 26 ppm, men effekten bedömdes av författarna som ej exponeringsrelaterad (sågs även hos kontroller, ej dosrelaterad incidensökning). Även signifikant ökning av kreatinin i blod sågs vid denna exponeringsnivå (endast hos hondjur), men inga tecken på njurskada observerades vid histologisk undersökning. 26 ppm betraktades ej som en effektnivå i studien (tabell 2). Vid 251 ppm observerades kliniska tecken på stark irritation i ögon och nos (t.ex. tårögddhet, rodnad nos) samt histopatologiska förändringar i nosen. Vidare konstaterades bl.a. lägre kroppsvikt (i synnerhet hos handjur) och ökad nivå av kreatinin (enbart hondjur) och ureakväve i blod. Njurskada rapporterades ej vid histopatologisk undersökning. Inga tecken på degenerativa hjärtmuskelförändringar, EKG-förändringar eller hjärtrelaterade klinisk-kemiska tecken på skada observerades vid någon exponeringsnivå (29).

I flera äldre ryska studier har påverkan på bl.a. leverfunktion och nervreaktion i muskler (kronaxiförändringar), ökad utsöndring av koproporfyriiner, ökad kolinesterasaktivitet/-koncentration i blod och förändringar i lungor och neuroner i storhjärnbarken (histokemisk, patologisk undersökning) rapporterats hos försöksdjur

vid kontinuerlig inhalationsexponering för dietylamin, vid exponeringsnivåer under nuvarande svenskt nivågränsvärde (10 ppm). Studierna är dock av dålig eller oklar kvalitet och har inte beaktats i tidigare vetenskapligt underlag (10, 27).

I en studie på råttor studerades dietylamins påverkan på lever genom histopatologisk undersökning och analys av leverenzymerna i serum. Dietylamin neutraliserades till pH 7,4 med klorväte och den bildade lösningen injicerades som en enstaka injektion i bukhålan i doser som gav 250, 500 eller 1000 mg dietylamin/kg kroppsvikt. Dosberoende signifikant förhöjning av leverenzymerna (ornitinkarbamyltransferas (OCT), ASAT, ALAT) sågs. Vid den lägsta dosen noterades dock endast signifikant ökning av OCT. Vid denna dos sågs mild degeneration vid histologisk undersökning, medan de båda högre doserna gav tydlig degeneration och periportal nekros. De observerade effekterna (påverkan på enzymer och histologi) var övergående (14).

En 2%-ig lösning av dietylamin (lösningsmedel angavs ej) bedömdes som irriterande vid applikation i kaninöga. Rodnad, svullnad och inflammation i bindhinna, inflammation i regnbågshinna och grumlad hornhinna noterades. Påvisad hornhinnegrumling var maximal efter 3 dygn (3 av 4 möjliga poäng; poäng efter Draize-kriterier) (20, 21). I äldre studier uppgavs allvarlig ögonskada vid applikation av dietylamin i kaninöga (grad 10 av 10 efter 24 timmar). Skadegrad 10 innebär t.ex. att 1%-ig lösning kan ge allvarlig ögonskada (6, 43).

I äldre studier rapporterades vidare att dietylamin (outspädd) var hudirriterande och gav lätt erytem (grad 4 av 10) vid applikation på kaninhud (42, 43). Andra data (opublicerade) angav att outspädd dietylamin i kontakt (ocklusivt) med oskadad kaninhud under 3 minuter var frätande (11). Irritation uppgavs i en studie på marsvin (hos ett djur) vid hudapplikation av 30%-ig dietylamin, men inga närmare detaljer föreligger (51).

Dietylamin har rapporterats som hudsensibiliserande i Guinea pig maximization test (GPMT) med flerdosdesign (51). Vid testning av ämnet (i aceton/olivolja) i lymfnodtest (LLNA) på mus har dietylamin bedömts som svagt hudsensibiliserande. Vid förbehandling med irritant sågs ökad reaktion i LLNA och cytokinproduktion (IFN- γ , IL-4) (9, 50). Med en ännu ej validerad *in vitro* metod (mätning av intracellulär produktion av IL-18 och IL-1 α på muskeratinocyter) noterade samma författare likartad gradering av sensibiliseringspotential som med LLNA (52).

Humandata

Etylamin

Inga relevanta studier har påträffats.

Dietylamin

I en kammarstudie med 7 försökspersoner, som samtliga var friska, icke rökare och ej exponerade för höga koncentrationer av partiklar, ångor eller rök i arbetet, undersöktes irritationseffekter vid korttidsexponering för dietylamin. Näsirritation, uttryckt som svullnad (akustisk rinometri) och luftflöde (rinomanometri) i näsan, mättes hos 5 försökspersoner (4 män, 1 kvinna) före, under (endast akustisk rinometri) och efter exponering för 25 ppm dietylamin (15 minuters exponering). Ingen konsistent påverkan på dessa parametrar sågs för gruppen. Lukt och subjektiv näs- och ögonirritation undersöktes vidare hos 5 försökspersoner (5 män) som exponerades för ökande nivåer av dietylamin, från 0 till ca 12 ppm (tidsvägt medelvärde 10 ppm), under 1 timme. Besvärsskattning (frågeformulär, VAS-skala) gjordes av försökspersonerna var femte minut under exponeringen. Irritation (upp till måttligt stark) av näsa och ögon samt upplevelse av lukt rapporterades, men stora skillnader mellan individer förelåg. Vid korrelationsanalys noterades signifikant korrelation mellan skattning av näsirritation och ögonirritation ($r = 0,87$; $p < 0,001$) och mellan skattning av näsirritation och luktpception ($r = 0,71$; $p < 0,001$) (28). Författarna framhåller att studien har svagheter, främst studiedesign (kännedom om exponeringen), variation och litet antal försökspersoner. De anger också att studien inte medger bedömning av tröskelvärde för slemhinneirritation (ögon, näsa, luftvägar), men bedömer samtidigt att data antyder sensorisk irritation vid lufthalter omkring gränsvärdet (10 ppm).

Omedelbar och intensiv smärta i ögat samt kvarstående synförsämring efter en månad (trots insatt behandling) rapporterades hos en person som i samband med en olyckshändelse fått in en tunn stråle dietylamin i ena ögat (17).

Kaniwa *et al.* (24) undersökte 5 fall med allergisk kontaktdermatit av gummihandskar. Dietylamin var ett av de ämnen som lapptestades (testades på 4 fall; 1%, 2% eller 5% i vaselin). I ett fall gav dietylamin positiv reaktion och i 2 fall tveksamt positiv reaktion i testet. I en annan studie sågs positiv lapptestreaktion för dietylamin (1% i vaselin) hos 1 av 25 patienter, som hade positiv reaktion vid test med enskilda gummiacceleratorer och för gummimaterial. Inga positiva lapptestresultat för dietylamin noterades hos 12 kontroller utan gummiallergi eller eksem (25).

Mutagenicitet/genotoxicitet

Etylamin

Etylamin var ej mutagent *in vitro* på Salmonella TA98, TA100, TA1535 eller TA1537 vid prövning med eller utan metabolisk aktivering (32). I en annan studie uppgavs etylamin som en mycket svag mutagen på Salmonellabakterier (stammar anges ej) *in vitro*, men inga resultat redovisades i studien (35). I en gammal studie rapporterades att etylamin ej var mutagent på E. coli-bakterier (Sd-4-73) *in vitro* (49). Även en senare studie var negativ vid test med bara etylamin (0,25-1 M) på E. coli (Sd-4), men dosberoende ökning av mutanter sågs vid test med etylamin och nitrit i kombination (signifikant högre mutationsfrekvens än med enbart nitrit) (8,

19). Dosberoende ökning av SCE påvisades vid test med etylaminhydroklorid på däggdjursceller *in vitro* (0,1-5 mM) (45).

Dietylamin

Dietylamin var ej mutagent vid provning på *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA1537 eller TA98 med eller utan metabolisk aktivering (18, 55). Ingen påverkan på DNA-reparationssyntesen (UDS) sågs vidare i njurceller som isolerats från råtta 12 timmar efter administration av dietylamin (500 mg/kg peroralt) (26).

Carcinogenicitet

Etylamin

Inga studier om carcinogenicitet av etylamin har påträffats i litteraturen.

Dietylamin

Några studier över dietylamin föreligger (se nedan). Dessa studier har relativt få djur och rapporteringen om histopatologisk undersökning är begränsad. I en studie (20 djur i gruppen vid start) gavs dietylaminhydroklorid i dricksvatten (4 g/l) till marsvin under upp till 30 månader. Intaget beräknades motsvara 290 mg/djur/dag i genomsnitt (150-420 mg/djur/dag), vilket mycket grovt räknat kan motsvara ungefär 400 mg/kg kroppsvikt/dag (200-600 mg/kg kroppsvikt/dag). Tillväxten (viktökningen) i denna grupp var sämre än för gruppen oexponerade. Vidare angavs i studien att inget djur som fick enbart dietylamin utvecklade levertumörer (histologisk undersökning av olika organ bl.a. lever). Inte heller vid administration av dietylaminhydroklorid blandat med natriumnitrit (20 djur: 2 + 0,4 g/l; 20 djur: 4 + 0,8 g/l) i dricksvatten (pH 7,5) sågs levertumörer. Djuren i dessa båda grupper beräknades ha konsumerat i genomsnitt 210 respektive 250 mg dietylamin/djur/dag och 40 respektive 50 mg natriumnitrit/djur/dag. Författarna drar slutsatsen att bildningen av dietylnitrosamin i magsäcken varit otillräcklig för att inducera tumörer (41).

I en studie på 15 dagar gamla möss (30-35 djur/grupp) sågs levertumörer av adenomatös eller trabekulär typ hos 5/15 djur (varav 2 var trabekulära carcinom) efter peroral engångsadministration av dietylaminhydroklorid i destillerat vatten (dos 50 mg/kg kroppsvikt). 2/17 kontroller hade levertumörer (varav 2 var trabekulära carcinom). Vid administration av dietylaminhydroklorid omedelbart följt av natriumnitrit (peroral engångsdos 50 mg/kg kroppsvikt av vardera ämnet; i destillerat vatten) sågs levertumörer hos 14/23 djur (varav 4 var trabekulära carcinom). Djuren avlivades i omgångar under upp till 110 veckor. Resultaten i studien antyder bildning av carcinogent nitrosamin genom interaktion mellan dietylaminhydroklorid och natriumnitrit (39).

Reproduktionseffekter

I en ofullständigt avrapporterad studie sågs något ökad förekomst (oklar signifikans) av histologiska förändringar i testiklar (bl.a. degenerativa förändringar, sämre spermatogenes) på råttor vid inhalationsexponering för 251 ppm dietylamin 6,5 timmar/dag, 5 dagar/vecka under upp till 24 veckor. Effekterna var dock vanligen ensidiga och bedömdes inte som relaterade till dietylamin. Även äggstockar och livmoder uppgavs ha studerats vid histologisk undersökning, men inga effekter rapporterades (29).

Dos-effekt/dos-responssamband

Etylamin och dietylamin har alkaliska egenskaper, varför direktkontakt med ämnen i vätskeform (även som utspädda lösningar) kan förorsaka lokal vävnadsskada. Etylamin och dietylamin förefaller vara lika potent irriterande, baserat på alkalinitet (pKb) och djurförsök (irritation/frätskador i ögon och luftvägar, RD₅₀), se tabell 1 och 2.

Etylamin

Inga relevanta studier på människa har påträffats.

Vid inhalationsstudier på kanin påvisades uttalade irritationseffekter i ögon (ödem och frätskada på hornhinnan) och luftvägar vid 49 ppm. Lägre nivåer testades ej. Vid 100 ppm sågs även förändringar i njurar (4). RD₅₀ på mus vid 15 minuters exponering var 151 ppm (282 mg/m³) (16), se tabell 1.

Dietylamin

Subjektiva irritationseffekter i ögon och näsa rapporterades hos fem manliga försökspersoner vid exponering för ökande nivåer av dietylamin, från 0 till ca 12 ppm (tidsvägt medelvärde 10 ppm), under 1 timme. Inga objektiva tecken på nässvullnad sågs dock hos en grupp försökspersoner (4 män, 1 kvinna) som exponerades för 25 ppm under 15 minuter (28). Författarna framhåller att studien har svagheter, främst studiedesign (kännedom om exponeringen), variation och litet antal försökspersoner. De anger också att studien inte medger bedömning av tröskelvärde för slemhinneirritation, men bedömer samtidigt att data antyder sensorisk irritation vid lufthalter omkring 10 ppm.

26 ppm betraktades som NOEL i en djurexperimentell studie, men histopatologisk undersökning av näsborrar gjordes ej vid denna lufthalt (29). Uttalade irritationseffekter i ögon (ödem och frätskada på hornhinnan) och luftvägar samt fokala, måttliga degenerativa förändringar i leverparenkymet observerades i en annan studie på kanin efter upprepad exponering för 53 ppm. Lägre nivåer testades ej. Vid 109 ppm rapporterades även förändringar i njurar (4). RD₅₀ på mus vid 30 respektive 15 minuters exponering var 184 respektive 202 ppm (16, 34), se tabell 2.

En 2%-ig lösning av dietylamin rapporterades ge allvarlig ögonirritation vid applikation i kaninöga. Rodnad, svullnad och inflammation i bindehinna, inflammation i regnbågshinna och grumlad hornhinna noterades (20, 21).

Djurförsök visar att dietylamin kan inducera kontaktallergi (9, 50, 51). De enstaka fall av kontaktallergi mot dietylamin som har beskrivits har relaterats till användning av skyddshandskar av gummi (24, 25).

Det finns inga belägg för att dietylamin är carcinogent, men cancerframkallande nitrosaminer, bl.a. dietylnitrosamin, kan bildas i industriell miljö genom reaktioner mellan sekundära aminer och olika nitroseringsagens t.ex. nitrit eller kväveoxider i luft (23, 39, 41, 46). Bildning av dietylnitrosamin från den sekundära aminen dietylamin och kväveoxider i luft har påvisats experimentellt (11, 37). Bildning av dietylnitrosamin kan också förekomma vid samtidig exponering för dietylamin och nitrit i magsäck (10, 40). I en musstudie har en sådan blandning ökat levercancerutvecklingen (39).

Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för etylamin eller dietylamin bedöms vara slemhinneirritation i ögon och luftvägar. Kritisk effektnivå kan ej fastställas men en studie med få försökspersoner rapporterar ögon- och luftvägsirritation vid exponering för 10 ppm dietylamin som tidsvägt medelvärde under 1 timme (stigande lufthalter från 0 till cirka 12 ppm under exponeringen). Etylamin och dietylamin förefaller vara lika potent irriterande.

Etylamin och dietylamin i vätskeform kan orsaka allvarlig ögonskada (även som utspädd lösning).

Djurförsök indikerar att dietylamin är ett svagt kontaktallergen.

Risk för bildning av carcinogent nitrosamin bör beaktas vid samtidig exponering för dietylamin och kväveoxider.

Tabell 1. Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering för etylamin.

Lufthalt (ppm)	Exponering	Djurslag	Effekter	Ref.
49	7 tim/d, 5 d/v, 6 v	Kanin	LOAEL. Irritationseffekter i luftvägar (peribronkit, pneumonit, kärlväggförtjockning i lungor) och ögon ¹ (ödem i hornhinna och blinkhinna, multipla frätsår på hornhinna).	4
100	7 tim/d, 5 d/v, 6 v	Kanin	Irritationseffekter i luftvägar (små blödningar, peribronkit, kärlväggförtjockning i lungor), lättmätliga degenerativa förändringar i njurparenkym.	4
151	15 min	Mus	RD ₅₀	16
8000	4 timmar	Råtta	2 av 6 djur dog.	44

¹ Skador på hornhinna sågs först efter 2 veckors exponering.

Tabell 2. Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering för dietylamin.

Lufthalt (ppm)	Exponering	Djurslag	Effekter	Ref.
26	6,5 tim/d, 5 d/v, upp till 24 v	Råtta	NOAEL ¹	29
53	7 tim/d, 5 d/v, 6 v	Kanin	LOAEL. Irritationseffekter i luftvägar (bl.a. måttlig peribronkit, lätt kärlväggstjockning) och ögon (ödem och multipla frätsår i hornhinna), enstaka foci med måttliga degenerativa förändringar i leverparenkymet.	4
109	7 tim/d, 5 d/v, 6 v	Kanin	Irritationseffekter i luftvägar (bl.a. bronkopneumoni), tydliga degenerativa förändringar i leverparenkymet (även regeneration), nefrit med lätta tubulära förändringar.	4
184	30 min	Mus	RD ₅₀	34
202	15 min	Mus	RD ₅₀	16
251	6,5 tim/d, 5 d/v, upp till 24 v	Råtta	Kliniska tecken på stark irritation i ögon och nos, histopatologiska förändringar i nos (skivepitelsmetaplasi, lymfoid hyperplasi, rinit); lägre kroppsviktökning, signifikant ökad nivå av ureakväve i blod.	29
549	30 min	Mus	Halverad andningsfrekvens vid exponering via trakealkanyl (tRD ₅₀) ² .	34
4000	4 timmar	Råtta	LC ₅₀	43

¹ 26 ppm betraktades ej som en effektnivå av författarna (dock ej histopatologisk undersökning av näsborrar vid denna lufthalt).

² Mått på irritation av lungor.

Potentiella intressekonflikter

Inga potentiella intressekonflikter uppgivna.

Referenser

1. ACGIH. Ethylamine. *Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices*. 7th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001:3 pp.
2. Amoores JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983;3:272-290.
3. Andersson E, Järvholm B. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals*. 110. Diethylamine, diethylenetriamine, dimethylamine and ethylenediamine. *Arbete och Hälsa* 1994;23:1-8. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
4. Brieger H, Hodes WA. Toxic effects of exposure to vapors of aliphatic amines. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1951;3:287-291.

5. Bunge AL. Re: "Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation". *Am J Ind Med* 1998;34:89-90.
6. Carpenter CP, Smyth HF. Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophth* 1946;29:1363-1372.
7. Cavender FL. Aliphatic and alicyclic amines. In: Bingham E, Cohns B, Powell CH, eds. *Patty's Toxicology*. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, Inc, 2001;4:683-815.
8. DECOS: *Health-based recommended occupational exposure limits for ethylamine*. Dutch Expert Committee for Occupational Standards. Voorburg: Directorate-General of Labour of the Ministry of Social Affairs and Employment. Report RA 7/90, 1990.
9. De Jong WH, Tentij M, Spiekstra SW, Vandebriel RJ, Van Loveren H. Determination of the sensitising activity of the rubber contact sensitizers TMTD, ZDMC, MBT and DEA in a modified local lymph node assay and the effect of sodium dodecyl sulfate pretreatment on local lymph node responses. *Toxicology* 2002;176:123-134.
10. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Diethylamin. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. VCH Verlag Chemie, 1984.
11. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Diethylamin. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. VCH Verlag Chemie, 1996.
12. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Ethylamin. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. VCH Verlag Chemie, 1984.
13. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Ethylamin. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. VCH Verlag Chemie, 1996.
14. Drotman RB, Lawhorn GT. Serum enzymes as indicators of chemically induced liver damage. *Drug Chem Toxicol* 1978;1:163-171.
15. Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO. Dermal absorption potential of industrial chemicals: Criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 1990;17:617-635.
16. Gagnaire F, Azim S, Bonnet P, Simon P, Guenier JP, de Ceaurriz J. Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J Appl Toxicol* 1989;9:301-304.
17. Grant WM, Schuman JS. *Toxicology of the eye*. 4th ed. Springfield, Illinois, USA: CC Thomas Publ, 1993:548-549.
18. Hedenstedt A. Mutagenicity screening of industrial chemicals: seven aliphatic amines and one amide tested in the Salmonella/microsomal assay. *Mutat Res* 1978;53:198-199.
19. Hussain S, Ehrenberg L. Mutagenicity of primary amines combined with nitrite. *Mutat Res* 1974;26:419-422.
20. Jacobs GA, Martens MA. An objective method for the evaluation of eye irritation *in vivo*. *Food Chem Toxicol* 1989;27:255-258.
21. Jacobs GA. OECD eye irritation tests on 2 alkalis. *J Am Coll Toxicol* 1992;11:727.
22. Johanson G, Rauma M. *Basis for skin notation. Part 1. Dermal penetration data for substances on the Swedish OEL list*. Arbete och Hälsa 2008;42(2). Göteborgs Universitet, Göteborg.
23. Jönsson LS, Lindh CH, Bergendorf U, Axmon A, Littorin M, Jönsson BAG. N-Nitrosamines in the southern Swedish rubber industries - exposure, health effects, and immunologic markers. *Scand J Work Environ Health* 2009;35:203-211.
24. Kaniwa M-A, Isama K, Nakamura A, Kantoh H, Hosono K, Itoh M, Shibata K, Usuda T, Asahi K, Osada T, Matsunaga K, Ueda H. Identification of causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of patch testing in patients and chemical analysis. *Contact Dermatitis* 1994;31:65-71.

25. Knudsen BB, Hametner C, Seycek O, Heese A, Koch HU, Peters KP. Bioavailability of rubber accelerators in rubber gloves and patch test reactivity. *Dermatol Beruf Umwelt* 2000;48:127-133.
26. Louny DJ, Smith-Oliver T, Butterworth BE. Assessment of unscheduled and replicative DNA synthesis in rat kidney cells exposed *in vitro* or *in vivo* to unleaded gasoline. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;87:127-140.
27. Lundberg P, ed. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. Några alifatiska aminer. *Underlag för hygieniska gränsvärden. 4. Arbeta och Hälsa* 1983;35:16-28. Arbetarskyddsverket, Solna.
28. Lundqvist GR, Yamagiwa M, Pedersen OF, Nielsen GD. Inhalation of diethylamine--acute nasal effects and subjective response. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992;53:181-185.
29. Lynch DW, Moorman WJ, Stober P, Lewis TR, Iverson WO. Subchronic inhalation of diethylamine vapor in Fischer-344 rats: organ system toxicity. *Fundam Appl Toxicol* 1986;6:559-565.
30. Lynch DW, Moorman WJ, Lewis TR, Stober P, Hamlin RD, Schueler RL. Subchronic inhalation toxicity of ethylamine (EA) vapor in F-344 rats. *Toxicologist* 1988;8:250.
31. Mitchell SC, Zhang AQ, Smith RL. Ethylamine in human urine. *Clin Chim Acta* 2000;302:69-78.
32. Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 1986;8 Suppl 7:1-119.
33. Neurath GB, Dünger M, Pein FG, Ambrosius D, Schreiber O. Primary and secondary amines in the human environment. *Food Cosmet Toxicol* 1977;15:275-282.
34. Nielsen GD, Yamagiwa M. Structure-activity relationships of airway irritating aliphatic amines. Receptor activation mechanisms and predicted industrial exposure limits. *Chem Biol Interact* 1989;71:223-244.
35. Owais WM, Rosichan JL, Ronald RC, Kleinhofs A, Nilan RA. A mutagenic metabolite synthesized by Salmonella typhimurium grown in the presence of azide is azidoalanine. *Mutat Res* 1983;118:229-239.
36. Patel VK, Venkatakrishna-Bhatt H, Patel NB, Jindal MN. Pharmacology of new glutarimide compounds. *Biomed Biochim Acta* 1985;5:795-803.
37. Pitts JN, Grosjean D, Van Cauwenberghe K, Schmid JP, Fitz DR. Photooxidation of aliphatic amines under simulated atmospheric conditions: Formation of nitrosamines, nitramines, amides, and photochemical oxidant. *Environm Sci Technol* 1978;12:946-953.
38. Rechenberger J. Über die flüchtigen Alkylamine im menschlichen Stoffwechsel. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* 1940;265:275-284.
39. Rijhsinghani KS, Abrahams C, Krakower C, Swerdlow M, Ghose T. Tumor induction in C₅₇BL x C₃HF₁ mice following single oral administration of diethylamine hydrochloride (DEA HCl) and sodium nitrite (NaNO₂). *Cancer Detect Prev* 1982;5:283-290.
40. Sen NP, Smith DC, Schwinghamer L. Formation of N-nitrosamines from secondary amines and nitrite in human and animal gastric juice. *Food Cosmet Toxicol* 1969;7:301-307.
41. Sen NP, Smith DC, Moodie CA, Grice HC. Failure to induce tumours in guinea-pigs after concurrent administration of nitrite and diethylamine. *Food Cosmet Toxicol* 1975;13:423-425.
42. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data, list III. *J Ind Hyg Toxicol* 1949;31:60-62.
43. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data. List IV. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 1951;4:109-122.
44. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC. Range-finding toxicity data. List V. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 1954;10:61-68.
45. Speit G, Wolf M, Vogel W. The effect of sulfhydryl compounds on sister-chromatid exchanges. *Mutat Res* 1980;78:267-272.

46. Spiegelhalder B, Preussmann R. Occupational nitrosamine exposure 1. Rubber and tyre industry. *Carcinogenesis* 1983;4:1147-1152.
47. Szabo S, Reynolds ES. Structure-activity relationships for ulcerogenic and adrenocorticolytic effects of alkyl nitriles, amines, and thiols. *Environ Health Persp* 1975;11:135-140.
48. Szabo S, Reynolds ES, Unger SH. Structure-activity relations between alkyl nucleophilic chemicals causing duodenal ulcer and adrenocortical necrosis. *J Pharm Exper Ther* 1982;223:68-76.
49. Szybalski W. Special microbiological systems. II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. *Ann NY Acad Sci* 1958;76:475-489.
50. Van Och FMM, Slob W, de Jong WH, Vandebriel RJ, van Loveren H. A quantitative method for assessing the sensitizing potency of low molecular weight chemicals using a local lymph node assay: employment of a regression method that includes determination of the uncertainty margins. *Toxicology* 2000;146:49-59.
51. Van Och FMM, Vandebriel RJ, Prinsen MK, De Jong WH, Slob W, van Loveren H. Comparison of dose-responses of contact allergens using the guinea pig maximization test and the local lymph node assay. *Toxicology* 2001;167:207-215.
52. Van Och FMM, van Loveren H, van Wolfswinkel JC, Machielsen AJC, Vandebriel RJ. Assessment of potency of allergenic activity of low molecular weight compounds based on IL-1 α and IL-18 production by a murine and human keratinocyte cell line. *Toxicology* 2005;210:95-109.
53. Weast RC, ed. *Handbook of chemistry and physics*. 55th ed. Cleveland, Ohio: CRC Press, 1974.
54. WHO. Safety evaluation of certain food additives. Prepared by the 65th meeting of the joint FAO/WHO expert committee on food additives (JECFA). Aliphatic and aromatic amines and amides. *WHO Food Additives Series* 2006;56:327-403.
55. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen* 1987;9 Suppl 9:1-110.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Koldioxid

2011-06-15

Underlaget baseras huvudsakligen på ett kriteriedokument från 1976 av NIOSH (64) och en rapport från EPA publicerad 2000 (22). En omfattande litteratursökning gjordes 2005 vilken har kompletterats med litteratursökningar i PubMed, den senaste i januari 2011. Referenser har även hämtats från ett ännu ej publicerat underlag för fastställande av akutgränsvärden (Acute Exposure Guideline Levels) från ORNL-Toxicology & Hazard Assessment Group/March 2010.

Kemisk-fysikaliska data

CAS-nr	124-38-9
Synonymer	koldioxid, kolsyra, kolsyregas, kolsyresnö, torris
Molekylformel	CO ₂
Molvikt	44,01 g/mol
Smältpunkt	-78,5 °C, sublimerar till gas
Löslighet i vatten	171 mg/100 ml (0 °C), 36 ml/100 ml (60 °C)
Relativ gasdensitet	1,53
Omräkningsfaktorer (vid 25 °C)	1 ppm = 1,80 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,556 ppm
Omräkning till %-enheter:	10 000 ppm = 1%, 1 kPa = 1%, 1 mmHg (torr) = 0,13%

Koldioxid är en färglös, luktfri och ej brännbar gas. Gasen är tyngre än luft vilket medför risk för ansamling lågt i slutna utrymmen och vid marknivå. Koldioxid i fast form kan ge köldskador vid kontakt.

Förekomst Användning Exponering

Koldioxid förekommer normalt i utomhusluften i en koncentration av 0,03-0,04% (3). I ”ren” utomhusluft på Hawaii har årsmedelvärdet ökat från 0,03% (316 ppm) 1959 till 0,04% (385 ppm) 2008 (44). Uppmätta inomhusnivåer av koldioxid rapporterades 1991 vara 0,035-0,25% (350-2500 ppm) (84). När människor vistas i ett rum så stiger halten koldioxid för att vi i vår metabolism producerar koldioxid som vi andas ut. Koldioxidhalten har därför använts som en indikatorsubstans för

hur bra ventilationen är i förhållande till antalet personer som vistas i lokalen. Arbetsmiljöverket rekommenderar att medelhalten koldioxid över dagen inte överstiger 0,1% (1000 ppm) i icke-industriella lokaler, så som konferenslokaler, kontorsrum och klassrum, för att undvika att luften upplevs som okomfortabel (3).

Användning av snorklar (89, 94) eller andningsmasker (69) ökar exponeringen för koldioxid genom att öka döda rummet¹ ("dead space") och därmed återandning av en större luftvolym innehållande endogent producerad koldioxid. I en studie som avsåg att jämföra tre olika standardmetoder (artificiella fysiologiska/anatomiska modeller) för att testa andningsskydd, angavs medelinspirationhalten av koldioxid vara drygt 1% (variationsvidd 0,9-2,06) i tre gasmasker (2 helmasker, 1 halvmask) (9). Opublicerade data, återgivna i samma ref. (9), anger en ökning av medelhalten koldioxid i inandningsluften i storleksordningen 0,2-3,6% för olika andningsskydd mätt i simulator. Resultaten sammanfattas i tabell 1. Även användning av svets-hjälm (98) och motorcykelhjälm, s.k. integralhjälm (6), ökar det döda rummet så mycket att det påverkar halten koldioxid i inandningsluften. Vid användning av integralhjälm har medelhalten av koldioxid i inandningsluften rapporterats vara omkring 1,3% vid stillastående.

Dykare och astronauter omnämns vanligen som yrkesgrupper med ökad risk för exponering för förhöjda halter av endogent producerad koldioxid. Även ubåtspersonal har studerats i flera fall och halten ombord på atomubåtar har t.ex. angetts vara 0,7-1% (75) och på så kallade snorkelubåtar upp till 3% (76).

Koldioxid används som drivgas i sprayburkar för livsmedel och kosmetika, liksom i samband med utskänkning av öl på tunna. För brandbekämpning används koldioxid i brandsläckare, både i handsläckare och fasta installationer. I form av kolsyra används koldioxid som tillsats i öl och läsk. I fast form (kolsyresnö) används kolsyra som kylmedel för kylning av t.ex. livsmedel och i form av pellets

Tabell 1. Medelhalt koldioxid i inandningsluften vid testning av olika andningsskydd i simulator. Opublicerade data återgivna i ref. (9).

Typ av andningsskydd (engelska)	Antal testade andningsskydd inom typen	Medelhalt koldioxid i inandningsluften (%)
Filterskydd med fläkt (powered air-purifying respirators)	11	0,2-0,8
Friskluftsapparater (supplied air respirators)	20	0,4-0,5
Gasmasker	6	0,9-2,6
P-100 filterskydd (P-100 air-purifying respirators)	27	0,6-2,6
Filtrerande masker (N95 filtering facepiece respirators)	26	2,3-3,6

¹ Med döda rummet (eng. dead space) avses den volym i andningsvägarna där inget gasutbyte sker. Volymen på döda rummet är normalt hos en man som väger 70 kg, ca 150 ml (25).

i samband med blästring. Koldioxid används som skyddsgas i samband med svetsning och inom sjukvården, bl.a i samband med så kallad titthålskirurgi för att utvidga bukhålan. Koldioxid kan även tillsättas syrgas för att stimulera andningen så att patienterna andas djupare (54, se även AGA gas hemsida 2010-05-20: <http://www.aga.se>).

Inom petroleumindustrin är koldioxid en biprodukt i samband med tillverkning av t.ex. ammoniak, metanol och väte, och i processer där kolmonoxid används, t.ex. i samband med hydrogenkrackning av petroleumprodukter (38, 54).

Ett annat användningsområde är suprakritisk extraktion (7). Tekniken används bl.a. för extraktion av mat och dryck, t.ex. för att framställa koffeinfritt kaffe eller matvaror med låg fetthalt, utvinna smak- och aromämnen, analysera fetthalten i matvaror eller avlägsna skadliga ämnen, t.ex. bekämpningsmedel (7).

Höga nivåer koldioxid har uppmätts i samband med användning av torris för kylning, bl.a. i kycklingindustrin. Halter på >50 000 ppm (5%) uppmättes i utrymmen med dålig ventilation och ca 5000 ppm (0,5%) i utrymmen med god ventilation. I en fabrik där dagliga mätningar genomfördes under en 2-månadersperiod låg koldioxidhalten på 11500-96000 ppm, med ett medelvärde på 34 000 ppm (1,2-9,6%, respektive 3,4%) i ett utrymme med dålig ventilation. Genomförda exponeringsmätningar visade genomgående på värden över 0,5% (8-timmars tidsvägda medelvärden) (40). Förhöjda koldioxidhalter förekommer vid fermentationsprocesser som i bryggerier och bagerier (2).

Höga halter koldioxid kan bildas i tillslutna utrymmen i samband med längre tids förvaring av organiskt material i t.ex. silos och lastutrymmen. Koldioxiden bildas i samband med nedbrytning av det organiska materialet via mikrobiologiska eller autoxidativa processer då även andra gaser som kolmonoxid (CO), svavelväte (H₂S), ammoniak och andra aminer, och olika kolväten kan bildas. Vad som bildas och i vilka proportioner är beroende av flera faktorer som typ av organiskt material, temperatur, fuktighet, storlek på förvaringsutrymme och hur fyllt det är, vilka mikroorganismer som finns närvarande i materialet, ventilation, m.m. Bortträngning av syre och förbrukning av syre vid nedbrytningen av det organiska materialet leder till minskade syrenivåer och i vissa fall helt syrefria förhållanden (11, 50, 91, 92). I en studie rapporterades koldioxidhalter mellan 0,5 och 15% och syrehalter mellan 0 och 20,9% i trapphusen i anslutning till lastutrymmen i fartyg som transporterade timmer eller träflis. Man fann en stark negativ korrelation mellan koldioxid- och syrehalter som indikerade att ca 70% av det försvunna syret återfanns i form av koldioxid i gasfasen. Kolmonoxidhalterna rapporterades vara mellan 2 och 174 ppm (92). Förutom vid transport av träprodukter har höga koldioxidhalter rapporterats i lastutrymmen för lök (99) och fisk (11). I det senare fallet rapporterades även låga nivåer av syre och höga nivåer av svavelväte, ammoniak och andra aminer (11).

Byggnader där höga halter av koldioxid uppmätts finns även beskrivna och då vanligtvis med speciellt höga halter i källarutrymmen. Exempelvis i ett hus byggt ovanpå ett område som tidigare tillhört en kolgruva uppmättes halter på ca 10% i krypgrunden efter att ägarna vid ett flertal tillfällen sökt läkarvård för olika symptom förknippade med vistelse i källare och krypgrund. Vid tidigare undersökning av

möjliga orsaker uppmättes en sänkt syrenivå i kryppgrunden (14%) vilket initierade koldioxidmätningarna då koldioxid misstänktes som orsak till denna sänkning (49). Även bebyggelse i geotermiska områden har rapporterats ha höga koldioxidhalter i källarutrymmen (5), ibland i kombination med andra gaser som t.ex. H₂S (20). I byn Furnas, belägen i en gammal vulkankrater på Azorerna, uppmättes höga halter av koldioxid i golvnivå i flera hus, speciellt i anslutning till öppningar för avlopp eller sprickor i golven. Nivåer så höga som 10–30% uppmättes i golvfasta skåp eller andra oventilerade utrymmen. Många sovrum var placerade på bottenvåningen och i dessa uppmättes halter på ca 1% koldioxid tidigt på morgonen på ca 1 m höjd, dvs. på den nivå som motsvarade den höjd där människor sov (5). Befolkningen kände inte till förekomsten av höga koldioxidhalter innan mätningarna utfördes.

Tobaksrök har uppgivits innehålla 12,5% koldioxid i primärröken och rök vid förbränning av bränslegas ca 8,8% och från kolkraftverk ca 13,7% (1).

Återvinning och deponering av koldioxid diskuteras som en möjlig väg att minska utsläpp av koldioxid till atmosfären i samband med förbränning av fossila och förnybara bränslen i kraftvärmeverk (46). Transport och förvaring av stora mängder koldioxid kan förväntas leda till läckage och utsläpp i samband med olyckshändelser och riskerna med tekniken och behovet av noggrannare riskanalyser har nyligen framförts (23).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Koldioxid bildas normalt i kroppens celler vid cellandningen (oxidativ metabolism). Den bildade koldioxiden diffunderar fritt över biologiska membran och transporteras med blodet till lungorna och diffunderar där över det alveolokapillära membranet till alveolerna och kan därifrån andas ut. Denna diffusion är snabb och sker utmed en koncentrationsgradient. Normalt är koldioxidhalten i venöst blod, när det når alveolerna, ca 6% (PCO₂ ~46 mm Hg) och koldioxidhalten i alveolerna ca 5% (PCO₂ ~40 mm Hg). Det arteriella blodet har normalt ungefär samma koldioxidhalt som luften i alveolerna (25, 52).

I blodet transporteras koldioxid direkt löst i blodet (ca 5%), bundet till proteiner (i huvudsak hemoglobin) i form av karbaminogrupeer (ca 5%), och som vätekarbonat (ca 90%). Vätekarbonat bildas när koldioxid reagerar med vatten och bildar kolsyra som är en svag syra (pK_a = 6,1) vilken dissocierar till vätekarbonat (bikarbonat) och protoner (vätejoner) enligt jämviktsreaktionen:



Det första steget, jämviktsreaktionen mellan koldioxid, vatten och kolsyra, katalyseras av enzymet karboanhydras som har mycket hög aktivitet och finns i stor mängd i röda blodkroppar (25, 52).

Förutom att transportera bort koldioxid fungerar koldioxid/vätekarbonat-systemet som ett buffertsystem vilket upprätthåller syra-basbalansen i kroppen och stabi-

liserar pH, både på kort och lång sikt. Normalt är pH i serum 7,35 till 7,45² och avvikelser utanför detta intervall kan vara tecken på livshotande störning i syra-bas- och elektrolytbalansen. Kemoreceptorer i artärer och i andningscentrum i förlängda märgen, känner av koldioxidhalten i blodet och påverkar andningscentrum som anpassar lungventilationen och utsöndringen av koldioxid så att balansen bibehålls (25, 52, 53, 67, 100).

Vid en ökning av koldioxidhalten i inandningsluften kommer detta att interferera med elimineringen i lungorna av endogen producerad koldioxid och öka koldioxidhalten i arteriellt blod (hyperkapni² = koldioxidhalt i arteriellt blod >5,85%). Som en följd kommer jämvikten ovan förskjutas åt höger med en ökning av vätejonkoncentrationen och en pH-sänkning (respiratorisk acidosis² = blodets pH-värde under normalvärdet 7,35-7,45). Detta motverkas genom ökad lungventilationen och utandningen av koldioxid. Även kompensatoriska mekanismer i njurarna aktiveras så att utsöndringen av väte- och kloridjoner och reabsorptionen av vätekarbonat och natrium ökar. Effekten på andningen är momentan medan den på njurarna är mer långsam (10, 25, 53).

Toxiska och fysiologiska effekter

Förutom en kvävande effekt, orsakad av en bortträngning och minskning av syrenivån vid höga koldioxidhalter, har koldioxid rapporterats ge både direkta och indirekta respiratoriska och kardiovaskulära effekter. Många effekter medieras via det autonoma eller centrala nervsystemet och kan betraktas som fysiologiska anpassningar (adaptationer). De kan ses som "non-adverse effects" i ett kort perspektiv, men kan möjligen påverka sjukdomsprocesser vid långvarig exponering. ACGIH har valt att beteckna denna effekt för "metabolic stress" (2).

Flera studier indikerar att det tar 3-5 dagar för en adaptation och kompensering av plasma-pH efter exponering för 3% eller högre koldioxidhalter. Efter lägre exponering ($\leq 2\%$) krävdes däremot 2-3 veckor för kompensering (75, 79). Författaren förde fram hypotesen att den snabba compensationen sker via en renal reglering, men ser främst en buffrande kapacitet av koldioxid i benvävnad som involverad i samband med exponering för de låga halterna av koldioxid.

För att koldioxid skall orsaka kvävning genom att tränga undan syret i luften krävs relativt höga koncentrationer. En ökning av koldioxidhalten med t.ex. 5% ger en minskning av syrehalten med 1%, dvs. om koldioxidhalten ökar från t.ex. 0,04 till 5,04% så minskar syrehalten från 21 till 20% och kvävehalten från 78 till 74% (36).

Ett stort antal, inte helt samstämmiga, studier, både referee-granskade och icke referee-granskade, finns publicerade om hur olika koldioxidhalter i inandningsluften påverkar människor. Den interindividuella variationen för hur man påverkas

² Värdena på vad som räknas som acidosis, hyperkapni och normalt pH varierar något i olika källor. I litteraturen används ofta begreppen acidosis och hyperkapni för att beskriva små (inom normalvariationen) minskningar i pH respektive öknings av koldioxidhalten i blod.

Tabell 2. Ungefärliga effektnivåer för människa vid korttidsexponering för koldioxid (22).

Koldioxid konc. (%)	Tid	Effekt
2	flera timmar	Huvudvärk, andnöd vid lätt ansträngning.
3	1 timme	Lätt huvudvärk, svettning och andnöd i vila.
4-5	inom några minuter	Huvudvärk, yrsel, förhöjt blodtryck, besvärande andnöd.
6	1-2 minuter	Hörsel- och synrubbingar.
6	≤16 min	Huvudvärk, andnöd.
6	flera timmar	Tremor.
7-10	några minuter	Sänkt medvetande till medvetslöshet.
7-10	1,5 minuter till 1 timme	Huvudvärk, ökad hjärtfrekvens, andnöd, yrsel, svettning, hög andningsfrekvens.
>10-15	1 till flera minuter	Yrsel, slöhet, svåra muskelskakningar, medvetslöshet.
17-30	inom 1 minut	Förlust av kontrollerade rörelser, medvetslöshet, konvulsioner, koma, död.

verkar vara stor. Tabell 2 ger en ungefärlig uppfattning om vid vilka halter och exponeringstider några akuta effekter på lungor/andning, blodcirkulation och CNS uppträder (22). När koldioxidhalten närmar sig 7% börjar eliminering av koldioxid bli svårt och över ca 7% ökar koldioxidhalten brant i artärblod oavsett hyperventilering. Detta resulterar i ackumulation av koldioxid som orsakar huvudvärk, CNS-depression, förvirring och i slutändan koma och död (25).

Fokus i följande sammanfattning ligger på studier som beskriver effekter av koldioxid i koncentrationer på 3% och därunder.

Humandata

Korttidsexponering

Dödsfall förknippade med koldioxidexponering har rapporterats i samband med hantering av koldioxid (t.ex. brandsläckare eller torris) i små tillslutna utrymmen (54). Enligt EPA rapporterades 51 incidenter med totalt 145 koldioxidrelaterade skador och 72 dödsfall internationellt mellan 1975-2000 (22) och då i samband med underhåll och olyckshändelser förknippade med koldioxidbaserade brandsläckningssystem (se även 19, 28).

Vid förvaring och transport av organiskt material i slutna utrymmen har flera olyckor skett i sådana utrymmen och i anslutande rum, ibland med dödlig utgång. Detta har rapporterats i samband med hantering av organiskt material (t.ex träflis och fisk), på och vid lossning av fartyg, rengöring och underhåll av vintankar, rensning av avloppsbrunnar och i avloppsverk, och vid tillverkning av ensilage (11, 54, 91, 92, 99). I sådana miljöer kan flera olika toxiska ämnen bildas, så som

koldioxid, kolmonoxid, svavelväte, ammoniak, m.fl., och detta i kombination med en lägre syrehalt, orsakad av undanträngning och konsumtion av syre, ger en atmosfär som kan vara livshotande. De olyckor och dödsfall som rapporterats har troligen berott på en kombination av två eller flera av dessa faktorer (11, 54, 91, 92). Vad som bildas i de olika miljöerna beror på flera olika faktorer, se ovan under rubriken Förekomst Användning Exponering.

Vid några naturkatastrofer har dödsfall tillskrivits exponering för koldioxid. Vid Lake Nyos i Kamerun uppskattades att 10^9 m³ vulkaniska gaser frigjordes ur vulkansjön 1986, och dödade 1700 människor. Liknande men mindre utsläpp har skett vid Lake Monoun, Kamerun, med 34 döda och i Dieng, Java, med 142 döda (54).

Koldioxid har en potent effekt på andningen, både tidalvolym och andningsfrekvens stimuleras. Det bör påpekas att data från försök med koncentrationer över 7-10% är osäkra pga. de korta tidsperioder som är möjliga att studera på försökspersoner vid dessa höga koncentrationer (51).

I en studie exponerades 10 försökspersoner för 1,1% koldioxid och 5 för 0,8% i 30 minuter (55). Minutvolymen ökade med 18 respektive 10%, och alveolära koldioxidhalten med 0,2 respektive 0,17%, jämfört med före exponeringen.

I en figur sammanfattar Guillerm & Radziszewski akuta pH-förändringar i fyra olika försök vid exponering för 2, 2,8, 3,7 och 4,2% koldioxid. Δ pH i arteriellt blod var efter 2 timmars exponering 0,00, -0,02, -0,04 respektive -0,06, och efter 24 timmar -0,01, -0,035, -0,03 respektive -0,04 (30).

Åtta vältränade unga män exponerades för 0 (kontroll), 1, 2, 3 och 4% koldioxid i vila och under arbete (1/2 och 2/3 av maximal syreupptagningsförmåga samt vid maximalt syreupptag på ergometercykel). Personerna exponerades i 15 minuter innan och under arbetsbelastningen som varade i 30 minuter. Minutvolymen ökade med ökande exponering och arbetsbelastning och arteriellt pH minskade linjärt (vid 4% koldioxidexponering med 0,034 pH-enheter i vila och med 0,102 i arbete, 2/3 av maximal syreupptagningsförmåga), jämfört med kontrollen. Vid arbetsbelastning fick några andnöd och smärtor i andningsmuskler vid de två högsta exponeringsnivåerna. Vid 4% koldioxid fick sex av sju försökspersoner huvudvärk. Huvudvärken kom vanligen i slutet av ett arbetspass och släppte inom en timme efter att exponeringen hade upphört (59).

Systemiska effekter som ökad hjärtfrekvens, systoliskt och diastoliskt blodtryck, genomsnittligt arteriellt blodtryck, slagvolym och ökad variation av QT-tiden på EKG (bestämning med 12-kanalers EKG som ett mått på regional repolarisering), liksom ökat arteriellt blodtryck och vaskulär resistans i lunga har rapporterats. Dessa effekter uppkom hos försökspersoner efter 30 min exponering. Gasblandningen med koldioxid anpassades för att ge en endtidal (= slutet på ett normalt andetag) koldioxidhalt på 7 kPa (ca 7%) (mot normalt ca 5%). Andningsfrekvensen ökade 62% under exponeringen (47). En endtidal koldioxidhalt på 7 kPa (ca 7%) och en ökning av andningsfrekvensen med 62% tyder på att den inandade koldioxidhalten torde ha varit omkring 6%.

I en studie återandades försökspersoner (16 personer som deltog i totalt 72 experiment) utandningsluft (syrenivån hölls konstant på 30%). Efter 17-32 minuter var koldioxidhalten 5,7-9,3%. Det visades att 1-8% koldioxid gav ökat systoliskt och diastoliskt blodtryck och ökad hjärtfrekvens. En liten ökning av pulsen sågs redan vid 1-2% (3-6 minuter) och blodtrycket vid 2-3% (6-9 minuter), men en tydlig effekt (större än 10% skillnad från kontrollvärden) sågs först vid exponering för 5% koldioxid (15 minuter). Vid 1% (3 min) ökade lungventilationen med 32% och ökade sedan stadigt till slutet av försöket (8% koldioxid). Vid 5% var ökningen 308%. Vid ca 5% fick några personer huvudvärk, i vissa fall intensiv, som försvann inom 20 minuter efter exponeringen. Stora intra- och interindividuella skillnader noterades i försöken (80).

Effekten av exponering för 2,5 och 3,5% koldioxid i 15-20 minuter på cerebrala blodkärl (mätt med inert gas) undersöktes på 12 respektive 11 personer. Man fann en svag/ingen effekt vid 2,5%. Vid 3,5% koldioxid såg man en 10%-ig ökning av cerebralt blodflöde men inte ökat blodtryck. Vanligen sågs även en fördjupad andning och ökad andningsfrekvens med lätt andnöd inom 10-15 minuters exponering. Författarnas slutsats var att tröskelkoncentrationen för ökning av det cerebrala blodflödet ligger över 2,5% koldioxid i inandningsluften (0,59% ökning av arteriell koldioxidhalt) (66).

Hos tre friska försökspersoner sågs en signifikant försämring av synen (perception av koherent rörelse) efter exponering för 2,5% koldioxid i ca 1 timme (102). Författarna kommenterar det låga antalet försökspersoner med att vid studier av basala funktioner i nervsystemet kan man anta att den interindividuella variationen är liten och det är därför bättre att använda få försökspersoner och att testa många gånger. Variationen mellan försökspersonerna var i studien liten och ingen inlärningseffekt sågs (102). I en annan studie från samma forskargrupp (90) med samma exponeringsnivå och -tid, sågs en försämring av stereoskopisk känslighet (avståndsbedömning) hos tre testade försökspersoner. I bägge studierna var effekterna reversibla och inom två timmar efter exponeringen hade synen återgått till det normala (90, 102). I en äldre studie sågs en synförsämring i ett kontrastkänslighetstest vid exponering för 6% koldioxid i 3 minuter (27).

I en äldre studie (26) undersöktes effekter på hörseln, mätt med audiometri, hos 6 försökspersoner. Exponeringsnivåerna var från 2 till 8,4% koldioxid och exponeringstiden 5 till 22 minuter. Lätt hörselnedsättning sågs hos en försöksperson vid 3,5% och hos övriga vid ca 4%. Hörselnedsättningen blev kraftigare med ökande exponering. Nedsättningen var reversibel och mindre än 10 minuter efter exponeringen hade hörseln återgått till det normala och i några fall uppmättes till och med en kortvarig förbättring av hörseln. Vid 2,5% koldioxid sågs ingen hörselnedsättning men en betydande påverkan på andningen (ej närmare preciserat).

Kortidsminne och logiskt tänkande testades hos 10 friska försökspersoner (3 kvinnor och 7 män) vid exponering för 0 (kontroll), 4,5, 5,5, 6,5 eller 7,5% koldioxid i 5-20 minuter via ett munstycke (71). Vid de två högsta exponeringsnivåerna sågs en signifikant ökad tid att lösa logiska problem efter 5 och 15 minuters exponering men svaren var i samma grad korrekta som vid kontroll-

exponeringen. Man fann ingen signifikant skillnad mellan män och kvinnor, och ingen effekt på korttidsminnet eller vid de två lägre exponeringsnivåerna.

Hos 8 av 14 patienter som fått diagnosen paniksyndrom (med eller utan agorafobi) inducerade 15 minuters exponering för 5% koldioxid en panikattack. Patienter som tidigare mer frekvent drabbats av panikattacker var de som tenderade till att reagera starkast på exponeringen för koldioxid. Placeboexponering med luft utlöste inte panikattack hos någon patient. Hos 8 friska frivilliga försökspersoner som exponerades för 5 och 7,5% koldioxid fick 3 panikattack vid 7,5%, men ingen vid 5% (101). Hos friska försökspersoner såg man en dosberoende ökning av ångest, somatiska symptom, och plasmakortisolnivåer. Hos patienterna sågs en ökning av ångest och somatiska symptom som översteg de som sågs hos friska vid exponering för 5% koldioxid. Även kortisolnivåerna var signifikant förhöjda vid 5% koldioxidexponering, jämfört med placeboexponering och friska, i den subgrupp på 8 patienter som reagerat med panikattack (101).

Ett stort antal olika modeller av andningsskydd, från tunga bärbara andningsapparater (för t.ex. rökdykare) till enkla kirurgmasker, används för att skydda personer från skadliga ämnen och partiklar i arbetsmiljön. Alla typer av andningsskydd påverkar på något sätt användaren (56) och innebär flera olika typer av fysiologiska/psykologiska belastningar, inkluderande ökat expiratoriskt/inspiratoriskt motstånd, ökning av döda rummet, stress pga. ökad temperatur och luftfuktighet, synfältsinskränkningar och försämrad kommunikationsförmåga. De fysiologiska/psykologiska effekter som rapporterats vid användning av olika andningsskydd inkluderar ändrat andningsmönster, ökat andningsarbete, ändrad hjärtfrekvens och hjärtminutvolym, ändrad tidalvolym, andningsfrekvens och minutvolym, ökad inspirations-/expirationstid, ändrad syreförbrukning och koldioxidproduktion, ökad ångest och subjektiva obehagskänslor, och minskad maximal arbetskapacitet (4, 33, 34, 42, 56, 61, 65). Dessa oönskade effekter accentueras ofta vid ökande arbetsbelastning (56). Det går dock inte att avgöra i vilken utsträckning en ökad koldioxidhalt, pga. en utökning av det döda rummet och/eller hypoventilation, har bidragit till att inducera dessa effekter.

Användning av andningsskydd ökar det döda rummet och det har visats att en ökning av det döda rummet ökar den endtidala koldioxidhalten (41). I en studie rapporterades användandet av en engångsmask (N95) i upp till en timme ge en ökad koldioxidhalt i blod med ca 0,15% vid måttlig arbetsbelastning, men inga effekter sågs på t.ex. minutvolymen eller hjärtfrekvensen. Tillpassningsprov av maskerna visade läckage $\leq 1\%$ (68). Förhöjning av arteriella koldioxidhalter av samma storleksordning har även rapporterats vid användning av svetshjälmar (98).

Långtidsexponering

Långtidsstudier för att definiera oskadliga koldioxidnivåer vid vistelse i ubåtar eller rymdkapslar har gjorts, och dygnetruntexponering har då använts. Hur resultaten från dessa studier kan överföras till 8-timmarsexponering är inte känt.

I ett samarbetsprojekt mellan NASA, ESA och DARA (National Aeronautics and Space Administration, the European Space Agency, Deutsche Agentur für

Raumfahrtangelegenheiten) undersöktes effekter av exponering för 0,7 och 1,2% koldioxid under 23 dagar i en exponeringskammare. I en första omgång exponerades 4 friska unga män för 0,7% koldioxid. Männerna var instängda i kammaren i totalt 26 dagar och under de två första dagarna togs basdata fram innan exponeringen började och sista dagen gjordes mätningar då exponeringen avslutats. Även en del basdata samlades in dagarna före instängningen och en del mätningar gjordes efter instängningen. I en andra omgång, 3 månader senare, upprepades försöket med exakt samma design och samma fyra män som exponerats i första omgången men exponeringen ökades till 1,2% koldioxid (97). Flera olika undersökningar gjordes och inkluderade studier av lungfunktion, fysisk och mental prestationsförmåga, cerebralt blodflöde och reglering av cerebralt blodflöde, kalciummetabolism, dygnsrytm och sömn, som resulterade i flera publikationer (18, 21, 31, 32, 39, 58, 70, 85, 88). Dessa 9 studier beskrivs kortfattat nedan.

Sexton *et al.* undersökte olika lungfunktionsparametrar (85). Inga signifikanta effekter på gruppnivå sågs i spirometri, lungvolym, döda rummet, avstängningsvolym ("closing volume") eller gasblandning i lungorna. Däremot sågs konsistent en successiv försämring av diffusionskapaciteten för kolmonoxid (mätt med "singel-" och "multi-breath wash-out" metod) och minskning i hjärt-minutvolym (mätt med "inert gas technique") under exponeringsperioden. Storleken och tidsförloppet på förändringarna var inte dosberoende utan ungefär desamma oavsett exponeringsnivå (0,7 eller 1,2% koldioxid) och reversibla (dagen efter att exponeringen upphört). Författarna slutsats var att små förändringar kan förekomma i gasutbytet i lungorna men att detta inte var associerat med några effekter på hälsan och att risken för patofysiologiska effekter på lungfunktionen vid dessa exponeringsnivåer och tider är låg (85).

Manzey *et al.* undersökte kognitiv och visuomotorisk förmåga hos de fyra försökspersonerna (58). Testbatteriet inkluderade grammatisk förmåga, minnesfunktion och spårning ("unstable tracking") och subjektiv uppskattning av vakenhet och sinnesstämning. Signifikant försämrade resultat sågs vid båda exponeringsnivåerna i förmåga att spåra. Vid exponering för 0,7% koldioxid var tidsförloppet på försämringen sådant att den kunde tillskrivas effekter av instängningen i en exponeringskammare. Vid 1,2% var däremot tidsförloppet på försämringen sådant att försämringen var relaterad till koldioxidexponeringen, i varje fall under första hälften av exponeringstiden, och samvarierade med minskad subjektiv vakenhet. En kontrollgrupp bestod av 4 försökspersoner som genomgick samma testbatteri under samma tidsrymd men som inte exponerades för koldioxid eller var instängda. Författarnas slutsats var att långtidsexponering för 1,2% koldioxid skulle kunna ge en försämring i visuomotorisk förmåga och vakenhet, men att försämringarna är små.

Drummer *et al.* undersökte effekter på kalciummetabolismen (18). Försökspersonerna fick under vistelsen i kammaren en väl kontrollerad diet med konstant kalcium- och fosfatintag och berikad med D-vitamin. Kalciumhalt i serum och kalciumutsöndring i urin och feces mättes. Data uppmätta vid exponering för 0,7% användes i denna undersökning som "kontroll". Serumkalcium var signifikant lägre vid den högre exponeringsnivån (1,2%) jämfört med den lägre (0,7%), vid 7 och 23

dygns exponering. Mätning av biomarkörer för benmetabolism (alkaliskt fosfat, karboxyterminal-propeptid av prokollagen typ I (PICP) i serum och deoxypyridinolin (DPD) i urin) indikerade minskad nybildning av ben och stimulering av benresorption vid exponering för 1,2% koldioxid jämfört med exponering för 0,7% (18).

Cerebralt blodflöde ökade med upp till 35% under de första 3 dagarnas exponering vid båda exponeringsnivåerna jämfört med kontrollmätningarna. Därefter minskade flödet kontinuerligt till kontrollnivåer mot slutet av exponeringen. Cerebralt blodflöde inducerat av synintryck ökade också vid båda exponeringsnivåerna medan autoregleringen av cerebralt blodflöde inte var påverkat. Huvudvärk rapporterades i början av exponeringen för 1,2% koldioxid (88).

Vid exponering för 1,2% ökade den respiratoriska minutvolymen med 5% efter 2 dagars exponering, jämfört med kontrollperioden, för att efter 5 dagar ha ökat signifikant med 22%. Därefter minskade minutvolymen kontinuerligt för att mot slutet av exponeringen nästan ha återgått till kontrollnivåer. Förändringar i minutvolymen vid 0,7%-exponeringen kunde inte bedömas pga. att antalet mätningar var för få. Den endtidala koldioxidhalten ökade med 0,9% (1,2% exponeringen) och 1,0% (0,7% exponeringen) efter 2 dagars exponering. Från dag 5 till slutet av exponeringen var ökningen något lägre. Författarna påpekar att vid kontrollmätningen innan exponeringens början var den respiratoriska minutvolymen något högre (ca 11 l/min vid båda exponeringsförsöken) än vad som tidigare dokumenterats. Detta kan ha medfört att ökningen i minutvolym underskattats och ökningen av den endtidala koldioxidhalten överskattats i studien (21).

Vid arbetsbelastning (30 och 80 W) ökade minutvolymen och tidalvolymen signifikant mer vid båda exponeringsnivåerna jämfört med ökningen som uppmättes under kontrollperioden. Ingen påverkan på syreupptagningsförmågan relaterad till exponeringen sågs (37).

I studien av Gundel *et al.* mättes hjärt- och andningsfrekvens under djupsömn ("slow wave sleep", SWS) (32). En successiv minskning av andningsfrekvensen sågs över tid (exponering för 1,2% koldioxid) och en ökad hjärtfrekvens efter 2 dagars exponering (båda exponeringsnivåerna) som sedan minskade successivt. Hjärtfrekvensminskningen planade aldrig ut, utan fortsatte att minska till slutet av exponeringen. Hos alla 4 försökspersonerna sågs (under sömnstadium 2 och REM-sömn) ett minskat antal "arousal" med ökande koldioxidhalt och hos två ett minskat antal apnéer. Författarna konkluderar att exponering för koldioxid upp till 1,2% inte har några dramatiska effekter på kardio-respiratoriska systemet under sömn, men att påverkan på hälsan inte kan uteslutas vid längre tids exponering.

Inga effekter på dygnsrytm (kroppstemperatur, sömn-vakenhetscykler, subjektiv trötthet, aktivitet) eller sömn (kvalité, kvantitet eller mönster) som kunde tillskrivas koldioxidexponeringen noterades (31, 70).

Resultaten i NASA-ESA-DARA-projektet finns sammanfattade i en översiktsartikel av Frey *et al.* (24).

Sinclair *et al.* (87) undersökte hur akut- (1 timme) eller långtids- (15-20 dagar) exponering för 3% koldioxid påverkade 4 friska unga män vid olika arbetsbelast-

ningar (ingen, låg, medel och hög belastning, hjärtfrekvens ca 55, 95, 135 respektive 158 slag/minut) i en exponeringskammare. Som kontroll fick försökspersonerna andas luft. Skillnaden i den respiratoriska minutvolymen mellan luft och koldioxidexponering mer än fördubblades vid den låga arbetsbelastningen jämfört med vila, och var ca 15 l/min lägre i luft. Denna skillnad höll sig relativt konstant vid de två högre belastningarna. Både tidalvolym och andningsfrekvens ökade med ökande belastning men långtidsexponering gav lägre frekvens och högre tidalvolym jämfört med korttidsexponering. Lägre arteriellt pH uppmättes vid koldioxidexponering och minskade ytterligare i samband med arbete. Vid tungt arbete var dock pH-nivåerna desamma oavsett koldioxidexponering vilket förklarades med en minskad metaboliskt inducerad acidosis vid koldioxidexponering jämfört med luft. Lätt huvudvärk och trögt att andas rapporterades sporadiskt av försökspersonerna i samband med arbete och exponering för koldioxid (87).

I en exponeringskammare undersöktes 6 friska försökspersoner under totalt 46 dagar: 8 dagar före exponering (kontrollperiod), 30 dagar exponering för 2% koldioxid och 8 dagar efter exponering (30). Minutvolymen ökade snabbt och var efter 2 timmars exponering 60% högre än före exponeringen. Den minskade sedan successivt för att under andra hälften av exponeringstiden vara ökad med igenomsnitt ca 42%. Ökningen av minutvolymen utgjordes till största delen av en ökning av tidalvolymen. Ingen skillnad sågs mellan koldioxidhalt i alveoler och arteriellt blod under kontrollperioden, under exponeringen, eller efter exponeringen. Under exponeringen ökade bägge med 0,33% (2,5 torr) och ökningen var relativt konstant under hela exponeringstiden. Det fysiologiska döda rummet ökade med 8% utan att orsaka någon alveolär-arteriell skillnad i koldioxidhalt vilket tyder på att ökningen av koldioxidhalten inte påverkar gasutbytet i lungan kvalitativt. I början på exponeringen sågs en liten pH-sänkning ($\Delta\text{pH}\sim 0,01$) som var signifikant dag 3. Ingen förändring i plasmakortisolnivåer eller elektrolyter (Na, Ca, Mg, P) sågs förutom en liten minskning av kalium. Syreupptaget och koldioxidutsöndringen ökade med ca 10% på grund av det ökade andningsarbetet. Inga skillnader sågs, som enligt författarna kunde tillskrivas exponeringen, i EKG, EEG, hjärtfrekvens, blodtryck, psykomotoriska test eller biorytmer. Efter avslutad exponering återgick minutvolymen snabbt till kontrollnivån och alveolär koldioxidhalt hade sjunkit efter ca ett dygn (30).

Vid 1% koldioxidexponering ("kronisk hyperkapni", tid ej närmare angivet) ökade minutvolymen med 10% och alveolär koldioxidhalt med 0,33% (Guillerm *et al.*, opublicerade data citerade av Guillerm & Radziszewski 1979 (30)) och 0,5% koldioxidexponering gav en obetydlig ökning av minutvolymen och en ökning av alveolär koldioxidhalt med 0,26% (personligt meddelande, Davis 1976, citerad av Guillerm & Radziszewski 1979 (30)). I en annan opublicerad studie beskriven i ref. (30) rapporterades huvudvärk och magsmärtor vid exponering för en koldioxidhalt på 3,6% (1% ökning av alveolär koldioxidhalt).

I en ubåt som användes som exponeringskammare exponerades 21 friska försökspersoner för 1,5% koldioxid i 42 dagar samt för luft 9 dagar före (kontrollperiod) och 9 dagar efter koldioxidexponeringen (återhämningsperiod) (72, 73, 74).

Minutvolymen ökade med 39% under dag 1-23 ("okompenserad respiratorisk acidosis") för att sedan sjunka till 34% under dag 24-42 ("kompenserad respiratorisk acidosis"). Acklimatisering till koldioxidexponering inkluderade att tidalvolymen ökade kontinuerligt medan andningsfrekvensen, efter en initial ökning, minskade. Efter 40 dagars exponering var det respiratoriska svaret (minutvolymen) minskad vid en korttidsexponering (15 minuter) för 5% koldioxid, jämfört med under kontrollperioden. Effekten sågs endast hos individer (n=14) som svarade mest (>20 l/min) under kontrollperioden. Venöst plasmakalcium och pH var minskat ($\Delta\text{pH}\sim 0,06$) under den okompenserade fasen för att återgå till det normala under den kompenserade fasen och alveolär koldioxidhalt var ökad med ca 0,33% (2,5 torr) under hela koldioxidexponeringen jämfört med kontrollperioden. Det fysiologiska döda rummet ökade med ca 60% under exponeringen och den arteriella koldioxidhalten var högre än den alveolära, medan det omvända förhållandet gällde för syrehalten, tydande på utvecklingen av ett alveolärt dött rum. Enligt författarna indikerar detta ett försämrat gasutbyte i lungorna och beräknade att mot slutet av exponeringen var 10% (mot normalt 3%) av alveolerna dåligt perfunderade och 9% dåligt ventilerade. Författarna påpekar att de observerade förändringarna i arteriella-alveolära koldioxid- och syregradienter inte är dramatiska utan storleksmässigt motsvarar vad man ser vid uppresande från liggande till stående. Under återhämtningsperioden sjönk minutvolymen något men den alveolära koldioxidhalten var fortfarande förhöjd tydande på frisättning av lagrad koldioxid, bl.a. från benvävnad (72, 73, 74).

I en översiktsartikel sammanfattas (75) flera fysiologiska studier (totalt 13 st) ombord på atomubåtar ute på uppdrag. Medelhalten av koldioxid var mellan 0,7 till 1,0% och exponeringstiden 50-60 dagar. Den respiratoriska minutvolymen ökade med 40-60% pga. ökad tidalvolym, och det fysiologiska döda rummet med 60%. Studier av syra-basbalans visade cykliska förändringar, med ca 20 dagars periodicitet, i blod-pH och bikarbonat. De föll under de första 17 dagarna för att öka de efterföljande dagarna och minskade igen efter 40 dagar. Även plasmanivån av kalcium uppvisade i flera studier ungefär samma cykliska förlopp. Författaren hävdar att dessa respiratoriska förändringar och förändringar i syra-basbalans visade ganska god överensstämmelse med resultaten i en 42-dagars "laboratoriesimulerad" exponering för 1,5% koldioxid (72, 73, 74), se ovan, och att dessa cykliska förlopp inte ses vid koldioxidexponeringar över 1,5% (75, 79). Förklaringen till detta skulle vara att renal reglering av respiratorisk acidosis (reabsorption av bikarbonat) inte fullt träder i kraft förrän vid exponering för koldioxidhalter på 3% och högre, och författarna framför hypotesen att dessa cykliska ändringar i syra-basbalansen orsakas av cykliskt upptag och frisättning av koldioxid från ben (75, 79).

Ett flertal långtidsstudier på människa, både experimentella kammarstudier och i ubåtar ute på uppdrag, har visat en dramatisk sänkning, halvering, av kalciumutsöndringen i urin bara någon dag/några dagar efter det att exponering för lätt förhöjda (0,5-1,5%) koldioxidhalter påbörjats. Davies & Morris har sammanfattat dessa studier i en review-artikel från 1979 (12). Med hänvisning till en opublicerad rapport skriver Davies i en senare publikation från 1985 att han anser att den obser-

verade minskning i kalciumutsöndringen till stor del är artefaktuell och beror på kristallbildning i dygnsurin som lagras under ”hyperkapniska” förhållanden (13).

En effekt på kalciumnivåerna i plasma och urin har rapporterats (79) och ett tänkt samband mellan absorption av koldioxid i ben, minskade kalciumnivåer och benskörhet har diskuterats (se Djurdata). Dessa studier har återopats i senare studier av KOL-patienter med benskörhet. Det förhållandet att många KOL-patienter retinerar koldioxid och har förhöjda koldioxidhalter i blod framförs som en av flera tänkbara förklaringar till deras benskörhet (14, 16). I åtminstone en studie sågs en korrelation mellan koldioxidhalt i blod och benskörhet (16), men inte i en annan (48). I en nyare studie på u-båtspersonal (57), som även den återopar Schaefers hypotes, sågs minskad benstyrka (mätt som ljudhastighet i tibia vilket enligt författarna speglar ”benstyrka”) efter 30 dagar under vatten med en koldioxidhalt på 0,8 – 1,2%. Styrkan återvanns inom 6 månader på land. Vid sidan av den förhöjda koldioxidhalten som orsak nämns även bristen på solljus, begränsad fysisk rörlighet, nutritionella faktorer och hög kaffe konsumtion.

En sjukdom som KOL kan ge upphov till att koldioxid ackumuleras i kroppen trots normal nivå i inandningsluften, och i somliga studier har negativa effekten av på så sätt förhöjda koldioxid-nivåer diskuterats. Så t.ex. fann man i en cellstudie att koldioxid hämmar IL-6 och TNF-alfa samt minskar makrofagernas fagocytosaktivitet. Författarna framför hypotesen att hyperkapni vid KOL kan minska motståndet mot lunginfektioner (96).

Ett eventuellt samband mellan långvarig exponering för lätt förhöjda halter av koldioxid och njurstenar i urinledarna, liksom infektioner i de övre luftvägarna har förts fram som en hypotes (75, 60, 93). En utgångspunkt för denna hypotes är bl.a. att hos u-båtspersonal var incidenserna av infektioner i övre luftvägarna och njurstenar 80 fall/1000 individer, respektive 0,007 fall/1000 man-dagar åren 1963-1967. 60% av dagarna i undervattensläge var koldioxidhalten över 1%. Senare, under 1968-1973, låg nivåerna högre än 1% mindre än 20% av dagarna, och incidenserna var lägre: 30 fall/1000 individer respektive 0,005 (en nivå som motsvarar den hos normalbefolkningen) fall/1000 man-dagar (93).

Djur- och in vitrodata

Direkta koldioxidberoende toxiska effekter även utan en hypoxisk verkan indikeras av att 20% syre med 80% koldioxid visats snabbt leda till andningsstillestånd inom 1 minut i exponerade hundar och cirkulatorisk kollaps inom några få minuter (39). Även 50% syre:50% koldioxid ledde till en minskad andning och andningsuppehåll och död efter ca 1,5 timmar efter en inledande kortvarig respiratorisk ökning i 1-2 minuter (39).

Två veckors exponering för 8% respektive 12% koldioxid, påverkade uttrycket av syra-bas transportörer i hjärta, njure och hjärna hos möss. Inga skillnader detekterades för fem av de undersökta transportörerna medan ökat uttryck av tre ”syra-utsöndrare” (NHE1, NBCe1, NBCn1) och minskat uttryck av ett syra-upptagsprotein (AE3) minskade. En viktminskning uppmättes i möss exponerade för

12% både i vuxna möss och neonatala, 7% respektive 15% viktminskning jämfört med kontrollgrupperna. 8% gav ingen viktminskning (43).

Möss exponerades för 0, 5, 10 eller 15% koldioxid (vid konstant syrenivå på 21%) i 1 timme. Fyra timmar efter exponeringen isolerades lungceller och ett antal proinflammatoriska cytokiner analyserades. En induktion och ökad sekretion av cytokiner (RANTES, MIP-1 α och β , MIP-2, IP-10, MCP-1, TCA-3 och IL-6) sågs i celler isolerade från möss exponerade för 10 och 15%. Detta sker antagligen via aktiveringen av en fosfatasa (PP2A) som i sin tur aktiverar signalvägar medierade av NF- κ B. Resultaten indikerar förekomsten av en tröskeeffekt och att halter över 5% koldioxid (motsvarande den normala koncentrationen i alveolerna) krävs för att inducera ett proinflammatoriskt/inflammatoriskt svar (1). Exponering av cellinjer för koldioxid vid konstant syrenivå (21% O₂) inducerade kemokiner involverade i immunresponser. MCP-1 och proinflammatoriska cytokiner (t.ex. IL-8) inducerades också. Exponering för 5% koldioxid i 48 timmar gav ingen effekt (vilket motsvarar den normala koncentrationen i alveolerna och också är den koncentration som normalt används vid odling av celler) medan koncentrationer över 10% gav en dosberoende induktion (1).

Nyligen publicerade data från samma forskargrupp, indikerar att koldioxid (ca 12,5%) i cigarettrök orsakar inflammation i lungans slemhinnor hos möss och det har föreslagits att koldioxiden i röken är en huvudorsak till rökens proinflammatoriska/inflammatoriska effekt (82).

I försök med marsvin (63) dygnetruntexponerades djuren för 1,5 respektive 3% koldioxid i 42 dagar och upp till 6 månader (endast 1,5% koldioxid). Vid histologisk undersökning av lungorna sågs i gruppen exponerade för 3%, hyalina membraner och atelektas. Incidensen var högre i början ("okompenserade respiratorisk acidosis") än mot slutet av exponeringen ("kompenserad respiratorisk acidosis"). Vid exponering för 15% koldioxid var incidensen i början av exponeringen högre. Författarna drog slutsatsen att induktion av hyalina membraner är en ospecifik effekt av sänkt pH snarare än en specifik effekt av koldioxid. I djur exponerade för 1,5% sågs inga hyalina membraner men djur med atelektas; 1 av 2 djur vid 23 dagars, 2 av 6 djur vid 42 dagars och 3 av 4 djur vid 6 månaders exponering. I motsats till marsvin sågs varken hyalina membraner eller atelektas i råttor exponerade för upp till 50% koldioxid.

Exponering av honmöss för 3% koldioxid i 5 timmar/dag, alternativt 12 timmar/dag, gav effekter på luktorganet, både beteendemässiga (ökad reaktion på lukt av predator) och histologiska/immunohistologiska (ökat antal celler och minskad tjocklek på luktepitelet/ökat antal luktneuroner och minskat antal mitoser i basalceller), efter 2 och 4 veckor. Gnagare har rapporterats kunna känna av koldioxidkoncentrationer på ~0,5% och det har även visats att koldioxidhalter i råttthål normalt är ca 1,4% vilket har förts fram som en indikation på att gnagare har en högre koldioxidtolerans (8).

Råttor och marsvin som dygnetruntexponerades för 1,5% koldioxid i 91 respektive 42 dagar uppvisade morfologiska förändringar i njure i form av en ökad incidens fokal kalcifiering, fr.a. i tubuli i njurbarken. Incidensen ökade med exponerings-

tiden och var i slutet på exponeringarna 100% i råttorna och 66% i marsvinen (5-6 djur per undersökningstillfälle). Ingen kalcifiering sågs hos kontrollgruppen (5 djur per undersökningstillfälle). Marsvin dygnetruntexponerades även för 1% koldioxid i 6 veckor. En ökad koldioxidhalt i arteriellt blod och en sänkning av pH och bikarbonat sågs under hela exponeringen. Efter en veckas exponering sågs en signifikant minskad kalciumnivå i ben följt av en ökning till normala nivåer efter 3 veckor med en efterföljande kraftigare minskning efter 6 veckor. Det omvända gällde för kalciumnivåerna i plasma. Fosfathalterna i ben och plasma uppvisade samma förändringar som kalcium. Kalciumnivån i njure ökade något efter en vecka och fortsatte därefter att öka (efter 3 veckor var nivån 27% högre i exponerade djur). Inga större förändringar sågs i kontroldjuren (77, 79).

I marsvin dygnetruntexponerade för 1% koldioxid i upp till 6 veckor sågs en ökning i arteriell koldioxidhalt med i genomsnitt 0,5% samt en sänkning av pH jämfört med kontroldjur. Elektronmikroskopiska analyser av lungvävnad påvisade inga förändringar efter 21 dagars exponering. Efter 28 dagar sågs förändringar, framför allt en hypertrofi av alveolära typ II-celler och en ökning av storleken och antalet av osmiofila lamellära kroppar i dessa celler. Kluster av typ II-celler sågs i exponerade djur till skillnad mot i kontroldjur. Motsvarande förändringar sågs även efter sex veckors exponering. I marsvin exponerade i 4 veckor för 1% koldioxid kvarstod förändringarna efter 2 och 4 veckors återhämtningstid (15, 79).

I en uppföljande studie dygnetruntexponerades marsvin för 0,5% koldioxid i upp till 8 veckor (6 djur per undersökningstillfälle, 4 kontroldjur). En ökning i arteriell koldioxidhalt med i genomsnitt ca 0,3% samt en sänkning av pH under exponeringen sågs jämfört med kontroldjur. Efter 8 veckors exponering noterades en signifikant ökning av kalcium i plasma och njure och en icke signifikant minskning i ben. Efter 8 veckors återhämtningstid hade halterna återgått till det normala. Inga ultrastrukturella förändringar i typ II-celler sågs i lungorna (78, 79). Författaren påpekar att marsvinen som användes i studien är känsligare än råttor avseende fysiologiska och histopatologiska effekter och refererar till en opublicerad rapport. I ett abstrakt skriver delvis samma författare att även 0,3% koldioxid orsakar förhöjda kalciumnivåer i njurarna på marsvin efter 13 veckors dygnetruntexponering. Förhöjningen var reversibel (86).

Mutagenicitet Carcinogenicitet

Inga data om mutagena eller carcinogena effekter av koldioxid har påträffats i litteraturen.

Reproduktionseffekter

Testiklar från råttor exponerade för 2,5, 5,0 eller 10,0% koldioxid i 1, 2, 4 eller 8 timmar, undersöktes histologiskt och jämfördes med en kontrollgrupp. Degenerativa förändringar sågs efter 4 timmar vid alla exponeringsnivåer. Konsistenta fynd vid 2,5% exponering var fragment av spermatider och Sertoliceller i sädeskanalernas (tubuli seminiferi contorti) lumen och degenerativa förändringar av tubuli-

epitelet. Inga mogna spermatider sågs i tubuli. Avstötning av tubulära komponenter och otydlig avgränsning mot lumen sågs vid 5% och alla tubuli saknade spermatider i sent utvecklingsstadium av spermatogenesen. Vid 10% var förändringarna mer uttalade. Den histologiska bilden förändrades inte nämnvärt efter 8 timmars exponering. Testiklar undersökta 36 timmar efter exponeringen hade ett normalt histologiskt utseende. Författarna diskuterade möjligheten att koldioxid reglerar frisättningen av spermatozoer från Sertoliceller och att detta kan förklara resultaten (95).

Dräktiga råttor som engångsexponerades för 6% koldioxid i 24 timmar mellan dag 5 och dag 21 av dräktigheten födde ungar med signifikant högre födelsevikt (18,9%), fler honor än hanar och fler ungar med skelettmisbildningar jämfört med kontrollgruppen. Även fler hjärtmisbildningar, som septumdefekter, överridande aorta, partiell transposition av stora kärl, stenoser, m.fl., sågs i den exponerade gruppen. Vilken typ av hjärtmisbildning som uppstod var beroende av vilka dagar av dräktigheten exponeringen skedde (35). Studien är svårbedömd då eventuell maternell toxicitet inte kommenteras.

I kaniner har en ökad grad av missbildningar på skelettet rapporterats efter exponering för 10-13% koldioxid (29). Viktminskning och förändringar i lungan hos kaninfoster efter exponering för 8% koldioxid, 8 tim/dag, dag 21-28 under dräktigheten har också rapporterats (62)

Dos-effekt-/dos-responssamband

Dos-effekt/dos-responssamband vid koldioxidexponering är sammanfattade för människa i tabell 3 och för djur i tabell 4. De humanstudier som redovisas är utförda på friska försökspersoner eller selekterade grupper (ubåtsbesättningar) och man kan förvänta sig att negativa effekter kan uppträda vid lägre nivåer hos personer med måttlig respiratorisk insufficiens eller hjärtsjukdom. I de långtidsstudier som redovisas har dygnetruntexponering använts. Hur detta skall överföras till 8-timmarsexponering är oklart. Vidare bör det påpekas att användning av olika typer av andningsskydd ökar det döda rummet. Detta kan höja koldioxidhalten i inandningsluften och ytterligare höja halten i inandningsluften i en miljö med förhöjda koldioxidhalter.

Vid exponeringar av människa för lätt förhöjda halter koldioxid ($\leq 1,5\%$) ses en kontinuerlig ökning av respiratorisk minutvolym med början just över 0,5%. Vid t.ex. långtidsexponering för 1,5% var ökningen 38% (72, 73) och vid korttidsexponering 10 och 32% vid exponering för 0,8 respektive 1% koldioxid (55, 80), se tabell 3. Ökningen av den endtidala koldioxidhalten (ungefär lika med den arteriella koldioxidhalten) håller sig relativt konstant, omkring 0,2-0,3% i exponeringsintervallet 0,5-2% koldioxid, liksom en liten pH-sänkning i blodet omkring 0,01-0,06 pH-enheter, se tabell 3. Huruvida dessa effekter endast är att betrakta som fysiologiska anpassningar (adaptationer) utan konsekvenser för hälsan är ej klarlagt.

Akuta synrubbningar har rapporterats hos försökspersoner efter ca 1 timmes exponering för 2,5% (90, 102). Reversibel hörselnedsättning sågs vid 3,5-4% koldioxid, men inte vid 2,5%, vid exponering i 5-22 minuter (26).

Vid en exponeringsnivå på 0,7% koldioxid i 3 dygn har ett ökat cerebralt blodflöde rapporterats (88) och vid exponering i 23 dygn försämring av diffusionskapaciteten för kolmonoxid i lungan och minskning av hjärt-minutvolymen (85). Vid något högre exponeringsnivåer (1,2%) har försämring i visuomotorisk förmåga och subjektivt upplevd vakenhet rapporterats vid 5-23 dygns exponering (58) och vid 7 och 23 dygns exponering lägre serumkalciumnivåer och indikationer på minskad nybildning av ben och stimulering av benresorption (18). Dessa effekter uppträder vid långtidsexponering (≥ 3 dygn) dygnet runt men det är inte visat eller oklart om de har konsekvenser för hälsan, påverkar prestationsförmågan eller uppträder vid mer ordinär yrkesmässig exponering 8 timmar per dag, 5 dagar i veckan.

En hypotes som lagts fram är att lätt förhöjda nivåer (0,5-1,5%) koldioxid inverkar på bl.a. kalciumhomeostasen så att incidensen infektioner i övre luftvägarna ökar. Således rapporteras att incidensen infektioner i u-båtsbesättningar i USA under åren 1963-1967 var 80 fall per 1000 individer. Koldioxidhalten var över 1% under 60% av dagarna. Åren 1968-1973 var incidensen 30 fall per 1000 individer, och koldioxidhalten var över 1% mindre än 20% av dagarna (93). Resultat från studier på marsvin har förts fram som stöd för denna hypotes och visat hypertrofi av typ II-celler i marsvinslunga efter exponering för 1% koldioxid (15). Cell- och djurstudier visar att förhöjda koldioxidnivåer kan ge inflammatoriska effekter. Det är ej möjligt att på nuvarande kunskapsnivå avgöra om förhöjda koldioxidnivåer ger upphov till inflammation hos människa.

En relaterad diskussion är att förändringar i kalciumhomeostasen kan öka kalciumhalten i njure och njurstensrisken. Således minskade incidensen njursten i u-båtsbesättningar från 0,007 fall per 1000 man-dagar åren 1963 – 1967 till 0,005 åren 1968 – 1973 (0,005-nivån motsvarar den hos normalbefolkningen) (93). Man har även sett en ökad incidens av fokal kalcifiering i tubuli i njurbarken hos råttor och marsvin som exponerades för 1,5% koldioxid (77) och ökade kalciumnivåer i njuren hos marsvin exponerade för så låga halter som 0,5% koldioxid (78). Specieskillnader och en större känslighet för effekterna av koldioxid rapporterades för marsvin jämfört med råttor.

Marsvin exponerade för 1% koldioxid uppvisade minskade kalciumnivåer i ben. Kraftigaste effekten sågs efter 6 veckor (77, 79). Vid en exponering för 0,5% i upp till 8 veckor sågs en signifikant ökning av kalcium i plasma och njure och en icke signifikant minskning i ben (78, 79). Detta har gett upphov till hypotesen att hög koldioxidhalt kan ge benskörhet. Då KOL-patienter retinerar koldioxid har förhöjd koldioxidhalt nämnts som en av flera tänkbara förklaringar till den benskörhet man ser hos KOL-patienter (14, 16). U-båtspersonal exponerade för 0,8-1,2% koldioxid i 30 dagar får minskad benstyrka, men flera andra faktorer än förhöjd koldioxidhalt kan ha orskat detta (57).

Hos marsvin exponerade för 3% koldioxid sågs histologiskt i lungorna hyalina membraner och atelektas. Vid 1,5% sågs endast atelektas (63).

Hos råttor exponerade för 2,5% koldioxid i 4 timmar sågs degenerativa förändringar i testiklarna (95). Författarna framhåller hypotesen att koldioxid medierar

signaler om frisättning av spermatozoer från Sertoliceller och att detta kan förklara resultaten.

Slutsatser

Data saknas för att bedöma kritisk effekt och effektnivå vid 8-timmars yrkesmässig exponering för koldioxid. Den kritiska effekten vid dygnetruntexponering för koldioxid bedöms vara påverkan på kalcium/ben-omsättningen. Försöksdjur påverkas (kalcium/ben-omsättningen) efter 8 veckors dygnetruntexponering för 0,5% (5000 ppm) koldioxid och försökspersoner efter 7 dygn vid 1,2% (12 000 ppm). Andra effekter på försökspersoner vid dygnetruntexponering för 0,7-1,2% (7000-12 000 ppm) är påverkan på diffusionskapaciteten i lungorna, cerebralt blodflöde, visuomotorik och subjektiv vakenhetsgrad. Huruvida någon av dessa effekter uppträder vid daglig 8-timmarsexponering är oklart. Vid korttidsexponering har effekter på synen rapporterats efter 60 minuters exponering för 2,5% (25 000 ppm).

Exponering för höga lufthalter av koldioxid medför livsfara. Vid exponering för ca 7% (70 000 ppm) och högre, sker en ackumulation av koldioxid som orsakar CNS-depression och förvirring, samt eventuell död.

Användning av skyddsutrustning (andningsskydd, svetshjälm, integralhjälm) kan medföra ökad exponering pga. återinandning av utandad koldioxid. Detta kan ytterligare öka exponeringen i miljöer som redan har förhöjda koldioxidhalter.

Tabell 3. Dos-effekt-/dos-respons samband hos människa vid koldioxidexponering.

CO ₂ -halt (%)	Exponerings-tid	Antal exponerade	Effekt	Ref.
0,5	oklar tid ¹	-	Obetydlig ökning av respiratorisk minutvolym, ökning av alveolär koldioxidhalt med 0,26%.	Davis 1976 ²
0,7	3 dygn	4	Ökat (35%) cerebralt blodflöde och ökat cerebralt blodflöde inducerat av synintryck.	88
0,7	23 dygn	4	Försämring av diffusionskapaciteten för kolmonoxid och minskning av hjärt-minutvolymen.	85
0,7	23 dygn	4	Ökning (0,6-1,0%) av endtidal koldioxidhalt under hela exponeringen.	21
0,7-1,0 ³	50-60 dygn	-	Ökning av respiratorisk minutvolym med 40-60% och döda rummet med 60%. Cykliska förändringar i blod-pH, bikarbonat och kalciumhalter plasma.	75
0,8	30 min	5	Ökning av respiratorisk minutvolym med 10%, ökning av alveolär koldioxidhalt med 0,17%.	55
1,0	oklar tid ¹	-	Ökning av respiratorisk minutvolymen med 10%, ökning av alveolär koldioxidhalt med 0,33%.	Guillerm <i>et al.</i> ²
1,0	3 min	16	Ökning av respiratorisk minutvolym med 32%.	80
1,1	30 minuter	10	Ökning av respiratorisk minutvolym med 18%, ökning av alveolär koldioxidhalt med 0,2%.	55
1,2	5-23 dygn	4	Försämring i visuomotorisk förmåga och subjektivt upplevd vakenhet.	58
1,2	7 och 23 dygn	4	Lägre serumkalciumnivåer. Indikationer på minskad nybildning av ben och stimulering av benresorption.	18
1,2	23 dygn	4	Huvudvärk rapporterades i början på exponeringen.	88
1,2	23 dygn	4	Ökad (22%) respiratorisk minutvolym efter 5 dygns exponering. Ökning (0,6-0,9%) av endtidal koldioxidhalt under hela exponeringen.	21
1,5	42 dygn	21	Ökning av respiratorisk minutvolymen med 38%, ökning av alveolär koldioxidhalt med 0,33%. Sänkt pH (Δ pH~0,06) under första hälften av exponeringen.	72, 73, 74
2,0	2 timmar	6	Ökning av respiratorisk minutvolymen med 60%. Efter 24 timmar minskning av arteriellt pH (Δ pH = 0,01).	30
2,0	30 dygn	6	Ökning av respiratorisk minutvolymen med 42%, ökning av alveolär och arteriell koldioxidhalt med 0,33%. Ökat syreupptag med 10% pga. ökat andningsarbete. Sänkt pH (Δ pH~0,01) i början på exponeringen.	30
2,5	15-20 min	12	Ingen effekt på cerebralt blodflöde. Den arteriella koldioxidhalten ökade med 0,59%.	66
2,5	5-22 min	6	Ingen hörselnedsättning.	26
2,5	ca 60 min	3	Synrubbnings (minskad stereoskopisk känslighet (avståndsbedömning)).	90

Tabell 3. Fortsättning.

CO ₂ -halt (%)	Exponerings-tid	Antal exponerade	Effekt	Ref.
2,5	ca 60 min	3	Synrubbing (perception av koherent rörelse).	102
3,5	15-20 min	11	10% ökning av cerebralt blodflöde. Inom 10-15 minuter ökad respiratorisk minutvolym med lätt andnöd.	66
3,5-4	5-22 min	6	Hörselnedsättning.	26
3,6	-	15	Huvudvärk och magsmärtor, 1% ökning av alveolär koldioxidhalt.	Guillerm <i>et al.</i> ²
4	45 min	7	pH minskade med -0,034 pH-enheter i vila och med -0,102 i arbete (2/3 av maximal syreupptagningsförmåga), jämfört med kontrollen. Huvudvärk hos 6 av 7 försökspersoner vid arbetsbelastning.	59
5	15 min	14	Utlöste panikattack hos 8 av 14 patienter med paniksyndrom, men hos ingen av 8 friska kontrollpersoner.	101
5	15 min	16	Ökning av respiratorisk minutvolym med 308%, Ökat systoliskt och diastoliskt blodtryck och ökad hjärtfrekvens (större än 10% skillnad från kontrollvärden). Huvudvärk, i vissa fall intensiv, som försvann inom 20 minuter efter exponeringen.	80
5	15-30 min	6	59% ökning av cerebralt blodflöde.	45
6	3 min	-	Synförsämring i ett kontrastkänslighetstest.	27
ca 6	30 min	8	Ökad andningsfrekvensen (62%), hjärtfrekvens, systoliskt och diastoliskt blodtryck, och ökad spridning av QT-tiden på EKG.	47
6,5	5 och 15 min	10	Ökad tid att lösa logiska problem.	71
7	15-30 min	2	130% ökning av cerebralt blodflöde.	45
7,6	2,5-8,5 min	42	Minutvolymen ökade till 52 l/min (variationsvidd 24-102). Huvudvärk (55% av försökspersonerna), yrsel (33%), andnöd (31%). 1 person blev medvetslös.	17
10,4	2,5-6,0 min	31	Minutvolymen ökade till 76 l/min (variationsvidd 40-130). 29 personer klarade inte 5 minuters exponering pga. andnöd, huvudvärk, yrsel, svimningskänsla och svimning. 3 personer blev medvetslösa.	17
7-14	10-20 min	12	Huvudvärk, syn och hörselhallucinationer, andnöd, svettningar, yrsel, kramper, illamående och kräkningar. Kvävningsskänslor och dödsångest. Vid exponering >10,4% förlorade de flesta medvetandet.	83
20-30	<1 min	-	Förlorad förmåga till kontrollerade handlingar, förlorat medvetande, konvulsioner, koma.	51

- = uppgift saknas; dygn = exponering dygnet runt; min = minuter

¹ Troligen långtids-dygnetrutexponering. "Kronisk hyperkapni" anges i artikeln (30).

² Publicerade data citerade i ref. (30).

³ Flera studier i ubåtar på uppdrag.

Tabell 4. Dos-effekt-/dos-respons samband vid koldioxidexponering på djur.

CO ₂ -halt (%)	Exponeringstid	Antal djur	Art	Effekt	Ref.
0,5	8 veckor*	6/undersöknings-tillfälle, 4 kontrolldjur	marsvin	Ökning av arteriell koldioxidhalt med i genomsnitt ca 0,3% och något sänkt pH. Ökning av kalcium i plasma och njure och en icke signifikant minskning i ben. Inga ultrastrukturella förändringar i typ II-celler sågs i lungorna.	78, 79
1	6 veckor*	6/undersöknings-tillfälle, 3-4 kontrolldjur	marsvin	Hypertrofi av alveolära typ II-celler, ökning av storleken och antalet av osmiofila lamellära kroppar och kluster av typ II-celler.	15, 79
1	6 veckor*	6/undersöknings-tillfälle, 3-4 kontrolldjur	marsvin	Minskade kalciumnivåer i ben.	77, 79
1,5	6 veckor*	6/undersöknings-tillfälle, 5 kontrolldjur	marsvin	Ökande incidens (till 66% av djuren) med exponeringstiden av fokal kalcifiering i njurarna.	77, 79
1,5	13 veckor*	5-6/undersöknings-tillfälle, 5 kontrolldjur	råttor	Ökande incidens (till 100% av djuren) med exponeringstiden av fokal kalcifiering i njurarna.	77, 79
1,5	6 månader*	2-6/undersöknings-tillfälle, 4 kontrolldjur	marsvin	Atelektas i lungorna, 1 av 2 djur dag 23, 2 av 6 djur dag 42, 3 av 4 djur vid 6 månader. Ingen atelektas sågs i kontrolldjur.	62
3	6 veckor*	8, 7 kontroll-djur	marsvin	Hyalina membraner respektive atelektas i lungorna hos 25% av exponerade djur.	
2,5	4 timmar	-	råttor	Degenerativa förändringar i testiklarna.	95
3	5 timmar/dag, i 2 eller 4 veckor	-	möss	Effekter på luktorganet, både beteendemässiga (10 exponerade och 10 kontrolldjur) och histologiska/immunohistologiska (2 exponerade djur/undersökningstillfälle).	8
10	1 timme	-	möss	Ökning av proinflammatoriska cytokiner i lungceller ex vivo.	1

- = uppgift saknas

*Dygnstruntp exponering.

Potentiella intressekonflikter

Inga potentiella intressekonflikter uppgivna.

Referenser

1. Abolhassani M, Guais A, Chaumet-Riffaud P, Sasco AJ, Schwartz L. Carbon dioxide inhalation causes pulmonary inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;296:L657-L665.
2. ACGIH. Carbon dioxide. *Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices*. 7th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001: 2 pp.
3. Arbetsmiljöverket. Arbetsplatsens utformning. *Arbetsmiljöverkets författningssamling AFS 2009:2*. Arbetsmiljöverket, Solna.
4. Bansal S, Harber P, Yun D, Liu D, Liu Y, Wu S, Ng D, Santiago S. Respirator physiological effects under simulated work conditions. *J Occup Environ Hyg* 2009;6:221-227.
5. Baxter PJ, Baubron J-C, Coutinho R. Health hazards and disaster potential of ground gas emissions at Furnas volcano, São Miguel, Azores. *J Volcanology and Geothermal Research* 1999;92:95-106.
6. Brühwiler PA, Stämpfli R, Huber R, Camenzind M. CO₂ and O₂ concentrations in integral motorcycle helmets. *Appl Ergon* 2005;36:625-633.
7. Brunner G. Supercritical fluids: technology and application to food processing. *J Food Engin* 2005;67:21-33.
8. Buron G, Hacquemand R, Pourié G, Brand G. Carbon dioxide effects on olfactory functioning: Behavioral, histological and immunohistochemical measurements. *Toxicol Lett* 2009;188:251-257.
9. Caretti D, Coyne KM. Unmanned assessment of respirator carbon dioxide levels: comparison of methods of measurement. *J Occup Environ Hyg* 2008;5:305-312.
10. Curley G, Contreras M, Nichol AD, Higgins BD, Laffey JG. Hypercapnia and acidosis in sepsis: a double-edged sword? *Anesthesiology* 2010;112:462-472.
11. Dalgaard JB, Dencker G, Fallentin B, Hansen P, Kaempe B, Steensberger J, Wilhardt P. Fatal poisoning and other health hazards connected with industrial fishing. *Br J Ind Med* 1972;29:307-316.
12. Davies DM, Morries JEW. Carbon dioxide and vitamin D effects on calcium metabolism in nuclear submariners: a review. *Undersea Biomed Res* 1979;6 Suppl:S71-S80.
13. Davies DM. Calcium metabolism in healthy men deprived of sunlight. *Ann NY Acad Sci* 1985;453:21-27.
14. de Vries F, van Staa TP, Bracke MSGM, Cooper C, Leufkens HGM, Lammers JWJ. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur Respir J* 2005;25:879-884.
15. Douglas WHJ, Schaefer KE, Messier AA, Pasquale SM. Proliferation of pneumocyte II cells in prolonged exposure to 1 % CO₂. *Undersea Biomed Res* 1979;6 Suppl:S135-S142.
16. Dimai HP, Domej W, Leb G, Lau KHW. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *J Bone Miner Res* 2001;16:2132-2141.
17. Dripps RD, Comroe JH. The respiratory and circulatory response of normal man to inhalation of 7.6 and 10.4 percent CO₂ with a comparison of the maximal ventilation produced by severe muscular exercise, inhalation of carbon dioxide and maximal voluntary hyperventilation. *Am J Physiol* 1947;149:43-51.

18. Drummer C, Friedel V, Börger A, Störmer I, Wolter S, Zittermann A, Wolfram G, Heer M. Joint NASA-ESA-DARA study. Part one: effects of elevated carbon dioxide environment on calcium metabolism in humans. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:291-298.
19. Dunford JV, Lucas J, Vent N, Clark RF, Cantrell FL. Asphyxiation due to dry ice in a walk-in freezer. *J Emerg Med* 2009;36:353-356.
20. Durand M, Scott BJ. Geothermal ground gas emissions and indoor air pollution in Rotorua, New Zealand. *Sci Total Environ* 2005;345:69-80.
21. Elliott AR, Prisk GK, Schöllmann C, Hoffmann U. Joint NASA-ESA-DARA study. Part two: hypercapnic ventilatory response in humans before, during, and after 23 days of low level CO₂ exposure. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:391-396.
22. EPA. *Carbon dioxide as a fire suppressant: Examining the Risks*. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Air and Radiation, Stratospheric Protection Division, 2000.
23. Fogarty J, McCally M. Health and safety risks of carbon capture and storage. *JAMA* 2010;303:67-68.
24. Frey MA, Sulzman FM, Oser H, Ruvters G. Joint NASA-ESA-DARA study. Part one: the effects of moderately elevated ambient carbon dioxide levels on human physiology and performance: a joint NASA-ESA-DARA study - overview. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:282-284.
25. Ganong WF. *Review of medical physiology*. 22nd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2005:647-697.
26. Gellhorn E, Spiesman I. The influence of hyperpnea and of variations of O₂- and CO₂-tension in the inspired air upon hearing. *Am J Physiol* 1934;112:519-528.
27. Gellhorn E. The effect of O₂-lack, variations in the carbon dioxide-content of the inspired air, and hyperpnea on visual intensity discrimination. *Am J Physiol* 1936;115:679-684.
28. Gill JR, Ely SF, Hua Z. Environmental gas displacement. Three accidental deaths in the workplace. *Am J Forensic Med Pathol* 2002;23:26-30.
29. Grote W. Disorders of embryonic development induced by increased CO₂ and O₂ partial pressure and reduced atmospheric pressure. *Z Morphol Anthropol* 1965;56:165-194.
30. Guillemin R, Radziszewski E. Effects on man of 30-day exposure to a PICO₂ of 14 torr (2 %): application to exposure limits. *Undersea Biomed Res* 1979;6 Suppl:S91-S114.
31. Gundel A, Parisi RA, Strobel R, Weihrauch MR. Joint NASA-ESA-DARA study. Part three: characterization of sleep under ambient CO₂-levels of 0.7% and 1.2%. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:491-495.
32. Gundel A, Drescher J, Weihrauch MR. Joint NASA-ESA-DARA study. Part three: cardiorespiratory response to elevated CO₂ levels during sleep. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:496-500.
33. Harber P, Shimozaaki S, Barrett T, Fine G. Determinants of pattern of breathing during respirator use. *Am J Ind Med* 1988;13:253-262.
34. Harber P, Brown CL, Beck JG. Respirator physiology research: answers in search of the question. *J Occup Med* 1991;33:38-44.
35. Haring O. Cardiac malformations in rats induced by exposure of the mother to carbon dioxide during pregnancy. *Circ Res* 1960;8:1218-1227.
36. Henderson R. Carbon dioxide measures up as a real hazard. *Occup Health Saf* 2006;75:64,68-69.
37. Hoffmann U, Schöllmann C, Wackerhage H, Leyk D, Wenzel J. Joint NASA-ESA-DARA study. Part two: effects of chronically increased ambient CO₂ concentrations on aerobic capacity. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:397-402.
38. Holmgren K, Sternhufvud C. CO₂-emission reduction costs for petroleum refineries in Sweden. *J Clean Prod* 2008;16:385-394.

39. Ikeda N, Takahashi H, Umetsu K, Suzuki T. The course of respiration and circulation in death by carbon dioxide poisoning. *Forensic Sc Internat* 1989;41:93-99.
40. Jacobs DE, Smith MS. Exposure to carbon dioxide in the poultry processing industry. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988;49:624-629.
41. Jones NL, Levine GB, Robertson DG, Epstein SW. The effect of added dead space on the pulmonary response to exercise. *Respiration* 1971;28:389-398.
42. Jones JG. The physiological cost of wearing a disposable respirator. *Am Ind Hyg Assoc J* 1991;52:219-225.
43. Kanaan A, Douglas RM, Alper SL, Boron WF, Haddad GG. Effect of chronic elevated carbon dioxide on the expression of acid-base transporters in the neonatal and adult mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R1294-R1302.
44. Keeling RF, Piper SC, Bollenbacher AF, Walker JS. *Atmospheric carbon dioxide record from Mauna Loa 1958 – 2008*. Carbon Dioxide Research Group, Scripps Institution of Oceanography, University of California, La Jolla, California, U.S.A. Tillgänglig via: <http://cdiac.ornl.gov/trends/co2/sio-mlo.html> (2010-03-16).
45. Kety SS, Schmidt CG. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 1948;27:484-492.
46. Khoo HH, Tan RBH. Life cycle investigation of CO₂ recovery and sequestration. *Environ Sci Technol* 2006;40:4016-4024.
47. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Effects of hypercapnia on hemodynamic, inotropic, lusitropic, and electrophysiologic indices in humans. *Chest* 1996;109:1215-1221.
48. Kjensli A, Mowinckel P, Ryg MS, Falch JA. Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Bone* 2007;40:493-497.
49. Kreiss K, Rao CD, Harrison JM, Kaydos-Daniels SC. Brief report: investigation of a home with extremely elevated carbon dioxide levels -- West Virginia, December 2003. *MMWR Weekly (html version)* 2004;53:1181-1182.
50. Kuang X, Shankari TJ, Bi XT, Lim CJ, Sokhansanj S, Melin S. Rate and peak concentrations of off-gas emissions in stored wood pellets – Sensitivities to temperature, relative humidity, and headspace volume. *Ann Occup Hyg* 2009;53:789-796.
51. Lambertsen CJ. Therapeutic gases: oxygen, carbon dioxide and helium. In: DiPalma JR, ed. *Drill's pharmacology in medicine*. New York: McGraw-Hill Book Co., 1971:1145-1179.
52. Lambertsen CJ. Transport of oxygen and carbon dioxide by the blood. In: Mountcastle VB, ed. *Medical Physiology Vol. 2*. 13th ed. Saint Louis: The C.V. Mosby Company, 1974:1399-1421.
53. Lambertsen CJ. Effects of excessive pressures of oxygen, nitrogen, helium, carbon dioxide and carbon monoxide: implications in aerospace, undersea and industrial environments. In: Mountcastle VB, ed. *Medical Physiology Vol. 2*. 13th ed. Saint Louis: The C.V. Mosby Company, 1974:1563-1597.
54. Langford NJ. Carbon dioxide poisoning. *Toxicol Rev* 2005;24:229-235.
55. Loeppky JA. The effects of low levels of CO₂ on ventilation during rest and exercise. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:368-373.
56. Louhevaara VA. Physiological effects associated with the use of respiratory protective devices. A review. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:275-281.
57. Luria T, Matsliah Y, Adir Y, Josephy N, Moran DS, Evans RK, Abramovich A, Eliakim A, Nemet D. Effects of a prolonged submersion on bone strength and metabolism in young healthy submariners. *Calcif Tissue Int* 2010;86:8-13.
58. Manzey D, Lorenz B. Joint NASA-ESA-DARA study. Part three: effects of chronically elevated CO₂ on mental performance during 26 days of confinement. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:506-514.
59. Menn SJ, Sinclair RD, Welch BE. Effect of inspired P_{CO2} up to 30 mm Hg on response of normal man to exercise. *J Appl Physiol* 1970;28:663-6671.

60. Messier AA, Heyder E, Braithwaite WR, McCluggage C, Peck A, Schaefer KE. Calcium, magnesium, and phosphorus metabolism, and parathyroid-calcitonin function during prolonged exposure to elevated CO₂ concentrations on submarines. *Undersea Biomed Res* 1979;6 Suppl:S57-S70.
61. Morgan WP. Psychological problems associated with the wearing of industrial respirators: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1983;44:671-676.
62. Nagai A, Thurlbeck WM, Deboeck C, Ioffe S, Chernick V. The effect of maternal CO₂ breathing on lung development of fetuses in the rabbit. Morphologic and morphometric studies. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:130-136.
63. Niemoeller H, Schaefer KE. Development of hyaline membranes and atelectases in experimental chronic respiratory acidosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;110:804-808.
64. NIOSH. *Criteria for a recommended standard*. Occupational exposure to carbon dioxide. National Institute for Occupational Safety and Health, HEW Publication No. (NIOSH) 76-194, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1976.
65. NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). *NIOSH respirator decision logic*. DHHS/NIOSH Pub. No. 87-108. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1987:1-55.
66. Patterson JL, Heyman A, Battey LL, Ferguson RW. Threshold of response of the cerebral vessels of man to increase in blood carbon dioxide. *J Clin Invest* 1955;34:1857-1864.
67. Rhoades RA. Gas transfer and transport. In: Rhoades RA, Tanner GA, eds. *Medical Physiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2003:350-362.
68. Roberge RJ, Coca A, Williams WJ, Powell JB, Palmiero AJ. Physiological impact of the N95 filtering facepiece respirator on healthcare workers. *Respir Care* 2010;55:569-577.
69. Saatci E, Miller DM, Stell IM, Lee KC, Moxham J. Dynamic dead space in face masks used with noninvasive ventilators: a lung model study. *Eur Respir J* 2004;23:129-135.
70. Samel A, Vejvoda M, Wittiber K, Wenzel J. Joint NASA-ESA-DARA study. Part three: circadian rhythms and activity-rest cycle under different CO₂ concentrations. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:501-505.
71. Sayers JA, Smith REA, Holland RL, Keatinge WR. Effects of carbon dioxide on mental performance. *J Appl Physiol* 1987;63:25-30.
72. Schaefer KE, Hastings BJ, Carey CR, Nichols G. Respiratory acclimatization to carbon dioxide. *J Appl Physiol* 1963;18:1071-1078.
73. Schaefer KE, Nichols G, Carey CR. Calcium phosphorus metabolism in man during acclimatization to carbon dioxide. *J Appl Physiol* 1963;18:1079-1084.
74. Schaefer KE, Nichols G, Carey CR. Acid-base balance and blood and urine electrolytes of man during acclimatization to CO₂. *J Appl Physiol* 1964;19:48-58.
75. Schaefer KE. Physiological stresses related to hypercapnia during patrols on submarines. *Undersea Biomed Res* 1979;6 Suppl:S15-S47.
76. Schaefer KE, Carey CR, Dougherty Jr JH, Morgan CM, Messier AA. Effect of intermittent exposure to 3 % CO₂ on respiration, acid-base balance, and calcium-phosphorus metabolism. *Undersea Biomed Res* 1979;6 Suppl:S115-S134.
77. Schaefer KE, Pasquale SM, Messier AA, Niemoeller H. CO₂-induced kidney calcification. *Undersea Biomed Res* 1979;6 Suppl:S143-S153.
78. Schaefer KE, Douglas WHJ, Messier AA, Shea ML, Gohman PA. Effect of prolonged exposure to 0,5 % CO₂ on kidney calcification and ultrastructure of lungs. *Undersea Biomed Res* 1979;6 Suppl:S155-S161.
79. Schaefer KE. Effects of increased ambient CO₂ levels on human and animal health. *Experientia* 1982;38:1163-1168.
80. Schneider EC, Truesdale E. The effects on the circulation and respiration of an increase in the carbon dioxide content of the blood in man. *Am J Physiol* 1922;63:155-175.

81. Schulte JH. Sealed environments in relation to health and disease. *Arch Environ Health* 1964;8:438-452.
82. Schwartz L, Guais A, Chaumet-Riffaud P, Grévilot G, Sascio AJ, Molina TJ, Abolhassani M. Carbon dioxide is largely responsible for the acute inflammatory effects of tobacco smoke. *Inhal Toxicol* 2010;22:543-551.
83. Sechzer PH, Egbert LD, Linde HW, Cooper DY, Dripps RD, Price HL. Effect of CO₂ inhalation on arterial pressure, ECG and plasma catecholamines and 17-OH corticosteroids in normal man. *J Appl Physiol* 1960;15:454-458.
84. Seppänen OA, Fisk WJ, Mendell MJ. Association of ventilation rates and CO₂ concentrations with health and other responses in commercial and institutional buildings. *Indoor Air* 1999;9:226-252.
85. Sexton J, Mueller K, Elliott A, Gerzer D, Strohl KP. Joint NASA-ESA-DARA study. Part two: low level CO₂ effects on pulmonary function in humans. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:387-390.
86. Shea ML, Messier AA, Bondi KR. Effect of prolonged exposure to low levels of CO₂ concentration on kidney calcium and lung ultra structure. *Fedn Proc* 1981;40:675. (abstrakt)
87. Sinclair RD, Clark JM, Welch BE. Comparison of physiological responses of normal man to exercise in air and in acute hypercapnia. In: Lambertsen CJ, ed. *Underwater physiology*. New York: Academic Press, 1971:409-417.
88. Sliwka U, Krasney JA, Simon SG, Schmidt P, Noth J. Joint NASA-ESA-DARA study. Part one: effects of sustained low-level elevations of carbon dioxide on cerebral blood flow and autoregulation of the intracerebral arteries in humans. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:299-306.
89. Šmejkal V, Vávra J, Bartáková L, Kryl L, Paleček F. The pattern of breathing and the ventilatory response to breathing through a tube and to physical exercise in sport divers. *Eur J Appl Physiol* 1989;59:55-58.
90. Sun M, Sun C, Yang Y. Effect of low-concentration CO₂ on stereo-acuity and energy expenditure. *Aviat Space Environ Med* 1996;67:34-39.
91. Svedberg U, Samuelsson J, Melin S. Hazardous off-gassing of carbon monoxide and oxygen depletion during ocean transportation of wood pellets. *Ann Occup Hyg* 2008;52:259-266.
92. Svedberg U, Petrini C, Johanson G. Oxygen depletion and formation of toxic gases following sea transportation of logs and wood chips. *Ann Occup Hyg* 2009;53:779-787.
93. Tansey WA, Wilson JM, Schaefer KE. Analysis of health data from 10 years of Polaris submarine patrols. *Undersea Biomed Res* 1979;6 Suppl:S217-S246.
94. Toklu AS, Kayserilioğlu A, Unal M, Ozer S, Aktaş S. Ventilatory and metabolic response to rebreathing the expired air in the snorkel. *Int J Sports Med* 2003;24:162-165.
95. VanDemark NL, Schanbacher BD, Gomes WR. Alterations in testes of rats exposed to elevated atmospheric carbon dioxide. *J Reprod Fertil* 1972;28:457-459.
96. Wang N, Gates KL, Trejo H, Favoreto S, Schleimer RP, Sznajder JI, Beitel GJ, Sporn PHS. Elevated CO₂ selectively inhibits interleukin-6 and tumor necrosis factor expression and decreases phagocytosis in the macrophage. *FASEB J* 2010;24:2178-2190.
97. Wenzel J, Luks N, Plath G, Wilke D, Gerzer R. Joint NASA-ESA-DARA study. Part one: the influence of CO₂ in a space-like environment: study design. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:285-290.
98. White T, Schutz A, Lundgren KM. Effects of a welding helmet and dust respirators on respiration at rest and during exercise. *Scand J Work Environ Health* 1975;1:249-253.
99. Williams HI. Carbon dioxide poisoning – report of eight cases with two deaths. *Br Med J* 1958;2:1012-1014.
100. Woodrow P. Essential principles: blood gas analysis. *Nurs Crit Care* 2010;15:152-156.

101. Woods SW, Charney DS, Goodman WK, Heninger GR. Carbon dioxide-induced anxiety: behavioural, physiologic, and biochemical effects of carbon dioxide in patients with panic disorders and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:43-52.
102. Yang Y, Changanian S, Sun M. The effect of moderately increased CO₂ concentration on perception of coherent motion. *Aviat Space Environ Med* 1997;68:187-191.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

n-Butylakrylat

2011-09-28

Detta underlag uppdaterar ett tidigare vetenskapligt underlag om n-butylakrylat som publicerades i Arbete och Hälsa 1985 (31). Datasökning gjordes i PubMed och Toxline i september 2011.

Kemisk-fysikaliska data, Användning

CAS nr	141-32-2
Synonymer	butyl 2-propenoat, n-butylpropenoat, akrylsyra n-butylester
Summaformel	$C_7H_{12}O_2$
Strukturformel	$CH_2=CH-COO-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$
Molekylvikt	128,17
Densitet	0,8986 (25 °C)
Smältpunkt	-64 °C
Kokpunkt	145-148 °C
Ångtryck	0,53 kPa (20 °C), 0,57 kPa (20 °C)
Mättnadskoncentration	5232 ppm
Log $K_{oktanol/vatten}$	2,38 (25 °C)
Omvandlingsfaktorer	1 mg/m ³ =0,19 ppm; 1 ppm=5,32 mg/m ³ (20 °C)
Övriga data	Polymeriserar lätt under inverkan av värme, ljus och katalysatorer.

n-Butylakrylat är en färglös, brännbar mycket reaktiv vätska (3). Ämnet är mycket lite lösligt i vatten (0,14% vid 20 °C), men lösligt i etanol, eter och aceton (21). Lukten uppges vara fruktig och stickande. Luktröskeln har angivits till 0,035 ppm (2).

Ämnet används som utgångsämne vid tillverkning av polymerer och hartser och kan ingå i copolymerer t.ex. med akrylsyra, akrylater, styren, butadien och omättade polyestrar. Emulsionspolymerer, bildade genom polymerisation av n-butylakrylat med vatten, är en vanlig användningsform. Emulsionspolymerer innehållande n-butylakrylat kan ingå i färg och bindemedel (t.ex. för fogar) eller användas för ytbeläggning av bl.a. papper, på textil och läder (bl.a. läderfinish) och i polish (1, 3, 20, 21). År 2007 importerades 18 500 ton n-butylakrylat som råvara. Ämnet ingick

detta år i 916 produkter, varav 241 var konsumenttillgängliga (Kemikalieinspektionen, produktregistret, 2007 <http://www.kemi.se/sv/Innehall/Databaser/>).

Åtskilliga exponeringsdata för n-butylakrylat indikerar 8-timmarsmedelvärden <2 ppm vid yrkesmässig exponering, men korta toppexponeringar >2 ppm (ibland >10 ppm) har rapporterats (40). I en studie över 196 amerikanska monomerproduktionsarbetare (1993-1995) var de geometriska medelvärdena för laboratorietekniker och produktionsoperatörer <0,4 ppm. Amerikanska data över 354 polymerproduktionsarbetare (1993-1995) visade geometriska medelvärden för n-butylakrylat (olika personalgrupper/aktiviteter) <1,12 ppm. Data insamlade 2002 från europeiska producenter angav lufthalter (tidsvägda medelvärden, 8 timmar) av n-butylakrylat $\leq 1,6$ ppm vid produktion (77 prover), $\leq 0,8$ ppm vid laboratorier (49 prover), $\leq 2,25$ ppm vid valsning ("drumming") (2 prover), $\leq 0,24$ vid underhåll/rengöring (5 prover) och $\leq 1,26$ ppm vid tillverknings-/beredningsprocesser (245 prover) (40).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Upptaget av n-butylakrylat via mag-tarmkanalen är snabbt och fullständigt (38, 39). Inga exponeringsdata över hudupptag har påträffats. Enligt teoretiska beräkningar av Fiserova-Bergerova *et al.* kan hudupptaget av n-butylakrylat vara betydande (12). Beräkningarna har dock ifrågasatts och bedömts innebära en kraftig överskattning av hudupptaget (5). Hudupptaget för en mättad vattenlösning (1,4 mg/ml) kan vid användning av NIOSHs kalkylator (<http://www.cdc.gov/niosh/topics/skin/skinPermCalc.html>, 2011-06-16) beräknas till $1,6-3,3 \times 10^{-2}$ mg/cm² per timme (olika beräkningsmodeller). Om ECETOC-kriterier för hudmärkning tillämpas, dvs. exponering av 2000 cm² hud (motsvarar händerna och underarmarna) under 1 timme, blir den absorberade dosen via hud 32-66 mg, vilket motsvarar 13-26% av absorberad dos vid inhalation vid nuvarande svenska nivågränsvärdet 50 mg/m³ (om man antar inhalation av 10 m³ luft under 8 timmar och 50% upptag).

Studier på råttor har visat att n-butylakrylat metaboliseras och utsöndras snabbt, främst som koldioxid i utandningsluft. Den huvudsakliga metabolismvägen innefattar hydrolys till akrylsyra och butanol genom inverkan av karboxylesteraser. Akrylsyra uppgår i den normala metabolismen och sönderdelas via hydroxipropionat och malonylsemlialdehyd till acetyl-CoA, som oxideras till koldioxid i citronsyrcykeln. I mindre utsträckning kan n-butylakrylat konjugeras med endogent glutation och utsöndras som merkaptursyror i urinen (15, 30, 38, 39). Metabolism av n-butylakrylat via epoxidbildning har ej påvisats och har bedömts som osannolik (15, 30).

Distribution och utsöndring av ¹⁴C studerades på råttor efter administration av radioaktivt märkt n-butylakrylat (peroral administration 4-400 mg/kg kroppsvikt) (38, 39). Radioaktiviteten sjönk i de flesta undersökta organ inom 24 timmar. Vid mätning efter peroral administration (24 timmar) fanns ca 2-3% av radioaktiviteten i lever, 5-6% i muskler och 2-9% i fett. Efter 48 timmar hade radioaktiviteten sjunkit ytterligare, i levern till ca 1% från ca 6% efter 0,5 timmar. I epididymalt fett (bistestikeln) och i ischiasnerven uppmättes dock något ökad och i röda blodkroppar

i stort sett oförändrad ^{14}C -aktivitet efter 48 timmar, jämfört med efter 0,5 timmar. Uppmätt radioaktivitet i alla tre lokalisationerna var dock låg. Vid injektion i bukhåla var uppmätt ^{14}C -aktivitet i röda blodkroppar, epididymalt fett och ischiasnerv också låg och ungefär lika stor efter 0,5 och 48 timmar (38, 39).

Vid peroral administration (4-400 mg/kg kroppsvikt) utsöndrades omkring 65-85% av radioaktiviteten i utandningsluft inom 24 timmar som $^{14}\text{CO}_2$, ca hälften av detta inom 4-6 timmar (38, 39). Omkring 10-15% av radioaktiviteten utsöndrades i urin och ca 1-2% i faeces under 24 timmar. I urinen identifierades metaboliterna N-acetyl-S-(2-karboxietyl)cystein och N-acetyl-S-(2-karboxietyl)cystein-S-oxid (38). Vid injektion i bukhålan på råttor har även andra urinmetaboliter identifierats, bl.a. 3-hydroxipropionat, citronsyra och isocitronsyra (30).

I en inhalationsstudie exponerades råttor för 190, 380, 760 och 1520 ppm (1000, 2000, 4000 och 8000 mg/m³) n-butylakrylat under 6 timmar. Dosrelaterad ökning av tioetrar i urinen observerades och totalt utsöndrades omkring 2,5% av dosen som tioetrar inom 24 timmar (1000-4000 mg/m³; 50% lungretention och ventilationsvolym 0,6 l/kg/minut antogs). Signifikant minskning av sulfhydrylinnehåll i icke-proteininnehållande fraktioner från blod, lever, lungor och hjärna påvisades vid lufthalter ≥ 2000 mg/m³ (380 ppm) vid mätning efter 6 timmars inhalation. När kemisk reaktivitet av n-butylakrylat med glutation undersöktes *in vitro* i studien visades att n-butylakrylat gav en snabb glutationsänkning. Resultaten i studien antyder att glutationuttömning kan bidra till den toxiska effekten vid högdos-exponering (49).

Flera *in vitro* studier har visat att n-butylakrylat försvinner snabbt från vävnader och blod. Snabb hydrolys av butylakrylat genom inverkan av karboxylesteras från nässlemhinna från mus rapporterades i en studie (höga butylakrylatkoncentrationer, >5 mM, gav förlust av enzymaktivitet) (42). Snabb hydrolys till akrylsyra indikerades vidare när n-butylakrylat tillsattes leverhomogenat från råttor (33). Endast begränsad omvandling av n-butylakrylat till akrylsyra noterades dock i råttblod och bindning till röda blodkroppar (reaktion med sulfhydrylgrupper) bedömdes som sannolik (33).

Toxiska effekter

Humandata

n-Butylakrylat har rapporterats som hudirriterande vid lapptestning. Kanerva *et al.* (24) rapporterade t.ex. hudirritation hos 11 av 46 patienter vid lapptestning med 0,5% eller 1% n-butylakrylat i vaselin. Vidare har kontaktallergi för n-butylakrylat (butylakrylat) påvisats i lapptest hos ett 50-tal personer, främst personer med yrkesmässig exponering för akrylater, bl.a. tandvårdspersonal, men även hos personer med allergiskt kontakteksem sensibiliserade genom användning av akrylnaglar och glasögon. Vanligen användes 0,1-0,5% i vaselin för testning. I enstaka fall skedde sensibiliseringen i samband med testningen (4, 10, 16, 17, 19, 24, 25, 27, 28, 29, 45). Kanerva *et al.* (24) rapporterade att 5 av 46 patienter hade positivt resultat (1982-1986) tydande på sensibilisering vid lapptestning med 0,5% eller 1% n-

butylakrylat i vaselin. I senare studier rapporterade författarna att sammanlagt 12 av 242 testade patienter (1985-1995) med tidigare exponering för (met)akrylatföreningar uppvisade positiv reaktion för butylakrylat vid lapptestning (0,1-0,5%) (25, 27). I en brittisk studie uppgavs att 9 av 244 patienter som hade haft yrkesmässig eller annan akrylatexponering (t.ex. naglar) var positiva vid lapptestning med 0,5% butylakrylat (45). Korsreaktioner med t.ex. andra akrylater har dock rapporterats (23, 26), vilket gör det svårt att bedöma vad personer med positiv lapptestreaktion (n-butylakrylat) ursprungligen blivit sensibiliserade för.

Några studier över n-butylakrylat och astma har inte påträffats i litteraturen.

Djurdata

n-Butylakrylat har låg akut toxicitet. LD₅₀ vid peroral administration har angetts till mellan 3,7 och 8,1 g/kg kroppsvikt (råtta) respektive 7,5 g/kg kroppsvikt (mus) i publicerade studier (6, 41, 43, 48). LD₅₀ vid hudapplikation (kanin) har rapporterats vara mellan 1,8 och 5,7 g/kg kroppsvikt (6, 41, 48). LC₅₀ för råtta vid 4 timmars exponering (mortalitet inom 24 timmar) beräknades i en studie till 2730 ppm. 9/10 djur överlevde exponeringen vid 2035 ppm och alla djur överlevde vid 1990 ppm (34). I en opublicerad studie angavs LC₅₀ (4 timmar) för råtta vid exponering via huvud-nos till 1957 ppm (10 300 mg/m³). Inga kliniska symptom uppgavs ha observerats vid exponeringsnivån 513 ppm (2700 mg/m³) (40).

I en kortfattat beskriven inhalationsstudie på råtta och hamster rapporterades distinkta kliniska tecken på toxicitet (t.ex. andnöd, blodig utsöndring från ögon och nos) och dödsfall i samband med exponering för genomsnittliga lufthalter på 817-820 ppm n-butylakrylat 5-6 timmar/dag under 4 dagar (11).

I en inhalationsstudie på råtta med exponering för 190, 380, 760 och 1520 ppm (1000, 2000, 4000 och 8000 mg/m³) n-butylakrylat under 6 timmar sågs ökat blodglukos vid alla lufthalter. Ökningen var dosberoende och signifikant vid nivåer >190 ppm jämfört med oexponerad kontrollgrupp, (49).

I en långtidsstudie exponerades han- och honråttor (172 djur/dosgrupp) för n-butylakrylat genom helkroppsexponering 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under upp till 24 månader (tabell 1, 2). Under de första 13 veckorna var koncentrationen i luft 0, 5, 15 och 45 ppm. Resterande tid av försöket var exponeringsnivån 0, 15, 44 och 134 ppm. Histopatologisk undersökning av många organ/vävnader, oftalmologisk undersökning (externa förändringar, pupillreflexer), registrering av kroppsvikter/organvikter, hematologisk undersökning, urinanalys och klinisk observation ingick i studien (djuren avlivades efter 12, 18, 24 eller 30 månader). Inga exponeringsrelaterade tecken på systemisk toxicitet uppgavs ha påvisats. Hos några djur (ej redovisat hur många) sågs lägre organvikter (njurar, lever, hjärta, sköldkörtel), men fynden korrelerade inte med histopatologiska förändringar i dessa organ och bedömdes inte som toxikologiskt signifikanta. Irritationseffekter (uttryckt som histologiska förändringar, se nedan) påvisades i nässlemhinna och hornhinna, medan inga irritationsrelaterade förändringar observerades i struphuvud, luftstrupe eller lungor. I studien noterades en dosrelaterad ökning av antal djur med hyperplasi av s.k. reservceller (basalceller under luktepitellet) och förlust av luktceller och

andra celler ("cilieförande celler") i nässlemhinna. Under uppföljningsperioden sågs en dosrelaterad ökning av antal djur med atrofi av luktepitel (atrofin uppgavs som mycket mild vid 15 ppm). Skadat luktepitel ersattes alltså hos en del djur med respiratoriskt epitel. Signifikant ökat antal råttor med grumling av eller kärlnybildning i hornhinnan rapporterades vid 134 ppm, medan ingen signifikant ökning av sådana effekter noterades vid lägre exponeringsnivåer. Partiell regression av kärlnybildningen i hornhinnan påvisades under återhämningsperioden (9, 36). Sammanfattningsvis bedömde författarna av studien (36) 15 ppm som en lufthalt som inte gav effekter i nässlemhinna (NOEL). Resultaten är ofullständigt redovisade i artikeln, men anger dock en signifikant effekt vid denna nivå och Kriteriegruppen bedömer att 15 ppm är ett LOAEL. Även DFG (9), som hade tillgång till kompletterande information från BASF, gjorde bedömningen att inget NOAEL förelåg i studien. DFG (9) utförde också Benchmarkdos-beräkningar vilka gav följande värden på det undre (95%) konfidensintervallet för Benchmarkdosen (för 5% ökad incidens jämfört med kontrollgruppen): 2,7 ppm (handjur) och 2,8 ppm (hondjur) för förlust av luktceller eller "cilieförande celler" i kombination med hyperplasi av reservceller efter 24 månaders exponering och 6,9 ppm (handjur) för atrofi av luktepitel efter 24 månaders exponering och 6 månaders uppföljningstid.

Effektiv lokal hydrolys och åtföljande hög koncentration av akrylsyra har angivits som en möjlig orsak till de skador i t.ex. nässlemhinnan som observerats på försöksdjur vid exponering för n-butylakrylat (21, 42).

Tabell 1. Antal råttor med patologiska fynd i nässlemhinna efter inhalationsexponering för n-butylakrylat (9, 36).

Effekt	Månader	Handjur				Hondjur			
		0 ppm	15 ppm	44 ppm	134 ppm	0 ppm	15 ppm	44 ppm	134 ppm
Hyperplasi ^a	12	0/10	0/11	0/13	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10
	18	0/16	0/18	1/15	0/18	0/17	0/20	1/16	0/19
	24	0/19	0/19	2/16	0/15	0/16	1/19	1/18	0/23
	24 + 6	0/41	1/36	17/40	3/40	0/41	0/36	2/42	7/33
	totalt	0/86	1/84	20/84 ^d	3/85	0/85	1/85	4/86	7/85 ^c
Hyperplasi ^b	12	0/10	0/11	0/13	5/12	0/11	0/10	0/10	9/10
	18	0/16	0/18	8/15	18/18	0/17	0/20	3/16	18/19
	24	0/19	2/19	11/16	15/15	0/16	6/19	5/18	20/23
	24 + 6	0/41	0/36	10/40	16/40	0/41	0/36	4/42	4/33
	totalt	0/86	2/84	29/84 ^d	54/85 ^d	0/85	6/85 ^c	12/86 ^d	51/85 ^d
Atrofi	12	0/10	0/11	0/13	0/12	0/11	0/10	0/10	0/10
	18	0/16	4/18	0/15	0/18	0/17	0/20	3/16	0/19
	24	0/19	0/19	0/16	0/15	0/16	0/19	0/18	0/23
	24 + 6	0/41	6/36	13/40	16/40	1/41	1/36	2/42	2/33
	totalt	0/86	10/84 ^d	13/84 ^d	16/85 ^d	1/85	1/85	5/86	2/85

^a utan förlust av luktceller eller "cilieförande celler"

^b med förlust av luktceller eller "cilieförande celler"

^c p<0,05

^d p<0,01

I en opublicerad studie exponerades han- och honråttor (40 djur/dosgrupp) för 21, 108, 211 och 546 ppm n-butylakrylat 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 13 veckor (1, 40). I ACGIHs dokumentation (1) uppgavs 21 ppm som NOAEL i studien, baserat på avsaknad av både irritationseffekter (ögon, luftvägar) och indikationer på systemisk toxicitet. Vidare uppgavs att smärre förändringar, t.ex. påverkan på kroppsviktökning och relativ levervikt, men inga histopatologiska förändringar förelåg vid exponeringsnivån 108 ppm. Vid 211 ppm rapporterades irritation av slemhinnor i nos och ögon, medan exponering för 546 ppm uppgavs ge allvarliga irritationseffekter (bl.a. blodiga utsöndringar från ögon och nos, metaplasia av lukt-epitel, lunginflammation och utbredd nekros i lungorna) och många dödsfall (31/40 djur) (Klimisch *et al*, 1978, citerad i ref. 1). Samma studie refererades i en sammanfattande rapport (40). Där angavs dock NOAEL i studien till 108 ppm och LOAEL till 211 ppm. Vid 211 ppm rapporterades irritation av ögon och slemhinnor och signifikant reduktion av kroppsviktökning; hos hondjur även reducerade kaliumvärden och ökad aktivitet av alkaliska fosfataser (40).

Opublicerade data anger att ögoneffekter av mycket olika svårighetsgrad (ingen skada - allvarliga effekter, t.ex. irit) observerades vid instillation av 0,5 ml utspädd n-butylakrylat i kaninöga (5 kaniner; exponeringstid 24 timmar) (40). I publicerade studier uppgavs skadegrad 2 eller 3 av 10 vid applikation av butylakrylat i kaninöga (6, 41).

I två äldre studier angavs primär hudirritation på kanin som grad 2 eller 3 av 10 (6, 41). I en annan studie rapporterades att n-butylakrylat inte var hudirriterande på mus vid applikation på öra som 30%-ig lösning (högsta testade koncentrationen) under 4 dagar i en test som mäter svullnad av öra (18). I en nyligen publicerad studie med n-butylakrylat undersöktes cytotoxicitet *in vitro* (två olika modeller av odlad hud från människa) och hudirritation *in vivo* (kanin). I *in vitro* försöken påvisades svag cytotoxicitet. I försöket på kanin applicerades 0,32 ml lösning (olika koncentrationer) på huden och området täcktes (24 timmar). Hudirritation bedömdes enligt Draize-kriterier och index för primär hudirritation beräknades. Lägsta koncentration som skulle ge erytem beräknades till 0,6%, dvs. ämnet visades ha svag hudirriterande aktivitet (44).

I en opublicerad studie uppgavs måttligt till starkt erytem och ödem efter 24 timmar i alla exponeringsgrupper vid applikation av n-butylakrylat (renhet 99%) på kaninhud (ocklusivt under 1, 5 eller 15 minuter eller 20 timmar). 20-timmars-exponeringen orsakade också "svag nekros". Effekterna var reversibla och mycket svagare 8 dagar efter exponeringen (40).

n-Butylakrylat påvisades som ett potent kontaktallergen på marsvin i Guinea pig maximization test (GPMT) och Freund's complete adjuvant test (FCAT). Även i andra tester på marsvin har butylakrylat uppgivits som hudsensibiliserande (35, 47). Vid prövning på mus rapporterades n-butylakrylat (butylakrylat) som hudsensibiliserande i lymfnodtestet (LLNA, "local lymph node assay"), men bedömdes ha svaga hudsensibiliserande egenskaper. EC₃-värdet (den skattade koncentration som behövs för att tredubbla cellproliferationen i lymfnoder, relativt kontroller) angavs av Dearman *et al.* till 11,2% n-butylakrylat och var i studien av Hayes & Meade

omkring 30% (7, 18). n-Butylakrylat var negativt i ett annat hudsensibiliseringstest på mus (MEST, ”mouse ear swelling test”) (18). MEST är en betydligt okänsligare metod än GPMT, FCAT och LLNA och ingår inte i OECDs guidelines för prediktiv testning av kontaktallergi. Korsreaktioner mellan n-butylakrylat och andra akrylater har rapporterats. I några få fall har även sensibilisering till metakrylater lett till korsreaktivitet mot n-butylakrylat (18, 46).

Mutagenicitet/genotoxicitet

n-Butylakrylat var inte mutagent på könsceller i ”sex-linked recessive lethal” (SLRL)-testet på bananflugor vid exponering genom oral tillförsel eller injektion till vuxna flugor (13). Inte heller påvisades signifikant ökning av kromosomaberrationer vid cytogenetisk undersökning av benmärg från hamster och råttor efter inhalationsexponering för i genomsnitt 817 ppm respektive 820 ppm n-butylakrylat 5-6 timmar/dag under 4 dagar (avlivning 5 timmar efter avslutad exponering) (11). I en rysk studie citerad i IARC (21) uppgavs att n-butylakrylat inducerade kromosomaberrationer i benmärg hos råttor vid injektion av ämnet i bukhålan (300 mg/kg kroppsvikt; en enstaka injektion).

n-Butylakrylat var inte mutagent vid provning på bakterier (*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100) med eller utan metabolisk aktivering (40, 50, 52). Vidare rapporterades ingen mutagen/genotoxisk potential hos n-butylakrylat vid *in vitro* tester på hamsterceller (SHE celler) med studium av mikrokärnor, DNA reparation (UDS) eller morfologisk celltransformation (14, 51). Kromosomaberrationer inducerades *in vitro* vid test på CHO celler, men enbart vid cytotoxiska koncentrationer utan metabolisk aktivering (1, 40).

Carcinogenicitet

I en inhalationsstudie (helkroppsexponering) exponerades råttor av båda könen (totalt 172 djur/dosgrupp) för n-butylakrylat 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under upp till 24 månader. Under de första 13 veckorna var koncentrationerna i de olika exponeringsgrupperna 0, 5, 15 och 45 ppm, därefter 0, 15, 44 och 134 ppm. Författarna bedömde att ingen exponeringsrelaterad ökning av tumörer påvisades i studien (21, 36).

Vid hudapplikation på hanmöss av 25 µl 1%-ig lösning av n-butylakrylat i aceton 3 gånger/vecka under hela livstiden (0,2 mg/mus/applikation; 40 djur) förelåg inga epidermala tumörer. En mus i butylakrylatgruppen hade epidermal hyperplasi och en mus i gruppen diagnosticerades med ett fibrosarkom (lokaliserat utanför det behandlade hudområdet). Författarna konkluderade att n-butylakrylat inte var carcinogent i denna studie (8).

IARC har angett att det inte går att bedöma om ämnet är cancerframkallande (inadequate evidence) på försöksdjur. IARC har vidare gjort den övergripande bedömningen att n-butylakrylat inte går att klassificera vad avser carcinogenicitet för människa (grupp 3) (21).

Reproduktionseffekter

I en inhalationsstudie på råtta (30 djur/grupp) med exponering för 0, 25, 137 och 251 ppm n-butylakrylat 6 timmar/dag, dag 6-15 under dräktighet, var andelen resorptioner/hona signifikant förhöjd i de båda högdosgrupperna (23,6%, 31% mot 11,6% i kontrollgruppen). Ingen ökning av missbildningar eller försämrade fostertillväxt påvisades i de n-butylakrylatexponerade grupperna. Dosberoende maternell toxicitet (signifikant försämrade viktökning, sekret från ögon och nos) sågs under exponeringsperioden vid de båda högsta exponeringsnivåerna (32).

I en annan studie på råtta (27-29 djur/grupp) med inhalationsexponering för i genomsnitt 103, 203 och 303 ppm n-butylakrylat, 6 timmar/dag, dag 6-20 under dräktighet rapporterades signifikant och koncentrationsberoende minskning av både foderkonsumtion och absolut viktökning hos moderdjur i alla dosgrupper (dock i synnerhet i de båda högexponerade grupperna), jämfört med kontrollgruppen. Dosberoende signifikant lägre kroppsvikt hos foster i de båda högst exponerade grupperna observerades vidare. Ingen behandlingsrelaterad ökning av embryo-/fostermortalitet eller missbildningar påvisades i studien. 103 ppm bedömdes som NOAEL för utvecklingstoxicitet (37).

I en opublicerad studie uppgavs att inga effekter på prostata, testiklar, bitestiklar, sädesblåsor, livmoder eller äggstockar påvisades vid mikroskopisk undersökning av råttor som exponerats för 21, 108, 211 eller 546 ppm n-butylakrylat 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 13 veckor (40).

I en annan opublicerad studie gavs 100, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 och 4000 mg/kg kroppsvikt (ca 27-30 djur/grupp) n-butylakrylat i bomullsfröolja genom daglig sondmatning till möss dag 6-15 under dräktighet (dödsfall vid dosnivåer ≥ 1000 mg/kg/dag: 1/30, 1/27, 1/29, 2/30, 2/30, alla). Maternell toxicitet, uttryckt som signifikant minskad viktökning, rapporterades vid doser ≥ 1500 mg/kg/dag (signifikant ökning av relativ levervikt förelåg vid 1000 mg/kg/dag). Vid doser ≥ 1500 mg/kg/dag sågs också signifikant reducerad fostervikt. Signifikant ökning av resorptioner och embryotoxicitet, t.ex. gomspalt, lokalisering av hjärnan utanför skallbenet, hjärtkärlskador och sammanväxta revben, rapporterades vid dosnivåer ≥ 2500 mg/kg/dag. Endast något ökad toxicitet, huvudsakligen uttryckt som en liten ökning av skelettala variationer (försenad förbening) hos avkomman, noterades vid 1000 mg/kg/dag (1, 22, 40). ACGIH angav 100 mg/kg kroppsvikt/dag som NOAEL för både maternell toxicitet och effekter på foster (1).

Dos-effekt-/dos-responssamband

Data saknas för att bedöma dos-effekt-/dos-responssamband på människa vid exponering för n-butylakrylat. Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering sammanfattas i tabell 2.

I en inhalationsstudie på råtta med långtidsexponering för n-butylakrylat påvisades dosberoende irritationseffekter i näslemhinna vid histopatologisk undersökning. Vid 15 ppm sågs en liten ökning av djur med hyperplasi av basalceller under luktepitelet och förlust av luktceller och andra celler ("cilieförande

celler”) i nässlemhinna efter 2 års exponering. Även mycket mild atrofi av lukt-epitel rapporterades vid denna lufthalt, främst hos handjur ($p < 0,01$). Vid 44 ppm var dessa typer av effekter vanligare (hyperplasi och förlust av celler uppträdde också tidigare) och vid 134 ppm observerades även effekter på hornhinna. Benchmarkdos-beräkningar gav följande värden på det undre (95%) konfidensintervallet för benchmarkdosen (för 5% ökad incidens jämfört med kontrollgruppen): 2,7 ppm (handjur) och 2,8 ppm (hondjur) för förlust av luktceller eller ”cilieförande celler” i kombination med hyperplasi av basalceller efter 2 års exponering och 6,9 ppm (handjur) för atrofi av luktepitel efter 2 års exponering och 6 månaders uppföljningstid (9, 36). 21 ppm betraktades av ACGIH som NOAEL i en opublicerad studie på råttor, bl.a. baserat på avsaknad av irritationseffekter (1). I en studie på råttor rapporterades inga yttre tecken på irritation vid 25 ppm (32). Effektiv lokal hydrolys och åtföljande hög koncentration av akrylsyra kan vara en orsak till de skador i t.ex. nässlemhinna som observerats på försöksdjur vid exponering för n-butylakrylat (21, 42).

103 ppm angavs i en studie som NOAEL för utvecklingstoxicitet vid inhalations-exponering av råttor under en del av dräktigheten (37). I en äldre studie på råttor med exponering för 0, 25, 137 och 251 ppm n-butylakrylat under en del av dräktigheten var andelen resorptioner/hona signifikant förhöjd i de båda högdosgrupperna (32). Viss maternell toxicitet (försämrad viktökning, irritation) sågs vid 137 ppm, men det är osäkert om detta kan förklara ökningen av resorptioner i denna exponerings-grupp. (Mer uttalad maternell toxicitet i form av irritation och försämrad viktökning observerades vid 251 ppm).

Djurförsök visar att n-butylakrylat är hudsensibiliserande (7, 18, 35, 47). Kontaktallergi för n-butylakrylat har även rapporterats hos människa (4, 10, 16, 17, 19, 24, 25, 27, 28, 45). Det kan dock vara svårt att bedöma vad personer med positiv lapptestreaktion för n-butylakrylat ursprungligen blivit sensibiliserade för. Korsreaktioner mellan n-butylakrylat och andra akrylater har rapporterats. I några få fall har även sensibilisering till metakrylater lett till korsreaktivitet mot n-butylakrylat (18, 23, 24, 46).

Slutsatser

Baserat på djurstudier bedöms den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för n-butylakrylat vara slemhinneirritation. Vid långtidsexponering av råttor förekom slemhinneförändringar i luftvägarna tydande på irritativa effekter vid en luft-halt på 15 ppm.

I en äldre studie sågs ökning av resorptioner hos råttor vid exponering för 137 ppm under dräktigheten. Effekter på mödrarna i form av försämrad viktutveckling och irritation förelåg vid denna exponeringsnivå, men det är osäkert om detta kan förklara ökningen av resorptioner.

Hudexponering för n-butylakrylat kan orsaka kontaktallergi. Teoretiska beräkningar talar för att hudexponering för n-butylakrylat i vätskeform kan resultera i ett betydande hudupptag.

Tabell 2. Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering för n-butylakrylat.

Lufthalt (ppm)	Exponering	Djurslag	Effekter	Ref.
15 ¹	6 tim/d, 5 d/v, 24 mån	Råtta	Hyperplasi i nässlemhinna, mycket mild atrofi av luktepitel; ingen ökning av tumörfrekvensen.	9, 36
21	6 tim/v, 5 d/v, 13 v	Råtta	NOAEL i studien (irritationseffekter, systemisk toxicitet).	1 ⁵
44 ²	6 tim/d, 5 d/v, 24 mån	Råtta	Hyperplasi i nässlemhinna, atrofi av luktepitel; ingen ökning av tumörfrekvensen.	9, 36
103	6 tim/d, dag 6-20 under dräktighet	Råtta	NOAEL i studien för utvecklingstoxicitet; sämre viktutveckling hos mödrarna.	37
108	6 tim/v, 5 d/v, 13 v	Råtta	Påverkan på kroppsviktsökning och relativ levervikt.	1 ⁵
134 ³	6 tim/d, 5 d/v, 24 mån	Råtta	Hyperplasi i nässlemhinna, atrofi av luktepitel, grumling av och kärlnybildning i hornhinnan; ingen ökning av tumörfrekvensen.	9, 36
137	6 tim/d, dag 6-15 under dräktighet	Råtta	Ökad andel resorptioner; maternell toxicitet (sämre viktutveckling, tecken på irritation i ögon och nos)	32
190	6 tim	Råtta	Ökning av blodglukos (ej signifikant).	49
203	6 tim/d, dag 6-20 under dräktighet	Råtta	Lägre kroppsvikt hos foster; sämre viktutveckling hos mödrarna.	37
211	6 tim/v, 5 d/v, 13 v	Råtta	Irritation av slemhinnor i ögon och nos, signifikant lägre kroppsviktsökning; klinisk-kemisk analys: påverkan på kalium och alkaliska fosfataser hos hondjur.	1 ⁵ , 40
251	6 tim/d, dag 6-15 under dräktighet	Råtta	Ökad andel resorptioner; maternell toxicitet (sämre viktutveckling, tecken på irritation i ögon och nos).	32
303	6 tim/d, dag 6-20 under dräktighet	Råtta	Lägre kroppsvikt hos foster; sämre viktutveckling hos mödrarna.	37
380	6 tim	Råtta	Ökning av blodglukos.	49
546	6 tim/d, 5 d/v, 13 v	Råtta	Många dödsfall, allvarliga irritationseffekter i ögon och luftvägar (bl.a. blodiga utsöndringar från ögon och nos, lunginflammation, nekros i lungorna).	1 ⁵
817-820	5-6 tim/d, 4 d	Råtta, hamster	Andnöd, blodig utsöndring från nos och ögon, dödsfall; ingen ökning av kromosomaberrationer i benmärgsceller ⁴ .	11
1990	4 tim	Råtta	10/10 djur överlevde.	34
2730	4 tim	Råtta	LC ₅₀	34

tim = timmar; d = dag/dagar; v = vecka/veckor; mån = månader

¹ 5 ppm under de första 13 veckorna.

² 15 ppm under de första 13 veckorna.

³ 45 ppm under de första 13 veckorna.

⁴ avlivning 5 timmar efter avslutad exponering.

⁵ BASF rapport (Klimisch *et al.*, 1978) citerad i bl.a. 1 och 40 (effekter/effektnivåer anges på olika sätt i 1 och 40; företrädesvis har uppgifter från 1 använts).

Referenser

1. ACGIH. n-Butyl acrylate. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. 7th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2003: 6 pp.
2. Amoores JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983;3:272-290.
3. Bisesi MS. Esters of mono- and alkenyl carboxylic acids and mono- and polyalcohols. In: Bingham E, Cohns B, Powell CH, eds. *Patty's Toxicology*, 5th ed., vol 6. New York: John Wiley & Sons inc, 2001:597-633.
4. Björkner B, Dahlquist I. Contact allergy caused by UV-cured acrylates. *Contact Dermatitis* 1979;5:403-404.
5. Bunge AL. Re: "Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation". *Am J Ind Med* 1998;34:89-90.
6. Carpenter CP, Weil CS, Smyth HF. Range-finding toxicity data: List VIII. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974;28:313-319.
7. Dearman RJ, Betts CJ, Farr C, McLaughlin J, Berdasco N, Wiench K, Kimber I. Comparative analysis of skin sensitization potency of acrylates (methyl acrylate, ethyl acrylate, butyl acrylate, and ethylhexyl acrylate) using the local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 2007;57:242-247.
8. DePass LR, Fowler EH, Meckley DR, Weil CS. Dermal oncogenicity bioassays of acrylic acid, ethyl acrylate, and butyl acrylate. *J Toxicol Env Health* 1984;14:115-120.
9. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft. n-Butyl acrylate. In: Greim H, ed. *Occupational Toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens*, vol 12. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag, 1999:57-62.
10. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft. n-Butyl acrylate. In: Greim H, ed. *Occupational Toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens*, vol 16. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag, 2001:35-40.
11. Engelhardt G, Klimisch HJ. n-Butyl acrylate: Cytogenetic investigations in the bone marrow of Chinese hamsters and rats after 4-day inhalation. *Fundam Appl Toxicol* 1983;3:640-641.
12. Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO. Dermal absorption potential of industrial chemicals: Criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 1990;17:617-635.
13. Foureman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen* 1994;23:208-227.
14. Fritzenschaf H, Kohlpöth M, Rusche B, Schiffmann D. Testing of known carcinogens and noncarcinogens in the Syrian hamster embryo (SHE) micronucleus test in vitro; correlations with in vivo micronucleus formation and cell transformation. *Mutat Res* 1993;319:47-53.
15. Greim H, Ahlers J, Bias R, Broecker B, Hollander H, Gelbke HP, Jacobi S, Klimisch HJ, Mangelsdorf I, Mayr W, Schön N, Stropp G, Stahnecker P, Vogel R, Weber C, Ziegler-Skylakakis K, Bayer E. Assessment of structurally related chemicals: Toxicity and ecotoxicity of acrylic acid and acrylic acid alkyl esters (acrylates), methacrylic acid and methacrylic acid alkyl esters (methacrylates). *Chemosphere* 1995;31:2637-2659.
16. Guerra L, Vincenzi C, Peluso AM, Tosti A. Prevalence and sources of occupational contact sensitization to acrylates in Italy. *Contact Dermatitis* 1993;28:101-103.
17. Hambly EM, Wilkinson DS. Contact dermatitis to butyl acrylate in spectacle frames. *Contact Dermatitis* 1978;4:115.

18. Hayes BB, Meade BJ. Contact sensitivity to selected acrylate compounds in B6C3F1 mice: Relative potency, cross reactivity, and comparison of test methods. *Drug Chem Toxicol* 1999;22:491-506.
19. Hemmer W, Focke M, Wantke F, Götz M, Jarisch R. Allergic contact dermatitis to artificial fingernails prepared from UV light-cured acrylates. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:377-380.
20. IARC. Some chemicals used in plastics and elastomers. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of chemicals to Humans*. Vol 39. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1986;39:67-79.
21. IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 71. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1999;71:359-366.
22. John JA, Wroblewski DJ, Schwetz BA. Teratogenicity of experimental and occupational exposure to industrial chemicals. *Issues Rev Teratol* 1984;2:267-324.
23. Jordan WP. Cross-sensitization patterns in acrylate allergies. *Contact Dermatitis* 1975;1:13-15.
24. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Sensitization to patch test acrylates. *Contact Dermatitis* 1988;18:10-15.
25. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R, Tarvainen K. Statistics on allergic patch test reactions caused by acrylate compounds, including data on ethyl methacrylate. *Am J Contact Derm* 1995;6:75-77.
26. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. False negative patch test reaction caused by testing with dental composite acrylic resin. *Int J Dermatol* 1996;35:189-192.
27. Kanerva L, Jolanki R, Estlander T. 10 years of patch testing with the (meth)acrylate series. *Contact Dermatitis* 1997;37:255-258.
28. Kiec-Swierczynska M. Occupational allergic contact dermatitis due to acrylates in Lodz. *Contact Dermatitis* 1996;34:419-422.
29. Koppula SV, Fellman JH, Storrs FJ. Screening allergens for acrylate dermatitis associated with artificial nails. *Am J Contact Derm* 1995;6:78-85.
30. Linhart I, Hrabal R, Smejkal J, Mitera J. Metabolic pathways of 1-butyl (3-¹³C)acrylate. Identification of urinary metabolites in rat using nuclear magnetic resonance and mass spectroscopy. *Chem Res Toxicol* 1994;7:1-8.
31. Lundberg P (ed). Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*, 6. Akrylsyra, metakrylsyra, deras estrar. Arbete och Hälsa 1985;31:6-21. Arbetskyddsverket, Solna.
32. Merkle J, Klimisch HJ. N-Butyl acrylate: prenatal inhalation toxicity in the rat. *Fund Appl Toxicol* 1983;3:443-447.
33. Miller RR, Ayres JA, Rampy LW, McKenna MJ. Metabolism of acrylate esters in rat tissue homogenates. *Fund Appl Toxicol* 1981;1:410-414.
34. Oberly R, Tansy MF. LC50 values for rats acutely exposed to vapors of acrylic and methacrylic acid esters. *J Toxicol Environ Health* 1985;16:811-822.
35. Parker D, Turk JL. Contact sensitivity to acrylate compounds in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 1983;9:55-60.
36. Reininghaus W, Koestner A, Klimisch HJ. Chronic toxicity and oncogenicity of inhaled methyl acrylate and n-butyl acrylate in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 1991;29:329-339.
37. Saillenfait AM, Bonnet P, Gallissot F, Protois JC, Peltier A, Fabriès JF. Relative developmental toxicities of acrylates in rats following inhalation exposure. *Toxicol Sci* 1999;48:240-254.
38. Sanders JM, Burka LT, Matthews HB. Metabolism and disposition of n-butyl acrylate in male Fischer rats. *Drug Metab Disp* 1988;16:429-434.
39. Sapota A. The dynamics of distribution and excretion of butyl-(2,3-¹⁴C)-acrylate in male wistar albino rats. *Pol J Occup Med Env Health* 1991;4:55-66.

40. SIDS (Screening Information Data Sets) for N-Butyl acrylate (CAS No 141-32-2). *OECD SIDS Initial Assessment Report for 15th SIAM*. Boston, Massachusetts, UNEP publications, 2002:1-143.
41. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data: List IV. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 1951;4:119-122.
42. Stott WT, McKenna MJ. Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase *in vitro*. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5:399-404.
43. Tanii H, Hashimoto K. Structure-toxicity relationship of acrylates and methacrylates. *Toxicol Lett* 1982;11:125-129.
44. Tokumura F, Matsui T, Suzuki Y, Sado M, Taniguchi M, Kobayashi I, Kamiyama M, Suda S, Nakamura A, Yamazaki Y, Yamori A, Igarashi R, Kawai J, Oka K. The potential dermal irritating effect of residual (meth) acrylic monomers in pressure sensitive adhesive tapes. *Drug Chem Toxicol* 2010;33:1-7.
45. Tucker SC, Beck MH. A 15-year study of patch testing to (meth)acrylates. *Contact Dermatitis* 1999;40:278-279.
46. Van der Walle HB, Bensink T. Cross reaction pattern of 26 acrylic monomers on guinea pig skin. *Contact Dermatitis* 1982;8:376-382.
47. Van der Walle HB, Klecak G, Geleick H, Bensink T. Sensitizing potential of 14 mono (meth) acrylates in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 1982;8:223-235.
48. Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER. Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;42:417-423.
49. Vodicka P, Gut I, Frantik E. Effects of inhaled acrylic acid derivatives in rats. *Toxicology* 1990;65:209-221.
50. Waegemaekers THJM, Bensink MPM. Non-mutagenicity of 27 aliphatic acrylate esters in the Salmonella-microsome test. *Mutat Res* 1984;137:95-102.
51. Wiegand HJ, Schiffmann D, Henschler D. Non-genotoxicity of acrylic acid and n-butyl acrylate in a mammalian cell system (SHE cells). *Arch Toxicol* 1989;63:250-251.
52. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagenesis* 1987;9 Suppl 9:1-110.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Etanolamin

2012-05-30

Detta underlag uppdaterar ett tidigare vetenskapligt underlag om etanolamin som publicerades i Arbeta och Hälsa 1992 (38). Datasökning gjordes i PubMed och Toxline i november 2011.

Kemisk-fysikaliska data, EU-klassificering

CAS nr	141-43-5
Synonymer	2-etanolamin, monoetanolamin, 2-aminoetanol, 2-hydroxietylamin, 1-amino-2-hydroxieta
Molekylformel	HO-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Molekylvikt	61,08
Smältpunkt	10,3 °C
Kokpunkt	170,8 °C
Ångtryck	0,05 kPa (20 °C)
Mättnadskoncentration	490 ppm
Log P _{ow}	-1,91
Densitet	1,02 g/ml
Omvandlingsfaktorer	1 ppm=2,53 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ =0,39 ppm

EU-klassificering:

Akut toxicitet - farokategori 4³; H332, skadligt vid inandning.

Akut toxicitet - farokategori 4¹; H312, skadligt vid hudkontakt.

Akut toxicitet - farokategori 4¹; H302, skadligt vid förtäring.

Frätande på huden - farokategori 1B; H314, orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon.

Koncentration ≥5%: Specifik organtoxicitet - enstaka exponering (STOT-SE)

- farokategori 3; H335, kan orsaka irritation i luftvägarna.

Etanolamin är vid rumstemperatur en klar, färglös hygroskopisk vätska med mild ammoniakliknande lukt (30, 38). Lukttröskeln angavs i en studie till 2,6 ppm (52). Ämnet är blandbart med vatten, metanol och aceton, bildar lätt salt med oorganiska

³ högre klassificering kan användas om tillgång till andra data föreligger; 1=högsta faroklassificering och 4=lägsta faroklassificering (<http://www.kemi.se/Documents/Publikationer/Trycksaker/Faktablad/FbCLPdecember2011.pdf>).

och organiska syror och kan även förestras (30, 36, 38). En 10%-ig vattenlösning av etanolamin har pH 12,1 (9). pH-värdet för 30%-ig vattenlösning har angetts till 12,75 (52).

Användning/förekomst

Etanolamin kan finnas i olika typer av rengöringsmedel, t.ex. vaxborttagningsmedel. Det används också som rostskyddsmedel och emulgeringsmedel, t.ex. i skärvätska. Etanolamin förekommer vidare som absorptionsmedel i bl.a. naturgas för att ta bort koldioxid och svavelväte och som dispersionsmedel för jordbrukskemikalier. Ämnet används även industriellt som synteskemikalie. Etanolamin kan ingå i kosmetiska produkter, t.ex. i produkter för hårfärgning, permanent och hårvård (2, 3, 6, 7, 16, 26, 34, 35, 38, 43).

Mediankoncentrationen av etanolamin i andningszonen hos arbetare i maskinverkstäder rapporterades i en finsk studie vara $57 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (uppmätta värden varierade mellan 4 och $345 \mu\text{g}/\text{m}^3$; 29 prover) vid 2 timmars arbete. De använda skärvätskor- na var blandbara med vatten och koncentrationen av etanolamin i utspädd skärvätska var omkring 0,2-1,5%. En uppskattning av hudexponeringen gjordes utifrån mängd avtvättat etanolamin (ena handen). En jämförelse mellan hud- och inhalationsexponering visade att hudexponeringen var ca 50 gånger högre än inhalationsexponeringen för de arbetare som enbart använde etanolamininnehållande skärvätskor. Vid beräkningen användes medianvärden (2 timmar) för mängd etanolamin på huden på ena handen och i inhaled luft (median: $54 \mu\text{g}/\text{m}^3$) och det antogs att ventilationen var 30 l per minut (25).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Etanolamin kan tas upp via hud och mag-tarmkanal (31, 37, 46). Tillförlitliga kvantitativa data över upptag via mag-tarmkanal och lungor saknas. Enligt teoretiska beräkningar av Fiserova-Bergerova *et al.* kan hudupptaget av etanolamin vara betydande (13). Beräkningarna i studien har dock ifrågasatts och bedömts innebära en kraftig överskattning av hudupptaget för många av de avrapporterade ämnena (5). I en *in vitro*-studie jämfördes hudabsorption (6 timmar) av radioaktivt märkt etanolamin på människa och olika djurslag. Absorptionen minskade enligt följande: mus>kanin>råtta>människa. Vid användning av $1,8 \text{ cm}^2$ humanhud var hudabsorptionen 0,6% (utspädd) respektive 1,1 % (22%-ig vattenlösning) och penetrations-hastigheten vid steady-state $7,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{timme}$ (utspädd) respektive $9,7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{timme}$ (22%-ig vattenlösning) (46). Om ECETOC-kriterier (12) för hudmärkning tillämpas, dvs. exponering av 2000 cm^2 hud (motsvarar händerna och underarmarna) under 1 timme, blir den absorberade dosen via hud ca 16 mg för utspädd etanolamin, vilket motsvarar 40 % av absorberad dos vid inhalation vid nuvarande svenska nivågränsvärdet $8 \text{ mg}/\text{m}^3$ (om man antar inhalation av 10 m^3 luft under 8 timmar och 50% upptag). Vid hudapplikation av 22%-ig vattenlösning skulle 19,4 mg absorberas enligt Suns *et al.* data (46), vilket motsvarar ca 50% av absorberad dos vid inhalation. Hudexponering för etanolamin i vätskeform kan sålunda resul-

tera i ett signifikant hudupptag. Viss osäkerhet vid beräkningen av hudupptag föreligger dock, eftersom dålig massbalans rapporterades i studien av Sun *et al.* (46).

I försök där ¹⁴C-märkt etanolamin (i etanol) applicerades på humanhud som transplanterats på mus eller direkt på mushud rapporterades att drygt 50% av radioaktiviteten i båda fallen hade penetrerat huden efter 24 timmar, dvs. hade utsöndrats eller fanns i olika organ. Distributionen av radioaktivitet i olika organ, utandningsluft, urin och feces var också likartad för båda försöken. Vid applikation av ¹⁴C-märkt etanolamin (i etanol) på transplanterad humanhud återfanns efter 24 timmar 24,3% av radioaktiviteten i levern, 2,5% i njurarna och ca 1% i lungorna, hjärnan och hjärtat sammantaget. 18,5% av dosen påträffades i utandningsluft (CO₂) och 4,6% respektive 1,8% av radioaktiviteten återfanns i urin och feces. Det påvisades vidare i studien att etanolamin kunde metaboliseras i viss utsträckning i huden, men att mer omfattande metabolism skedde i levern. Huvudmetaboliter i urin var urea och glycin. Av utsöndrad radioaktivitet i urin återfanns ca 10% i etanolamin, 40% i urea, 20% i glycin, 4-6% i serin, urinsyra respektive kolin och 12% som oidentifierade metaboliter (31). Ingen tydlig skillnad förelåg, t.ex. i utandning av radioaktiv koldioxid, mellan möss som fått etanolamin på transplanterad humanhud respektive direkt på huden och det kan inte uteslutas att djuren fått i sig en del etanolamin via mag-tarmkanalen (genom putsning). Beräkningarna av hudupptag i studien av Klain *et al.* (31) bedöms därför som osäkra.

I en ofullständigt avrapporterad studie på råttor uppgavs att utsöndringen av etanolamin i urin (3 dagar) var 6,3%, 37% och 48% vid peroral administration av 33, 330 och 530 mg/kg kroppsvikt. Vid de högre doserna utsöndrades nästan allt under första dygnet (37).

Etanolamin förekommer i den normala metabolismen hos människa och djur. Ämnet ingår i fett- och proteinmetabolismen (kan bildas från aminosyran serin och ombildas till kolin) och inkorporeras i fosfolipider i cellmembranen (6, 7, 9, 31, 37, 38, 52). Normal utsöndring av etanolamin i urin (24 timmar) rapporterades i en studie till i genomsnitt 12,2 (range 4,8-22,9) mg/dag hos män och 29,9 (range 12,9-57) mg/dag hos kvinnor. Genomsnittsvärdet för män respektive kvinnor uttryckt per kroppsvikt angavs till 0,16 mg/kg/dag respektive 0,49 mg/kg/dag. Dessa värden för normal utsöndring av etanolamin i urin var lägre än motsvarande värden som angavs för råttor (1,46 och 1,26 mg/kg kroppsvikt/dag för han- respektive honråttor) och kanin (ca 0,9 mg/kg kroppsvikt/dag) (37).

Toxiska effekter

Humandata

Några studier (se nedan) beskriver utveckling av astma, astmaliknande symptom och skador i andningsvägarna vid exponering för produkter som innehållit etanolamin (29, 43, 44). Då det varit frågan om blandexponeringar och provokationstest (i förekommande fall) gjorts med aktuella produkter och inte etanolamin per se är etanolamins roll för uppkomsten av effekterna oklar.

Vid ett självmordsförsök intogs 600 ml av ett alkaliskt tvättmedel (pH 11,7) innehållande 3,3% etanolamin. Patienten kräktes och hade astmaliknande symptom och diagnosen korrosiv esofagit-gastrit och bronkialastma sattes. Han avled efter några dagar på grund av andningsproblem, trots behandling. Allvarliga skador (bl.a. nekros) i luftvägarnas slemhinnor sågs vid histologisk undersökning (29).

Ett fall av astma som hade samband med arbetet och som bedömdes vara relaterat till etanolamin rapporterades av Savonius *et al.* (44). Patienten hade arbetat 18 år med golvrengöring och exponerades då för olika rengöringskemikalier, bl.a. ett vaxborttagningsmedel innehållande 8% etanolamin och 9% natriummetasilikat. Hon hade arbetat mer än 10 år när hon började få symptom. Vid användning av vaxborttagningsmedlet (i hett vatten) fick hon väsande andning, rinnande näsa, och irriterande hosta. Även feber noterades ibland under arbete. Vid spirometri rapporterades normala värden och patienten hade ingen bronkiell hyperreaktivitet. Astmadiagnosen baserades på provokationstest med det aktuella vaxborttagningsmedlet. Vid provokationen inducerades en omedelbar och långvarig astmatisk reaktion och feber (38 °C efter 7 timmar). FEV₁ minskade med 27%. Maximal PEF- nedsättning var 24%. Vidare uppgavs PEF-mätningar under 2 veckor visa ett mönster typiskt för yrkesrelaterad astma (44). I en senare studie (43) rapporterades fall av astma som hade samband med arbetet och hade diagnosticerats vid Arbetshälsoinstitutet i Finland 1994-2004. Specifika provokationstester med olika agens och lungfunktionsmätningar (FVC, FEV₁, FEV%, PEF) gjordes. I studien ingick tjugo kvinnor med städarbete ("patienter"), som hade symptom från luftvägarna (bl.a. andnöd, hosta; 3 utan astmadiagnos). Vid provokationstest med etanolamin-innehållande produkter (5 patienter) utlöstes astma i fyra fall och det bedömdes att antingen etanolamin eller trietanolamin var den mest sannolika orsaken. (Den femte patienten reagerade endast vid test med ren trietanolamin). Ingen eller bara mild bronkial hyperreaktivitet förelåg hos 15/20 patienter vid histaminprovokationstest, men det framgår inte vilka av patienterna som testades med etanolamininnehållande produkter. Pricktest med etanolaminer (n=9; oklart hur många som testades med monoetanolamin) uppgavs vara negativ.

Suuronen *et al.* (47) undersökte förekomst av yrkesrelaterade allergiska luftvägs-sjukdomar hos personer som arbetade med tillverkning av metallprodukter t.ex. maskinuppsättare, slipare och verktygsmaskinarbetare. Finska registerdata över yrkessjukdomar 1992-2001 analyserades. Inget fall av etanolaminrelaterad astma rapporterades (47).

Etanolamin har under senare år rapporterats vara en vanlig orsak till allergiskt kontakteksem hos metallarbetare som exponerats för vattenbaserade skärvätskor. I flera stora studier med lapptestning av metallarbetare med yrkesrelaterat eksem har positivt lapptestresultat påvisats vid testning med 2% etanolamin i vaselin (15, 16, 17, 18, 19). Misstanke har framförts om att positivt resultat vid testning med 2% etanolamin i vaselin indikerar irritation på grund av alkalinitet snarare än kontaktallergi. Det faktum att andelen positiva lapptestreaktioner varit betydligt högre hos personer som varit exponerade för skärvätskor än hos personer utan känd yrkesmässig exponering för etanolamin har tolkats som att denna testpreparation kan

indikera kontaktallergi, även om en del svagt positiva testsvar kan vara falskt positiva (16, 18). Lessmann *et al.* (35) angav att reaktionsindex (RI) inte indikerade alkalinitet som en huvudorsak till irritant- eller tveksamma reaktioner med etanolamin (2% i vaselin).

I en stor tysk studie analyserades lapptestresultat (1999-2001) från 20 dermatologavdelningar (ingick i IVDK, Informationsverbund Dermatologischer Kliniken). Positiv reaktion med 2% etanolamin i vaselin erhöles hos 13/119 skärvätskeexponerade metallarbetare med yrkesrelaterat eksem (17). Samma författare angav positivt testresultat med etanolamin (2% i vaselin) under perioden april 2000-juli 2002 hos 3/53 metallarbetare med exponering för skärvätskor (5 dermatologavdelningar, IVDK) (15). Vid en analys som inkluderade metallarbetare som lapptestats vid 31 dermatologavdelningar år 2002-2003 på grund av misstänkt eksem relaterat till skärvätskor uppgavs positiv testreaktion för etanolamin (2% i vaselin) hos 23 av 199, medan tveksamt resultat förelåg för 16 personer och hos en person sågs reaktion på grund av irritation (16). I en senare studie gjordes en retrospektiv analys av lapptestresultat (2% etanolamin i vaselin) från IVDK 1999-2003 för 370 metallarbetare med misstänkt skärljerrelaterat eksem och 452 patienter utan känd yrkesmässig exponering för etanolamin (åldersmatchad kontrollgrupp). Positivt resultat sågs hos 45 metallarbetare och 6 personer i kontrollgruppen och tveksamt resultat för 26 respektive 18 personer. För 2 personer i kontrollgruppen uppgavs vidare reaktion beroende på irritation (18). I en studie publicerad 2006 rapporterades positiv lapptestreaktion med 2% etanolamin i vaselin hos 11/99 metallarbetare med misstänkt yrkeseksem från skärolja (19).

I ett tyskt multicenterprojekt (ett 50-tal kliniker inom IVDK) insamlades data för patienter med misstänkt allergiskt kontakteksem 1992-2007. Av 9602 patienter hade 8830 negativt resultat, 335 tveksamt resultat och 19 ”follikulär” reaktion i lapptest med etanolamin (2% i vaselin). 363 patienter hade positiva reaktioner och 55 uppgavs ha haft irritationsreaktioner. Metallarbetare var den dominerande yrkesgruppen bland etanolaminpositiva patienter. 118 av de 363 etanolaminpositiva personerna hade varit eller var metallarbetare sysselsatta med skär-, slip-, borrarbete eller liknande. Även prevalensen positiva reaktioner vid lapptest med etanolamin i undergrupper av män (totalt 5884 män) redovisades i studien. Prevalenserna för män som ej arbetade i metallindustri (n=2866), män som arbetade i metallindustri (n=3018) respektive män som arbetade i metallindustri och också var exponerade för vattenbaserade skärvätskor (n=632), var 2,9%, 7,0% och respektive 15,2%. Många patienter som hade positiv lapptestreaktion för etanolamin hade också positiv reaktion för dietanolamin. Sammanfattningsvis bedömde författarna att skada på hudbarriären (på grund av våtarbete, hudirritation av den alkaliska skärvätskan eller lösningsmedel och möjligen mekanisk påverkan) är en bidragande orsak till etanolaminsensibilisering hos arbetare exponerade för vattenbaserade skärvätskor (35).

I en finsk studie som bl.a. undersökte yrkesrelaterade hudsjukdomar hos personer som arbetade med tillverkning av metallprodukter (t.ex. maskinuppsättare, slipare, verktygsmaskinarbetare) rapporterades två fall med allergiskt kontakteksem rela-

terat till etanolamin. Resultaten var baserade på registerdata 1992-2001 för yrkessjukdomar och lapptestning, men författarna angav att en underdiagnostik för kontaktallergi mot etanolamin kan föreligga, eftersom etanolamin inte alltid använts i lapptest (47). I några ytterligare studier med metallarbetare (sammanlagt ett tjugotal personer med eksem) rapporterades positivt lapptestresultat för etanolamin hos ett fåtal (3, 4, 28, 33, 35).

Även i samband med annan exponering för etanolamin, t.ex. vid hårfärgning, har etanolamin uppgivits förorsaka allergiskt kontakteksem. I en tysk studie rapporterades lapptestresultat för ett fyrtiotal kliniker inom IVDK 2003-2006. Positivt lapptestresultat erhöles med etanolamin (2% i vaselin) hos 11/595 kvinnliga frisörkunder och 7/401 kvinnliga frisörer. En signifikant förändring över tidsperioden (4 år) observerades med högre prevalens positiva reaktioner för etanolamin under 2005/2006 (49). Tidigare data (1998-2000) registrerade inom IVDK visade att 4/22 patienter med misstänkt känslighet för innehållsämnen i hårfärg reagerat positivt i lapptest med etanolamin (2% i vaselin), som ingick i produkterna (10). Positiv reaktion i lapptest med bl.a. etanolamin (2% i vaselin) rapporterades också hos en tandsköterska med yrkesrelaterat eksem. Etanolamin ingick i ett desinfektionsmedel som dock även innehöll andra sensibiliserande ämnen (48).

Baserat på ovanstående redovisade humandata om sensibilisering är slutsatsen att etanolamin är ett svagt kontaktallergen.

Djurdata

Ämnet är måttligt akuttoxiskt vid peroral administration eller hudapplikation. LD₅₀ vid peroral administration till råttor har i några studier rapporterats vara 1,7-3,3 g/kg (21, 45, 50). Opublicerade data anger ett LD₅₀ omkring 1 g/kg vid hudapplikation (kanin) (1).

I en äldre inhalationsstudie (52) exponerades hundar för 6, 12, 26 eller 102 ppm, marsvin för 15 eller 75 ppm och råttor för 5, 12 eller 66 ppm etanolamin (tabell 1). Exponeringen (helkroppsexponering) var i stort sett kontinuerlig och pågick under upp till 90 dagar. Vid exponering för 5-6 ppm rapporterades bl.a. lätta beteendeförändringar och viss hudirritation (se nedan). Råttor som exponerades för 5 ppm blev lite långsammare i rörelserna och hade tunnare päls på vissa delar av kroppen efter 3 veckors exponering. Missfärgad päls sågs hos alla råttor efter 12 dagar. De exponerade hundarna (6 ppm) blev också något mindre aktiva efter ett par veckors exponering, men inga onormala värden för puls, temperatur eller hjärt-/lungljud noterades (registrerades bara hos hundar). Hundarnas päls blev successivt allt gulare och även lite oljig, något som uppgavs orsaka visst obehag och hudirritation. Hårförlust och små sårskorpor observerades på hud som hade kontakt med golvet. Vid histologisk undersökning av huden sågs något tjockare epitel med ökad mängd avflagade celler hos både hund och råttor. Vid exponering för 12-15 ppm blev försöksdjuren slöa och försjönk i dvala ("letargi"). Hos råttor och marsvin inträffade detta efter 3-10 dagar, medan inga beteendeförändringar sågs hos hundar i början av exponeringen. Slöhet/dvala observerades senare, men hundarna återfick normalt beteende efter ca 3 veckor. De hade efter "åtskilliga" dagars exponering fått sjabbig

päls och irriterad hud (speciellt hudområden med golvkontakt). Vid histologisk undersökning (12-15 ppm) rapporterades hudförändringar av samma typ som vid exponering för 5-6 ppm. Hundar som exponerades för 26 ppm etanolamin visade omedelbart tecken på rastlöshet och obehag. Andningen var också snabbare och mindre djup än vanligt. Inom några få dagar var de mindre alerta och därefter i ett tillstånd som gränsade till dvala. Pälsen blev våt och oljig inom 2 dagar och hud som hade kontakt med golvet blev irriterad och fick små sår inom 1 vecka. Inga behandlingsrelaterade histopatologiska förändringar i andra vävnader än huden eller anmärkningsvärda effekter vid biokemiska/hematologiska undersökningar rapporterades (5-26 ppm). Vid högre exponeringsnivåer (66-102 ppm) var såväl gnagare som hundar påtagligt påverkade. 83% av råttorna och 75% av marsvinen dog inom 3-4 veckor. Hundarna blev apatiska inom något dygn och en hund (av tre) dog. Sår på huden och områden med nekros (ända ner till underliggande muskler i vissa fall) observerades. Även inflammatoriska förändringar i lungor och förändringar i lever och njurar (histopatologi) sågs vid dessa lufthalter (66-102 ppm). Vid 102 ppm rapporterades dessutom lätta frätskador i övre luftvägarnas slemhinnor, histopatologiska förändringar i mjälten och påverkan på blodbilden (lägre Hb och hematokrit, ökat antal vita blodkroppar, relativ lymfocytminskning, förändrad albumin/globulinkvot). Sammanfattningsvis bedömde författarna att kontinuerlig exponering under en längre tid för 12-15 ppm etanolamin orsakade hudirritation och "letargi" och att exponering för 5 ppm gav minimala effekter. De beräknade att den upptagna ("kvarhållna") dosen för råttor vid 12 ppm motsvarade 36-48 mg/kg kroppsvikt/dag (det antogs att ventilationen var 0,3-0,4 m³/dygn, kroppsvikten 250 gram och upptaget 100%) (52). Viss hudexponering för ämnet i vätskeform kan dock ha förelegat. Det uppgavs i studien att etanolamin kondenserade på alla ytor i exponeringskammaren vid 102 ppm och att detta gjorde pälsen våt och oljig. Våt/oljig päls och små sår på hud med golvkontakt sågs även vid låga lufthalter.

Sammanfattningen av en publicerad inhalationsstudie med etanolamin (Exp key repeated dose toxicity: inhalation.001) som ingår i industrins registreringsdossier är tillgänglig (2012-05-15) på ECHAs hemsida, <http://echa.europa.eu/>. Resultaten och slutsatserna i studien är dock svårbedömda då de är ofullständigt redovisade.

I en gammal och kortfattat beskriven studie med administration av etanolamin i födan (doser 160-2670 mg/kg/dag) till råttor under 90 dagar uppgavs att förändrade lever- eller njurvikter noterats vid dagliga doser på 640 mg/kg och dödsfall vid 1280 mg/kg. Maximal daglig dos som inte gav någon toxisk effekt (NOAEL) rapporterades vara 320 mg/kg (45).

I försök på råttor med injektion i bukhålan av neutraliserat etanolamin (500 mg/kg kroppsvikt) påvisades 50% hämning av GABA-aminotransferasaktiviteten i hjärna. Även signifikant ökade halter av signalsubstansen GABA (gamma-aminosmörtsyra) i hjärna rapporterades (enzymet GABA-aminotransferas bryter ner GABA). Vid *in vitro* försök var IC₅₀ (koncentration som gav 50% hämning) för hämning av GABA-aminotransferas i råttor 3,9 mmol/l och signifikant hämning av enzymet uppträdde vid koncentrationer >0,5 mmol/l. Författarna uppgav att etanolamin hämmade GABA-aminotransferas mer effektivt än det antiepileptiska (GABA-för-

höjande) läkemedlet valproat, men uppgav även att etanolamin var en relativt svag hämmare av GABA-aminotransferas (39). I ett annat *in vitro*-försök visades att etanolamin (neutraliserat) hämmade enzymet acetylkolinesteras vid höga koncentrationer (50% hämning vid 40 mmol/l) (21).

I en studie på marsvin med inhalation genom trakealkanyl av en aerosol av en etanolaminlösning (3,3%-ig lösning med pH 12,0) eller av en aerosol av en kaliumhydroxidlösning (pH 12,0) rapporterades att bronksammandragningarna var mest uttalade vid exponering för etanolamin. Vidare undersöktes på olika sätt om ämnen kända för att inducera bronksammandragning (t.ex. histamin, acetylkolin) var involverade i etanolamin-inducerad bronkkonstriktion. Författarna anger att resultaten antyder att astmaliknande symptom inducerade av etanolamin som aspirerats i lungorna delvis skulle kunna bero på en stimulerande effekt av etanolamin på histamin-H₁- och muskarinreceptorer (30).

I en fransk studie påvisades att utspädd etanolamin var mycket irriterande vid instillation i kaninöga. En blödning som pågick under flera dagar började ca 30 minuter efter instillationen (11). I en äldre studie rapporterades att en droppe etanolamin i ögat på kanin kan orsaka skada motsvarande grad 9 av 10 efter 24 timmar (20). Mild ögonirritation rapporterades för 10% etanolaminlösning i Draize-test *in vivo* (41). I ett *in vitro* test (EYTEX) klassificerades (grovt) både utspädd etanolamin och 10%-ig vattenlösning av etanolamin som allvarligt/extremt ögonirriterande, medan 1%-ig vattenlösning klassificerades som måttligt/allvarligt ögonirriterande (41).

Outspädd etanolamin har rapporterats vara mycket hudirriterande vid försök på kanin (index: 7 av max 8). Vid histologisk undersökning sågs nekrotiska förändringar (11). Vid applikation av 1, 5 eller 10%-ig etanolaminlösning (i aceton) på huden på mus och histologisk utvärdering (ljusmikroskop) efter 20 timmar rapporterades inga hudskador. Vid *in vitro* test på mushud indikerades dock en mild toxisk effekt i form av ökad aktivitet av enzymet laktatdehydrogenas av 5 och 10%-ig etanolaminlösning i aceton (men ej av 1%-ig lösning) (24). Opublicerade data (citerade i referens 32) anger att vattenlösningar innehållande 25%, 50% eller 75% etanolamin kan vara frätande på kaninhud.

I två försök på marsvin (GPMT) med induktion och senare provokation med etanolamin (provokation med 0,41%, 2,05% och 4,1%) hade 3/15, 2/15 och 3/15 respektive 0/15, 1/15 och 1/15 positiv reaktion efter 3 dygn. I försök 1 reagerade 2/15 djur mot vehikeln (vatten). I försök 2 reagerade inget djur mot vehikeln (koksaltlösning). Ingen positiv reaktion förelåg efter 3 dygn vid provokation med etanolamin, vatten eller koksaltlösning hos kontroldjur som inte inducerats med etanolamin (1/12 kontroldjur fick reaktion av koksaltlösning efter 2 dygn) (35, 51). Ingen klar hudsensibiliserande effekt rapporterades heller vid test med 10%, 30% eller 70% etanolamin som hydroklorid i "local lymph node assay" på mus. Studien (från 2007) är opublicerad, men det har uppgivits att den var utförd enligt OECD guideline 429 (35).

Mutagenicitet/genotoxicitet

Etanolamin var inte mutagent i olika tester *in vitro* på bakterier (*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 eller TA100, *Escherichia coli* WP₂ och WP₂ *uvrA*) med eller utan metabolisk aktivering. Inte heller inducerades mitotisk genkonversion i jästsvampen *Saccharomyces cerevisiae* vid prövning med eller utan metabolisk aktivering. I andra *in vitro* försök sågs varken induktion av strukturell kromosomskada på råttleverceller eller morfologisk celltransformation på hamsterembryoceller (8, 22, 27, 42).

Carcinogenicitet

Inga djurexperimentella cancerstudier över etanolamin har påträffats i litteraturen.

I en retrospektiv kohortstudie över bilarbetare undersöktes sambandet mellan blåscancer-/lungcancerincidens (1985-2004) och exponering för skärvätskor. Inget samband påvisades med varken blåscancer eller lungcancer för de typer av skärvätskor som kunde ha innehållit etanolaminer (oklart vilka etanolaminer). Inte heller associerades duration av exponering för etanolaminer (ingen exponering, <1år, ≥1 år) med ökad risk för blåscancer eller lungcancer (säkerhetsdatablad användes för att identifiera exponering för etanolaminer) (14).

Reproduktionseffekter

I en äldre och ofullständigt avrapporterad inhalationsstudie uppgavs att spermatogenesis "föreföll vara" minskad hos marsvin som exponerats för 75 ppm under upp till 24 dagar (75% av djuren dog) och att spermatogenesisen var undertryckt hos hundar som exponerades för 102 ppm under upp till 30 dagar (en av tre hundar dog) (52).

Reproduktionseffekter undersöktes på råtta och kanin i en studie med hudapplikation av etanolamin under dräktighet. Etanolamin applicerades på huden (6 timmar/dag, under ocklusion) som 1-22,5%-ig (råtta) respektive 0,5-3,75%-ig (kanin) vattenlösning. Etanolaminexponeringen i grupperna var 10, 25, 75 eller 225 mg/kg/dag (råtta) respektive 10, 25 eller 75 mg/kg/dag (kanin) och djuren exponerades dag 6-15 (råtta) eller 6-18 (kanin). De parametrar som utvärderades var bl.a. antal implantationer, resorptioner och döda foster, kullstorlek, fostervikt, könkvot och variationer/missbildningar. Inga statistiskt signifikanta effekter på reproduktionen hos råtta eller kanin redovisades. Signifikant minskad kroppsviktökning (ej signifikant sämre födointag) noterades hos råttmödrar vid exponering för 225 mg/kg/dag och hudirritation/nekroser på exponeringsytan sågs i denna exponeringsgrupp. Viktutvecklingen för kaninmödrar i högdosgruppen (75 mg/kg/dag) var också försämrade under dräktigheten, dock ej signifikant. Kaninerna i högdosgruppen fick allvarlig hudirritation med nekroser, medan lättare hudirritation observerades hos några kaniner som exponerades för 25 mg/kg/dag. Inga signifikanta, behandlingsrelaterade effekter på lever- och njurvikter noterades hos råtta eller kanin vid någon exponeringsnivå. Inte heller för hematologiska

parametrar sågs signifikanta effekter i någon grupp (endast kaniner utvärderades) (36).

I en studie på råttor med sondmatning med 40, 120 eller 450 mg etanolamin/kg/dag (i vattenlösning) dag 6-15 under dräktighet (40 djur/grupp) rapporterades inga signifikanta och klart behandlingsrelaterade reproduktions-effekter (bl.a. studerades antal implantationer, resorptioner, levande foster, kullstorlek, könkvot, fostervikt och variationer/missbildningar). NOEL för utvecklingstoxicitet angavs till 450 mg/kg/dag. Behandlingsrelaterad toxicitet sågs dock hos mödrarna i högdosgruppen i form av försämrad viktutveckling och sämre födointag och NOEL för maternell toxicitet angavs till 120 mg/kg/dag (23).

I en äldre studie sondmatades råttor med vattenlösning av etanolamin (0,25-2,5 %) dag 6-15 under dräktighet. Etanolamindoserna i grupperna (10 djur/grupp; 34 i kontrollgruppen) var 0, 50, 300 eller 500 mg/kg kroppsvikt/dag. Ingen signifikant påverkan på antal implantationer rapporterades för någon grupp. Summan av antal döda eller ”missbildade” foster/hona var dock dosberoende och signifikant ökad i alla exponerade grupper (4,7, 6,1 respektive 6,4 vs. 1,6). För embryoletalitet enbart förelåg signifikant ökning bara i högdosgruppen. För ”missbildade” foster (inkluderar även variationer och små foster) enbart sågs en ökning i alla dosgrupper men utan dos-responssamband. Den ökade incidensen av små foster angavs som ett uttryck för intrauterin tillväxthämning (detta verkar speciellt ha drabbat några honor i mellandosgruppen). Försämrad viktökning hos mödrar (gruppgenomsnitt) påvisades inte i någon av de exponerade grupperna. Tecken på maternell toxicitet (initialt ”letargi”, följt av ökad aktivitet och aggressivitet) sågs dock hos några råttor i högdosgruppen inom 1 timme efter sondmatningen, men alla djur föreföll normala 8 timmar efter sondmatningen (40). Studien har kritiserats avseende studiedesign (den var ej designad för riskbedömning), antal djur i de exponerade grupperna och klassificering av ”missbildningar”, samt för att inga dos-responssamband förelåg för någon av de rapporterade ”missbildningarna” (23, 36).

Sammanfattningen av en opublicerad flergenerationsstudie med etanolaminhydroklorid (Exp key toxicity to reproduction.001) som ingår i industrins registreringsdossier är tillgänglig (2012-05-15) på ECHAs hemsida, <http://echa.europa.eu/>. Resultaten och slutsatserna i studien är dock svårbedömda då de är ofullständigt redovisade.

Dos-effekt-/dos-responssamband

Humandata saknas för bedömning av dos-effekt-/dos-responssamband vid yrkesmässig exponering för etanolamin. Lukttröskeln för etanolamin har angivits till 2,6 ppm (52).

I en äldre djurexperimentell studie (52) med i stort sett kontinuerlig inhalationsexponering för etanolamin uppgavs lätta beteendeförändringar och viss hudirritation efter en tids exponering vid 5-6 ppm. Vid 12-15 ppm rapporterades allvarliga beteendeförändringar (dvala) och hudirritation. Teoretiskt beräknad upptagen dos vid inhalationsexponering för 12 ppm var 36-48 mg/kg kroppsvikt/dag (råttor). Minskad spermatogenes uppgavs föreligga vid lufthalter omkring

75-102 ppm. Många djur dog dock vid dessa lufthalter och studien var mycket ofullständigt avrapporterad med avseende på effekter på spermier. Det kan inte uteslutas att hudexponering för ämnet i vätskeform förelåg i studien (i synnerhet vid höga lufthalter). Det kan vidare inte bedömas i vilken utsträckning de observerade beteendeförändringarna berodde på irritation (52).

I djurförsök med peroral administration av höga doser etanolamin (500 mg/kg kroppsvikt/dag) under dräktigheten har ökad embryotalitet observerats. Övergående effekter på beteende, men inte påverkan på viktökning, sågs hos mödrar i denna dosgrupp (40).

Normal urinutsöndring av etanolamin (24 timmar) hos människa har rapporterats vara 5-57 mg/dag. Genomsnittsvärden på 0,16 och 0,49 mg/kg kroppsvikt/dag för män respektive kvinnor har angivits. Dessa värden för normal utsöndring av etanolamin i urin var lägre än de värden som angavs för råtta och kanin (37).

Slutsatser

Humandata saknas för att fastställa kritisk effektnivå för etanolamin vid yrkesmässig exponering, men baserat på ämnets kemiska egenskaper bedöms den kritiska effekten vara slemhinneirritation. I en äldre studie på försöksdjur med i stort sett kontinuerlig exponering under dygnet rapporterades viss hudirritation och lätt beteendepåverkan vid lufthalter på 5-6 ppm och allvarliga beteendeförändringar (dvala) vid 12 ppm. Det kan inte uteslutas att hudexponering för ämnet i vätskeform förekom och att detta kan ha påverkat resultaten.

Direktkontakt med etanolamin som vätska (även som utspädd lösning) kan ge frätskada på ögon och hud. Hudexponering för etanolamin i vätskeform kan vidare resultera i ett betydande hudupptag. Hudkontakt med etanolamin kan också orsaka allergiskt kontakteksem.

Tabell 1. Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering¹ för etanolamin (52).

Exponering		Djurslag	Effekt
ppm	tid ²		
5	24 tim/dygn, 7 d/v, 40 d	Råtta	Missfärgning av päls efter 12 dagar, senare partiell hårförlust och något långsammare rörelser; något tjockare hudepitel med ökad mängd avlagade celler.
6	24 tim/dygn, 7 d/v, 60 d	Hund	Successivt gulare och lite oljig päls, djuren något mindre alerta/aktiva efter några veckor, viss hudirritation, hårförlust och små sårskorpor på hud med golvkontakt; något tjockare hudepitel med ökad mängd avlagade celler.
12	24 tim/dygn, 7 d/v, 90 d	Hund	Efter en tid sjabbig päls, hudirritation (speciellt av hud med golvkontakt) och temporär (3 veckor) slöhet/dvala; något tjockare hudepitel med ökad mängd avlagade celler.
12	24 tim/dygn, 7 d/v, 90 d	Råtta	Viss slöhet efter ca 3 dagar, dvala efter ca 10 dagar, ca 10% lägre viktökning, temporärt tunn päls (vissa ställen); något tjockare hudepitel med ökad mängd avlagade celler.
15	24 tim/dygn, 7 d/v, 90 d	Marsvin	Viss slöhet efter ca 3 dagar, dvala efter ca 10 dagar, ca 10% lägre viktökning; något tjockare hudepitel med ökad mängd avlagade celler.
26	24 tim/dygn, 7 d/v, 90 d	Hund	Omedelbara tecken på rastlöshet och obehag, snabb och ytlig andning; efter några dagar slöhet/dvala, lätta darningar i bakbenen, våt/oljig päls, små sår och tunn päls på hud med golvkontakt.
66 ³	24 tim/dygn, 7 d/v, 30 d	Råtta	37/45 dog; rastlöshet, apati, våt/oljig och tunn päls, sårskorpor på huden, ansträngd andning; histopatologiska förändringar i hud, lungor, lever, njurar.
75	24 tim/dygn, 7 d/v, 24 d	Marsvin	17/22 dog; tydlig påverkan (se råttor 66 ppm); histopatologiska förändringar (se råttor 66 ppm); minskad spermatogenes.
102 ³	24 tim/dygn, 7 d/v, 30 d	Hund	1/3 dog; rastlöshet, kräkningar, apati/dvala, feber, våt/oljig päls, sår på huden; histopatologiska förändringar i hud (inflammation, nekros), luftvägar (lätta frätskador, inflammation, blödningar), lever, njurar och mjälte; hematologiska förändringar; undertryckt spermatogenes i testiklarna.

tim = timmar; d = dagar; v = vecka

¹ Viss hudexponering för etanolamin i vätskeform kan ha förelegat. Etanolamin kondenserade på alla ytor i exponeringskammaren vid 102 ppm, vilket uppgavs ha förorsakat våt och oljig päls. Våt/oljig päls och små sår på hud med golvkontakt sågs även vid lägre exponeringsnivåer.

² Antal dagar anger maximal exponeringstid, dvs. tiden för de djur som överlevde hela perioden.

³ För dessa exponeringar var standardavvikelsen (lufthalt) omkring 30%.

Potentiella intressekonflikter

Inga potentiella intressekonflikter uppgivna.

Referenser

1. ACGIH. Ethanolamine. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. 7th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001:2 pp.
2. Bello A, Quinn MM, Perry MJ, Milton DK. Characterization of occupational exposures to cleaning products used for common cleaning tasks-a pilot study of hospital cleaners. *Environ Health* 2009;8:doi:10.1186/1476-069X-8-11.
3. Bhushan M, Craven NM, Beck MH. Contact allergy to 2-aminoethanol (monoethanolamine) in a soluble oil. *Contact Dermatitis* 1998;39:321.
4. Blum A, Lischka G. Allergic contact dermatitis from mono-, di- and triethanolamine. *Contact Dermatitis* 1997;36:166.
5. Bunge AL. Re: "Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation". *Am J Ind Med* 1998;34:89-90.
6. Cavender FL. Aliphatic and alicyclic amines. In: Bingham E, Cohrssen B, Powell CH, eds. *Patty's Toxicology 5th ed*. John Wiley & Sons, Inc, New York. 2001;4:683-815.
7. Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel. Final report on the safety assessment of triethanolamine, diethanolamine and monoethanolamine. *J Am Coll Toxicol* 1983;2:183-235.
8. Dean BJ, Brooks TM, Hodson-Walker G, Hutson DH. Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals. *Mutat Res* 1985;153:57-77.
9. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2-Aminoethanol. In: Greim H, ed. *Occupational Toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens*, vol 12., Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag, 1999:15-35.
10. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). *The MAK Collection for Occupational Health and Safety*. MAK Value Documentation for 2-Aminoethanol, 2001. Wiley online library: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb14143d0033/pdf>
11. Dutre-Catella H, Lich NP, Huyen VN, Truhaut R, Shechter E. Etude comparative de l'agressivité cutanée et oculaire des éthanolamines (mono-, di, tri et poly) [Comparative study of skin and eye irritation by ethanolamines (mono, di, tri and poly)]. *Arch Mal Prof* 1982;43:455-460. (På franska, engelskt abstrakt)
12. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals). *Strategy for skin notation*. ECETOC Document 1993;31.
13. Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO. Dermal absorption potential of industrial chemicals: Criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 1990;17:617-635.
14. Friesen MC, Costello S, Eisen EA. Quantitative exposure to metalworking fluids and bladder cancer incidence in a cohort of autoworkers. *Am J Epidemiol* 2009;169:1471-1478.
15. Geier J, Lessmann H, Frosch PJ, Pirker C, Koch P, Aschoff R, Richter G, Becker D, Eckert C, Uter W, Schnuch A, Fuchs T. Patch testing with components of water-based metalworking fluids. *Contact Dermatitis* 2003;49:85-90.
16. Geier J, Lessmann H, Dickel H, Frosch PJ, Koch P, Becker D, Jappe U, Aberer W, Schnuch A, Uter W. Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 2004;51:118-130.
17. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Contact sensitizations in metalworkers with occupational dermatitis exposed to water-based metalworking fluids: results of the research project "FaSt". *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:543-551.

18. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Diagnostic quality of the patch test preparation monoethanolamine 2% pet. *Contact Dermatitis* 2005;52:171-173.
19. Geier J, Lessmann H, Becker D, Bruze M, Frosch PJ, Fuchs T, Jappe U, Koch P, Pfoehler C, Skudlik C. Patch testing with components of water-based metalworking fluids: results of a multicentre study with a second series. *Contact Dermatitis* 2006;55:322-329.
20. Grant WM, Schuman JS. *Toxicology of the eye*. 4th ed. Springfield, Illinois, USA: CC Thomas Publ, 1993:654-655.
21. Hartung R, Cornish HH. Cholinesterase inhibition in the acute toxicity of alkyl-substituted 2-aminoethanols. *Toxicol Appl Pharmacol* 1968;12:486-494.
22. Hedenstedt A. Mutagenicity screening of industrial chemicals: seven aliphatic amines and one amide tested in the Salmonella/microsomal assay. *Mutat Res* 1978;53:198-199. Abstract.
23. Hellwig J, Liberacki AB. Evaluation of the pre-, peri-, and postnatal toxicity of monoethanolamine in rats following repeated oral administration during organogenesis. *Fundam Appl Toxicol* 1997;40:158-162.
24. Helman RG, Hall JW, Kao JY. Acute dermal toxicity: *In vivo* and *in vitro* comparisons in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1986;7:94-100.
25. Henriks-Eckerman ML, Suuronen K, Jolanki R, Riala R, Tuomi T. Determination of occupational exposure to alkanolamines in metal-working fluids. *Ann Occup Hyg* 2007;51:153-160.
26. Henriks-Eckerman ML, Suuronen K, Jolanki R. Analysis of allergens in metalworking fluids. *Contact Dermatitis* 2008;59:261-267.
27. Inoue K, Sunakawa T, Okamoto K, Tanaka Y. Mutagenicity tests and *in vitro* transformation assays on triethanolamine. *Mutat Res* 1982;101:305-313.
28. Irigoyen JA, Borrero PG. Allergologia et immunopathologia. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:187-188.
29. Kamiyo Y, Soma K, Inoue A, Nagai T, Kurihara K. Acute respiratory distress syndrome following asthma-like symptoms from massive ingestion of a monoethanolamine-containing detergent. *Vet Human Toxicol* 2004;46:79-80.
30. Kamiyo Y, Hayashi I, Ide A, Yoshimura K, Soma K, Majima M. Effects of inhaled monoethanolamine on bronchoconstriction. *J Appl Toxicol* 2009;29:15-19.
31. Klain GJ, Reifenrath WG, Black KE. Distribution and metabolism of topically applied ethanolamine. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5:S127-S133.
32. Knaak JB, Leung HW, Stott WT, Busch J, Bilsky J. Toxicology of mono-, di-, and triethanolamine. *Rev Environ Contam Toxicol* 1997;149:1-86.
33. Koch P. Occupational allergic contact dermatitis from oleyl alcohol and monoethanolamine in a metalworking fluid. *Contact Dermatitis* 1995;33:273.
34. Lavoué J, Bégin D, Gérin M. Technical, occupational health and environmental aspects of metal degreasing with aqueous cleaners. *Ann Occup Hyg* 2003;47:441-459.
35. Lessmann H, Uter W, Schnuch A, Geier J. Skin sensitizing properties of the ethanolamines mono-, di-, and triethanolamine. Data analysis of a multicentre surveillance network (IVDK*) and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2009;60:243-255.
36. Liberacki AB, Neeper-Bradley TL, Breslin WJ, Zielke GJ. Evaluation of the developmental toxicity of dermally applied monoethanolamine in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1996;31:117-123.
37. Luck JM, Wilcox A. On the determination of ethanolamine in urine and the factors affecting its daily output. *J Biol Chem* 1953;205:859-866.
38. Lundberg P, ed. *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 13. Etanolamin. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. Arbete och Hälsa* 1992;46:10-18. Arbetsmiljöstitutet, Solna.

39. Löscher W. Effect of 2-aminoethanol on the synthesis, binding, uptake and metabolism of GABA. *Neurosci Letters* 1983;42:293-297.
40. Mankes RF. Studies on the embryopathic effects of ethanolamine in Long-Evans rats. Preferential embryopathy in pups contiguous with male siblings in utero. *Teratog Carcinog Mutagen* 1986;6:403-417.
41. Matsukawa K, Masuda K, Kakishima H, Suzuki K, Nakagawa Y, Matsushige C, Imanishi Y, Nakamura T, Mizutani A, Watanabe R, Shingai T, Kaneko T, Hirose A, Ohno Y. Interlaboratory validation of the *in vitro* eye irritation tests for cosmetic ingredients. (11) EYETEX™. *Toxicology in vitro* 1999;13:209-217.
42. Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 1986;8 Suppl 7: 1-119.
43. Mäkelä R, Kauppi P, Suuronen K, Tuppurainen M, Hannu T. Occupational asthma in professional cleaning work: a clinical study. *Occup Med* 2011;61:121-126.
44. Savonius B, Keskinen H, Tuppurainen M, Kanerva L. Occupational asthma caused by ethanolamines. *Allergy* 1994;49:877-881.
45. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data: List IV. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 1951;4:119-122.
46. Sun JD, Beskitt JL, Tallant MJ, Frantz SW. In vitro skin penetration of monoethanolamine and diethanolamine using excised skin from rats, mice, rabbits, and humans. *J Toxicol - Cut Ocular Toxicol* 1996;15:131-146.
47. Suuronen K, Aalto-Korte K, Piipari R, Tuomi T, Jolanki R. Occupational dermatitis and allergic respiratory diseases in Finnish metalworking machinists. *Occup Med* 2007;57:277-283.
48. Ulrich S, Skudlik C, John SM. Occupational allergic contact dermatitis from monoethanolamine in a dental nurse. *Contact Dermatitis* 2007;56:292-293.
49. Uter W, Lessmann H, Geier J, Schnuch A. Contact allergy to hairdressing allergens in female hairdressers and clients – current data from the IVDK, 2003-2006. *JDDG* 2007;5:993-1001.
50. Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER. Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;42:417-423.
51. Wahlberg JE, Boman A. Alkanolamines – sensitizing capacity, cross reactivity and review of patch test reactivity. *Dermatosen* 1996;44:222-224.
52. Weeks MH, Downing TO, Musselman NP, Carson TR, Groff WA. The effects of continuous exposure of animals to ethanolamine vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 1960;21:374-381.

Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 32. Arbete och Hälsa 2012;46(6),1-81. Göteborgs Universitet.

Sammanställningar baserade på kritisk genomgång och värdering av de vetenskapliga fakta, vilka är relevanta som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Volymen omfattar de underlag som avgivits från Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden vid Arbetsmiljöverket under perioden oktober 2010 till och med maj 2012.

Nyckelord: n-Butylakrylat, Dietylamin, Etanolamin, Etylamin, Hygieniskt gränsvärde, Koldioxid, Riskvärdering, Toxikologi, Vetenskapligt underlag.

Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 32. Arbete och Hälsa 2012;46(6),1-81. University of Gothenburg, Sweden.

Critical review and evaluation of those scientific data which are relevant as a background for discussion of Swedish occupational exposure limits. This volume consists of the consensus reports given by the Swedish Criteria Group for Occupational Standards at the Swedish Work Environment Authority from October, 2010 through May, 2012.

Key Words: n-Butyl acrylate, Carbon dioxide, Consensus report, Diethylamine, Ethylamine, Ethanolamine, Occupational exposure limit (OEL), Risk assessment, Scientific basis, Toxicology.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. XXXII" will be published in Arbete och Hälsa.

BILAGA

Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH år:volym(nr)	Nr. i serien av vetenskapliga underlag
Acetaldehyd	1987-02-17	1987:38	8
Acetamid	1991-12-11	1992:46	13
Aceton	1987-10-20	1988:31	9
Acetonitril	1989-09-12	1991:7	11
Akrylamid	1991-04-17	1992:2	12
Akrylater	1984-09-12	1985:31	6
Akrylnitril	1987-04-28	1987:38	8
Alicykliska kolväten, C ₅ -C ₁₅	1984-04-25	1984:43	5
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983:35	4
Alifatiska kolväten, C ₁₀ -C ₁₅	1983-06-01	1983:35	4
Alifatiska monoketoner	1990-09-05	1992:2	12
Alkaner, C ₁₀ -C ₁₅	1983-06-01	1983:35	4
Allylalkohol	1986-09-09	1987:38	8
Allylamin	1983-08-25	1983:35	4
Allylklorid	1989-06-06	1989:31	10
Aluminium	1982-04-21	1982:23	3
reviderat	1994-09-14	1995:18	16
Aluminiumtrifluorid	2004-09-15	2005:16	26
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19	1
Ammoniak	1987-04-28	1987:38	8
reviderat	2005-10-24	2006:9	27
Ammoniumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Amylacetat	1983-03-23	1983:35	4
reviderat	2000-06-14	2000:21	21
Anilin	1988-10-26	1989:31	10
Antimon och antimonföreningar	1999-12-08	2000:21	21
Antrakinon	1987-11-26	1988:31	9
Arsenik, oorganisk	1980-12-09	1982:8	2
reviderat	1984-02-15	1984:43	5
Arsin	1987-10-20	1988:31	9
Asbest	1981-10-21	1982:23	3
Asfaltrök	2010-04-14	2011:45(3)	31
Barium	1987-06-16	1987:38	8
reviderat	1994-01-26	1994:29	15
Bensen	1981-03-04	1982:8	2
reviderat	1988-02-24	1988:31	9
Bensoylperoxid	1985-02-13	1985:31	6

Beryllium	1984-04-25	1984:43	5
Bitumenrök	2010-04-14	2011:45(3)	31
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	1990-09-05	1992:2	12
reviderat	2004-12-08	2005:16	26
Bomullsdamm	1986-02-19	1986:34	7
Bornitrid	1993-01-27	1993:36	14
Borsyra, Borax	1982-10-06	1983:35	4
Butadien	1985-10-23	1986:34	7
1-Butanol	1981-06-17	1982:23	3
Butanoler	1984-06-06	1984:43	5
1-Butylacetat	1984-06-06	1984:43	5
Butylacetater	1998-02-11	1998:24	19
n-Butylakrylat	2011-09-28	2012:46(6)	32
Butylamin	1982-08-25	1983:35	4
Butylglykol	1982-10-06	1983:35	4
γ -Butyrolakton	2004-06-02	2004:16	25
Cyanamid	1998-09-30	1999:25	20
Cyanoakrylater	1997-03-05	1997:24	18
Cyanväte	2001-02-07	2001:19	22
Cykloalkaner, C5-C15	1984-04-25	1984:43	5
Cyklohexanon	1982-03-10	1982:23	3
reviderat	1999-02-24	1999:25	20
Cyklohexanonperoxid	1985-02-13	1985:31	6
Cyklohexylamin	1990-02-07	1991:7	11
Desfluran	1998-05-27	1998:24	19
Diacetonalkohol	1988-12-14	1989:31	10
4,4'-Diaminodifenylmetan (MDA)	1987-06-16	1987:38	8
reviderat	2001-10-03	2002:18	23
4,4'-diamino-3-3'-diklorofenylmetan (MOCA)	2004-02-04	2004:16	25
1,2-Dibrom-3-klorpropan (DBCP)	1979-05-30	1981:19	1
Dicyklopentadien	1994-03-23	1994:29	15
Dieselavgaser	2002-12-04	2003:15	24
Dietanolamin	1991-09-04	1992:46	13
Dietylamin	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	2011-02-16	2012:46(6)	32
2-Dietylamoetanol (DEAE)	1995-01-25	1995:18	16
Dietylglykol	1992-09-16	1993:36	14
Dietylglykolbutyleter +acetat	1995-01-25	1995:18	16
Dietylglykoletyleter + acetat	1996-12-11	1997:24	18
Dietylglykolisobutyleter	1995-01-25	1995:18	16
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24	17
Dietylentriamin	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	1995-01-25	1995:18	16
Difenylamin	1995-01-25	1995:18	16

4,4'- Difenylmetandiisocyanat (MDI)	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22
Diisocyanater	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22
Diisopropylamin	1990-02-07	1991:7	11
Diklorbensener	1998-02-11	1998:24	19
Diklordifluormetan	1982-06-02	1982:23	3
1,2-Diklorethan	1980-02-29	1981:19	1
Diklormetan	1980-02-29	1981:19	1
Dikumylperoxid	1985-02-13	1985:31	6
Dikväveoxid	1981-12-09	1982:23	3
reviderat	2006-06-07	2006:9	27
N,N-Dimetylacetamid	1994-03-23	1994:29	15
Dimetyladipat	1998-12-09	1999:25	20
Dimetylamin	1997-12-10	1998:24	19
N,N-Dimetylanilin	1989-12-12	1991:7	11
Dimetyldisulfid	1986-09-09	1987:38	8
Dimetyleter	1994-09-14	1995:18	16
Dimetyletylamin	1991-06-12	1992:2	12
Dimetylformamid (DMF)	1983-03-23	1983:35	4
Dimetylglutarat	1998-12-09	1999:25	20
Dimetylhydrazin	1993-01-27	1993:36	14
Dimetylsuccinat	1998-12-09	1999:25	20
Dimetylsulfid	1986-09-09	1987:38	8
Dimetylsulfoxid, DMSO	1991-12-11	1992:46	13
Dinitrotoluen	1991-04-17	1992:2	12
Dioxan	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	1992-03-04	1992:46	13
Dipropylenglykol	1993-05-26	1993:36	14
Dipropylenglykolmonometyleter	1990-12-12	1992:2	12
Disulfiram	1989-10-31	1991:7	11
Enzymer, industriella	1996-06-05	1996:24	17
Etanolamin	1991-09-05	1992:46	13
reviderat	2012-05-30	2012:46(6)	32
Etanolånga	1990-05-30	1991:7	11
Eten (Etylen)	1996-12-11	1997:24	18
Etylacetat	1990-03-28	1991:7	11
Etylamin	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	2011-02-16	2012:46(6)	32
Etylamylketon	1990-09-05	1992:2	12
Etylbensen	1986-12-16	1987:38	8
Etylendiamin	1982-08-25	1983:35	4
Etylenglykol	1981-10-21	1982:23	3
Etylenglykoldinitrat	1985-02-13	1985:31	6
Etylenglykoletyleter + acetat	2008-02-06	2009:43(1)	29
Etylenglykolmetyleter + acetat	1999-06-02	1999:25	20

Etylenglykolisopropyleter +acetat	1994-11-16	1995:18	16
Etylenglykolmonopropyleter + acetat	1993-09-15	1994:29	15
Etylenklorid	1980-02-29	1981:19	1
Etylenoxid	1981-12-09	1982:23	3
Etylentiourinämne	2000-09-27	2001:19	22
Etyleter	1993-01-27	1993:36	14
Etylglykol	1982-10-06	1983:35	4
Etylklorid	1991-12-11	1992:46	13
Fenol	1985-02-13	1985:31	6
Ferbam	1989-09-12	1991:7	11
Fibrer, naturliga kristallina (utom asbest)	1991-06-12	1992:2	12
Fibrer, oorganiska syntetiska	1981-03-04	1982:8	2
reviderat	1987-12-01	1988:31	9
Fibrer, syntetiska oorganiska och organiska	1990-05-30	1991:7	11
Fluorider	2004-09-15	2005:16	26
Fluorväte	1984-04-25	1984:43	5
reviderat	2004-09-15	2005:16	26
Formaldehyd	1979-11-20	1981:19	1
reviderat	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	2010-06-09	2011:45(3)	31
Formamid	1989-12-12	1991:7	11
Fosforklorider	1998-09-30	1999:25	20
Fosforoxider	1998-02-11	1998:24	19
Fosforsyra	2009-06-03	2010:44(2)	30
Fotogen	1988-02-24	1988:31	9
Freoner	1982-06-02	1982:23	3
Ftalater	1982-12-08	1983:35	4
Ftalsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	11
Furfural	1984-04-25	1984:43	5
Furfurylalkohol	1985-02-13	1985:31	6
Gallium	1995-01-25	1995:18	16
Glutaraldehyd	1998-09-30	1999:25	20
Glykoletrar	1982-10-06	1983:35	4
Glyoxal	1995-09-13	1996:24	17
Grafit	1997-12-10	1998:24	19
Halotan	1985-04-25	1985:31	6
2-Heptanon	1990-09-05	1992:2	12
3-Heptanon	1990-09-05	1992:2	12
Hexakloretan	1993-09-15	1994:29	15
Hexametylendiisocyanat (HDI)	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22
Hexametylentetramin	1982-08-25	1983:35	4
n-Hexan	1982-01-27	1982:23	3
n-Hexanal	2006-03-29	2006:9	27
2-Hexanon	1990-09-05	1992:2	12

Hexylenglykol	1993-11-17	1994:29	15
Hydrazin	1992-05-13	1992:46	13
Hydrokinon	1989-10-31	1991:7	11
Indium	1994-03-23	1994:29	15
Industriella enzymer	1996-06-05	1996:24	17
Isocyansyra (ICA)	2001-12-05	2002:18	23
Isoforon	1991-02-20	1992:2	12
Isoforondiisocyanat	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
Isopropanol	1981-12-09	1982:23	3
Isopropylamin	1990-02-07	1991:7	11
Isopropylbensen	1982-06-02	1982:23	3
Isopropylglykol	1994-11-16	1995:18	16
Järndimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	11
Kadmium	1980-01-18	1981:19	1
reviderat	1984-02-15	1984:43	5
reviderat	1992-05-13	1992:46	13
reviderat	2003-02-05	2003:15	24
Kalciumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Kalciumhydroxid	1999-02-24	1999:25	20
Kalciumnitrid	1993-01-27	1993:36	14
Kalciumoxid	1999-02-24	1999:25	20
Kaliumaluminiumfluorid	1997-06-04	1997:24	18
Kaliumcyanid	2001-02-07	2001:19	22
Kaliumdikromat	2000-05-24	2000:21	21
Kaliumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Kaliumhydroxid	2000-03-15	2000:21	21
Kaprolaktam	1989-10-31	1991:7	11
Katekol	1991-09-04	1992:46	13
Klor	1980-12-09	1982:8	2
Klorbensen	1992-09-16	1993:36	14
reviderat	2003-04-02	2003:15	24
o-Klorbensylidenmalononitril	1994-06-01	1994:29	15
Klordifluormetan	1982-06-02	1982:23	3
Klordioxid	1980-12-09	1982:8	2
Klorfenoler	1985-09-04	1986:34	7
Klorkresol	1990-12-12	1992:2	12
Kloropren	1986-04-16	1986:34	7
Kobolt	1982-10-27	1983:35	4
reviderat	2003-10-22	2004:16	25
Koldioxid	2011-06-15	2012:46(6)	32
Kolmonoxid	1981-12-09	1982:23	3
Koppar	1981-10-21	1982:23	3
Kreosot	1988-10-26	1989:31	10
reviderat	2007-12-05	2009:43(1)	29
Kresol	1998-02-11	1998:24	19

Krom	1979-12-14	1981:19	1
reviderat	1993-05-26	1993:36	14
reviderat	2000-05-24	2000:21	21
Kromtrioxid	2000-05-24	2000:21	21
Kumen	1982-06-02	1982:23	3
Kvarts	1996-03-13	1996:24	17
Kvicksilver, oorganiskt	1984-04-25	1984:43	5
Kväveoxider	1985-12-11	1986:34	7
Kväveoxid	1985-12-11	1986:34	7
reviderat	2007-06-13	2008:42(3)	28
Kvävedioxid	1985-12-11	1986:34	7
reviderat	2007-09-12	2008:42(3)	28
Lacknafta	1986-12-16	1987:38	8
reviderat	2006-11-13	2006:9	27
Laktater	1995-03-29	1995:18	16
Laktatestrar	1999-06-02	1999:25	20
Litium med föreningar	2003-06-04	2003:15	24
Litiumbornitrid	1993-01-27	1993:36	14
Litiumnitrid	1993-01-27	1993:36	14
Lustgas	1981-12-09	1982:23	3
reviderat	2006-06-07	2006:9	27
Lösningsmedelsblandning, neurotoxicitet	1985-04-25	1985:31	6
Maleinsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	11
Mangan	1983-02-15	1983:35	4
reviderat	1991-04-17	1992:2	12
reviderat	1997-06-04	1997:24	18
Mesityloxid	1983-05-04	1983:35	4
Metakrylater	1984-09-12	1985:31	6
Metanol	1985-04-25	1985:31	6
Metylacetat	1990-03-28	1991:7	11
Metylamin	1982-08-25	1983:35	4
Metylamylalkohol	1993-03-17	1993:36	14
Metylbromid	1988-04-27	1988:31	9
4,4'-Metylendianilin (MDA)	1987-06-16	1987:38	8
reviderat	2001-10-03	2002:18	23
4,4'-Metylen-di-(2-kloroanilin) (MOCA)	2004-02-04	2004:16	25
Metylenklorid	1980-02-29	1981:19	1
Metyletylketon	1985-02-13	1985:31	6
Metyletylketonperoxid	1985-02-13	1985:31	6
Metylformiat	1989-12-12	1991:7	11
Metylglykol	1982-10-06	1983:35	4
Metylisomylketon	1990-09-05	1992:2	12
reviderat	2002-02-06	2002:18	23
Metylisocyanat (MIC)	2001-12-05	2002:18	23
Metyljodid	1979-05-30	1981:19	1
Metylklorid	1992-03-04	1992:46	13

Metylkloroform	1981-03-04	1982:8	2
Metylmerkaptan	1986-09-09	1987:38	8
Metylmetakrylat	1993-03-17	1993:36	14
Metylpyrrolidon	1987-06-16	1987:38	8
Metyl-t-butyleter	1987-11-26	1988:31	9
reviderat	1998-09-30	1999:25	20
α -Metylstyren	2000-11-01	2001:19	22
Mjöldamm	1997-12-10	1998:24	19
Molybden	1982-10-27	1983:35	4
reviderat	2009-02-04	2010:44(2)	30
Monoklorbensen	1992-09-16	1993:36	14
Monoklorättiksyra	1991-02-20	1992:2	12
Monometylhydrazin	1992-03-04	1992:46	13
Monoterpener, några	1987-02-17	1987:38	8
Morfolin	1982-12-08	1983:35	4
reviderat	1996-06-05	1996:24	17
Myrsyra	1988-06-15	1988:31	9
Natriumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Naftalen	1998-05-27	1998:24	19
1,5-Naftylendiisocyanat	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
Natriumcyanid	2001-02-07	2001:19	22
Natriumhydroxid	2000-08-24	2000:21	21
Naturliga kristallina fibrer (utom asbest)	1991-06-12	1992:2	12
Nickel	1982-04-21	1982:23	3
Nikotin	2004-06-02	2004:16	25
Nitroetan	1989-04-04	1989:31	10
Nitroglycerin	1985-02-13	1985:31	6
Nitroglykol	1985-02-13	1985:31	6
Nitrometan	1989-06-06	1989:31	10
Nitropropan	1986-10-28	1987:38	8
2-Nitropropan	1995-03-29	1995:18	16
N-Nitrosoföreningar	1990-12-12	1992:2	12
Nitrosomorfolin	1982-12-08	1983:35	4
Nitrotoluen	1991-02-20	1992:2	12
Oljedimma	1981-04-08	1982:8	2
Organiska syraanhydrider, några	1989-09-12	1991:7	11
reviderat	2008-06-04	2009:43(1)	29
reviderat	2010-09-29	2011:45(3)	31
Oxalsyra	1988-02-24	1988:31	9
Ozon	1987-04-28	1987:38	8
reviderat	2007-02-07	2008:42(3)	28
Pappersdamm	1990-02-07	1991:7	11
Penicilliner	2005-11-23	2006:9	27
Pentaerytritol	1994-11-16	1995:18	16

1,1,1,2,2-Pentafluoretan	1999-02-24	1999:25	20
Pentaklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
Pentylacetat	2000-06-14	2000:21	21
Peroxider, organiska	1985-02-13	1985:31	6
Piperazin	1984-09-12	1985:31	6
Plastdamm, vissa	1986-12-16	1987:38	8
Platina	1997-06-04	1997:24	18
Polyaromatiska kolväten	1984-02-15	1984:43	5
Polyisocyanater	1988-04-27	1988:31	9
Propen	1995-09-13	1996:24	17
Propionsyra	1987-11-26	1988:31	9
Propylacetat	1994-09-14	1995:18	16
Propylenglykol	1984-06-06	1984:43	5
Propylenglykoldinitrat	1983-05-04	1983:35	4
Propylenglykolmonometyleter + acetat	1986-10-28	1987:38	8
Propylenoxid	1986-06-11	1986:34	7
Pyridin	1992-05-13	1992:46	13
Resorcinol	1991-09-04	1992:46	13
Salpetersyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
Saltsyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
Selen och selenföreningar	1985-12-11	1986:34	7
reviderat	1993-02-22	1993:36	14
Sevofluran	1998-05-27	1998:24	19
Silver	1986-10-28	1987:38	8
Spannmålsdamm	1988-12-14	1989:31	10
reviderat	2009-02-04	2010;44(2)	30
Stearater, några	1993-11-17	1994:29	15
Stearater, metall-, några	1993-09-15	1994:29	15
Stenkolsdamm	1986-09-09	1987:38	8
Strontium	1994-01-26	1994:29	15
Styren	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	1989-10-31	1991:7	11
reviderat	2009-04-01	2010;44(2)	30
Svaveldioxid	1985-04-25	1985:31	6
Svavelfluorider	1990-03-28	1991:7	11
Svavelsyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
Svavelväte	1983-05-04	1983:35	4
Syntetiska oorganiska fibrer	1981-03-04	1982:8	2
reviderat	1987-12-01	1988:31	9
reviderat	2003-12-03	2004:16	25
Syntetiska organiska och oorganiska fibrer	1990-05-30	1991:7	11
Talk, damm	1991-06-12	1992:2	12
Tenn med oorganiska föreningar	2003-10-22	2004:16	25
Terpener, vissa mono-	1987-02-17	1987:38	8
Terpentin	1987-02-17	1987:38	8
Tetrabrometan	1990-05-30	1991:7	11

Tetraetyltiuramdisulfid	1989-10-31	1991:7	11
1,1,1,2-Tetrafluoretan	1995-03-29	1995:18	16
Tetrahydrofuran	1989-10-31	1991:7	11
Tetrakloretan	1997-06-04	1997:24	18
Tetrakloretylen	1980-02-29	1981:19	1
2,3,4,6-Tetraklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
Tetrametyltiuramdisulfid	1989-10-31	1991:7	11
Tetranitrometan	1989-04-04	1989:31	10
Thiram	1989-10-31	1991:7	11
Tioglykolsyra	1994-06-01	1994:29	15
Tiourinämne	1987-12-01	1988:31	9
reviderat	1999-06-02	1999:25	20
Titandioxid	1989-12-21	1989:31	10
Tiuramer, vissa	1989-10-31	1991:7	11
Toluen	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	2002-02-06	2002:18	23
Toluen-2,4-diamin	2000-11-01	2001:19	22
Toluen-2,6-diamin	2000-11-01	2001:19	22
Toluendiisocyanat (TDI)	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22
Trietanolamin	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	2002-10-23	2003:15	24
Trietylamin	1984-12-05	1985:31	6
1,1,1-Trifluoretan	1999-02-24	1999:25	20
1,1,1-Trikloretan	1981-03-04	1982:8	2
Triklloretylen	1979-12-14	1981:19	1
2,4,5-Triklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
2,4,6- Triklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
Triklorfluormetan	1982-06-02	1982:23	3
Triklorbensener	1992-09-16	1993:36	14
1,1,2-Triklor-1,2,2-trifluoretan	1982-06-02	1982:23	3
Trimellitsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	11
Trimetylolpropan	1994-11-16	1995:18	16
Trinitrotoluen	1991-04-17	1992:2	12
Trädamm	1981-06-17	1982:8	2
reviderat	2000-06-25	2000:21	21
Vanadin	1983-03-15	1983:35	4
Vinylacetat	1989-06-06	1989:31	10
Vinyltoluen	1990-12-12	1992:2	12
Vätebromid	1998-02-11	1998:24	19
Vätefluorid	1984-04-25	1984:43	5
Väteperoxid	1989-04-04	1989:31	10
Xylen	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	2005-09-14	2005:16	26

Zink	1982-04-21	1982:23	3
Zinkdimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	11
Zinkkromat	2000-05-24	2000:21	21
Ziram	1989-09-12	1991:7	11
Ättiksyra	1988-06-15	1988:31	9

Insänt för publicering 2012-08-13.

Senaste utgåvorna i vetenskapliga skriftserien ARBETE OCH HÄLSA

2009;43(8). S Stendahl. Arbetsförmåga i rättstillämpningen- Prövning av rätten till kompensation för inkomstförlust efter en trafikolycka – en empirisk jämförelse mellan rättstillämpningen i allmän domstol och förvaltningsdomstol.

2009;43(9). A Thoustrup Saber and K Sørig Hougaard. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 141. Isoflurane, sevoflurane and desflurane.

2009;43(10). C Mellner, W Astvik och G Aronsson. Vågar Tillbaka. – En uppföljningsstudie av psykologiska och praktiska förutsättningar för återgång i arbete efter långtidssjukskrivning med stöd av en arbetsgivarring

2010;44(1). Kjell Torén. Arbetskadeförsäkringens historia – en historia om sambandet mellan arbete och sjukdom.

2010;44(2). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 30. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2010;44(3). L Holm, M Torgén, A Hansson, R Runeson, M Josephson, M Helgesson och E Vingård. Återgång i arbete efter sjukskrivning för rörelseorganens sjukdomar och lättare psykisk ohälsa.

2010;44(4). A Johnson and T C Morata. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment.

2010;44(5). J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXX. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

2010;44(6). B Sjögren, A Iregren and J Järnberg. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 143. Phosphate triesters with flame retardant properties.

2010;44(7). G Aronsson, W Astvik och K Gustafsson. Arbetsvillkor, återhämtning och hälsa – en studie av förskola, hemtjänst och socialtjänst.

2010;44(8). K Torén, M Albin och B Järnholm. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljö för astma hos vuxna.

2010;44(9). C Wulff, P Lindfors och M Sverke. Hur förhåller sig begävnig i skolåldern och psykosocial arbetsbelastning i vuxenlivet till olika aspekter av självrapporterad hälsa bland yrkesarbetande kvinnor och män?

2010;44(10). H Kantelius Inhyrningens logik Långtidshyrda arbetare och tjänstemäns utvecklingsmöjligheter och upplevda anställningsbarhet.

2011;45(1). E Tengelin, A Kihlman, M Eklöf och L Dellve. Chefskap i sjukvårdsmiljö: Avgränsning och kommunikation av egen stress.

2011;45(2) A Grimby-Ekman. Epidemiological aspects of musculoskeletal pain in the upper body.

2011;44(3). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 31. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2011;45(4). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 144. Endotoxins.

2011;45(5). Ed. Editors: Maria Albin, Johanna Alkan-Olsson, Mats Bohgard, Kristina Jakobsson, Björn Karlson, Peter Lundqvist, Mikael Ottosson, Fredrik Rassner, Måns Svensson, and Håkan Tinnerberg. 55th Nordic Work Environment Meeting. The Work Environment – Impact of Technological, Social and Climate Change.

2011;45(6). J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXI. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

2011;45(7). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 145. Aluminium and aluminium compounds.

2012;46(1). B Lindell. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 146. Polychlorinated biphenyls. (PCBs)

2012;46(2). K Torén, M Albin och B Järnholm. Systematiska kunskapsöversikter; 2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet.

2012;46(3). G Sjögren Lindquist och E Wadensjö. Kunskapsöversikt kring samhällsekonomiska kostnader för arbetsskador.

2012;46(4). C Mellner, G Aronsson och G Kecklund. Segmentering och integrering– om mäns och kvinnors gränssättningsstrategier i högkvalificerat arbete.

2012;46(5) T. Muhonen. Stress, coping och hälsa under kvinnliga chefers och specialisters karriärer.

2012;46(6). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 32. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

