

ARBETE OCH HÄLSA

- 1977: 1. **Lars Olander:**
Dimensionering av återluftförings-system med hänsyn till förorenings-alstring.
2. **Åke Swensson:**
Experimentella undersökningar över fibrogenetiska effekten av kromit.
3. **Styrenexposition i plastbåtsindustri**
Karin Bergman
I. Teknisk-hygienisk studie
Erik Lindberg
II. Medicinsk undersökning
4. **Per Övrum, May Hultengren och Thomas Lindqvist:**
Exposition för toluen och upp-tag i kroppen vid arbete i ett djuptryckeri.
5. **Ulf G. Ahlberg, Birgitta Kolmodin-Hedman och Staffan Skerfving:**
TCDD — en studie av olyckan i Seveso 1976.
6. **Dag Resare och Åke Swensson:**
Enkätundersökning av hälsotill-ståndet hos anställda i hårdmetall-industri.
7. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Marianne Håkansson, Ester Randma, Karin Bergman och Åke Swensson:**
Yrkesmedicinsk kontroll av be-rörd personal vid lindan- resp DDT-behandling av barrträdsplan-tor. En jämförelse.
8. **Thomas Lindqvist:**
Fördelningskoefficienterna blod/luft och vatten/luft för några van-liga lösningsmedel.
9. **Jörgen Engström och Rasmus Bjurström:**
Exposition för metylenklorid. Halt i underhudsfett.
10. **Ann-Sofie Kindblom, Ann Nordström och Ingvar Holmér:**
Värmebelastning i stillasittande arbete.
11. **Per Gustavsson:**
Diisocyanater. En litteraturstudie över medicinska och toxikologiska erfarenheter.
12. **Ann Enander, Ann-Sofie Ljungberg och Ingvar Holmér:**
Arbete i kylrum.

- 1978: 1. **Ingvar Lundberg:**
Antimon. En litteraturstudie över medicinska och toxikologiska erfarenheter.
2. **Anders Jansson:**
Bestämning av infångningsför-måga — punktutslug till en slag-borrmaskin.
3. **Exposition för xylen**
Irma Åstrand, Jörgen Engström och Per Övrum:
I. Upptag, distribution och eli-mination hos människa
Jörgen Engström och Rasmus Bjurström:
II. Koncentration i underhudsfett
Francesco Gamberale, Görel Annwall och May Hultengren:
III. Effekter på centralnervosa funktioner.
4. **Lars Olander:**
Dragskåp. Funktion—Installation — Handhavande
5. **Åsa Kilbom:**
Lungfunktion och arbetsförmåga hos dammexponerade individer med och utan silikos i tidigt stadi-um.
Åsa Kilbom, Olof Vesterberg och Alf Askergren:
Alfa-1-antitrypsin i serum och rök-vanor hos dammexponerade indi-vider med och utan silikos.
6. **Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 4. Gasbägs svetsning i aluminium och aluminiumlegeringar.**
Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Tom Bellander och Hans Hayenhjelm:
I. Kartläggning av luftföroreningar.
Bengt Sjögren och Åke Swensson:
II. Medicinsk undersökning.
7. **Sven Alenius, Per Höjerdal:**
Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga- mätmetod och resultat.
8. **Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 5. Svetsning i rostfritt stål med metallbägs svetsning och gas-bägs svetsning.**
Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne och Tom Bellander:
I. Kartläggning av luftförore-ningar.
Bengt Sjögren och Åke Swensson:
II. Medicinsk undersökning av svetsare. Metallbägs svetsning i rost-fritt material.

ARBETE & HÄLSA 1979:25

NORDISKA EXPERTGRUPPEN

FÖR

HYGIENISK GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

7

TETRAKLORETYLEN

Stockholm, december, 1978

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Nils Lundgren

Redaktionskommitte: Francesco Gamberale, Gösta Lindstedt,

Åke Swensson, Ulf Ulfvarson och Irma Åstrand

Nordiska Ministerrådet beviljade, efter förarbete av en arbetsgrupp fr o m år 1977 anslag för ett projekt att ta fram och värdera föreliggande litteratur till ett dokumentationsunderlag för fastställande av hygieniska gränsvärden. För att leda detta arbete bildades en expertgrupp med följande medlemmar:

Åke Swensson, ordf	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetskyddsstyrelsen Stockholm
Børge Fallentin	Arbetsmiljöinstitutet Hellerup
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk Institutt Oslo
Ole Riis Simonsen	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Ulf Ulfvarsson	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetskyddsstyrelsen Stockholm
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen skulle vara att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om ett hygieniskt gränsvärde. Expertgruppen skulle däremot inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjt av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid arbetsmedicinska avdelningen, Arbetskyddsstyrelsen, Stockholm.

Värderingen av det insamlade materialet och utarbetandet av ett preliminärt dokumentutkast, som utgjort underlag för expertgruppens ställningstaganden, har utförts på expertgruppens uppdrag vid instituten i de olika länderna på gruppdeltagarnas ansvar.

Endast sådana artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion återopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i g/kg eller mol/l, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Vid expertgruppens sammanträde 1977-11-11 beslöts att en värdering av underlaget för ett gränsvärde för tetrakloretylen skulle göras och att detta arbete skulle utföras vid Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammansättningen av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av Rolf Bodin, M.D., Arbetarskyddsstyrelsens arbetsmedicinska avdelning.

Dokumentförslaget diskuterades och antogs i sin nuvarande form vid expertgruppens möte 1978-12-07--08.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	Sida
BAKGRUND	7
FYSIKALISK - KEMISKA EGENSKAPER	7
TOXIKOLOGI	8
1. Metabolisk modell	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Andningsorgan	8
1.1.2. Mag-tarmkanalen	9
1.1.3. Hud och slemhinnor	9
1.2. Distribution	9
1.3. Biotransformation	10
1.4. Eliminering	11
1.4.1. Andningsorgan	11
1.4.2. Njuror	12
1.4.3. Mag-tarmkanal	12
1.4.4. Hud	12
1.5. Biologiska halveringstider	13
1.5.1. Fettväv	13
1.5.2. Alveolär utandningsluft	13
1.5.3. Metaboliter i urin	13
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	13
1.6.1. Fysiologiska faktorer	13
1.6.2. Interaktion	14
1.6.3. Enzyminduktion	14
2. Toxikologiska mekanismer	14
3. Organeffekter	14
3.1. Hud och slemhinnor	14
3.2. Andningsorgan	15
3.3. Lever	15
3.4. Njuror	16
3.5. Blod och blodbildande organ	16
3.6. Mag-tarmkanal	16
3.7. Hjärta och blodkärl	17

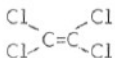
3.8.	Centralt nervsystemet	17
3.9.	Perifera nervsystemet	18
3.10.	Reproduktionsorgan	19
3.11.	Foster	19
4.	Allergi	19
5.	Genotoxiska effekter	19
5.1.	Mutationer i modellsystem	19
5.2.	Kromosomskador	20
6.	Kancerogena effekter	20
7.	Exponeringsindikatorer	22
7.1	Lufthalter	22
7.2.	Biologiska indikatorer	22
8.	Samband mellan exponering, effekt och respons	22
8.1.	Effekter av engångsexponering	22
8.1.1.	Övergående effekt	22
8.1.2.	Bestående skada	25
8.2.	Effekter av långvarig exponering	25
8.2.1.	Övergående effekt	
8.2.2.	Bestående skada	26
9.	Diskussion och värdering	27
10.	Sammanfattning	29
11.	Summary	30
12.	Litteraturförteckning	31
Appendix I.	Hygieniska gränsvärden för tetrakloretylen i olika länder	38
Appendix II.	Provtagning och analysmetoder	39

BAKGRUND

Tetrakloretylen används huvudsakligen som tvättvätska i kemtvättbranschen. I liten utsträckning används det även som avfettningsmedel inom industrin. Det kan också användas som intermediär vid framställning av fluorerade kolväten och för extraktion av fettlösliga ämnen.

FYSIKALISK - KEMISKA EGENSKAPER

Fysikalisk - kemiska data (23)

Kemiskt namn	tetrakloretylen
CAS nummer	127-18-4
Synonymer	etylentetraklorid, per, perc, perkloretylen, tetrakloreten
Molekylformel	C_2Cl_4
Strukturformel	

I rumstemperatur är tetrakloretylen en färglös, klar, icke brännbar vätska. Ångorna är inte explosiva.

Molekylvikt	165,83
Kokpunkt (101,3 kPa)	121,1 °C
Ångtryck (25 °C)	2,53 kPa, motsvarande 170 g/m ³

Omräkningsfaktorer för lufthalter vid 25 °C och 101,3 kPa

$$1 \text{ ppm} = 6,89 \text{ mg/m}^3$$

$$1 \text{ mg/m}^3 = 0,145 \text{ ppm}$$

Som stabilisator i den kommersiella produkten kan en kombination av amin och fenol användas, t ex morfolin och tymol.

Den i Sverige mest använda produkten innehåller enligt uppgift från tillverkaren (Billerud-Uddeholm) avsevärt mindre än 0,1 % stabilisatorer. Triklöretylen och andra alifatiska kolvätederivat ingår enligt samma källa till vardera högst 0,1 %. Renhetsgraden uppges vara minst 99,8 %.

Anmärkning. Vid svetsning i luft kontaminerad med tetrakloretylen kan hälsovådliga mängder fosgen bildas (1, 49, 50). Vid elsvetsning i 69 mg/m³ (10 ppm) ökade fosgenhalten, mätt 30 cm från svetspunkten, med cirka 0,2 ppm/sek (1). I Sverige är takgränsvärdet för fosgen 0,05 ppm (71).

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

Upptag kan ske genom lungor, mag-tarmkanal och hud. Vid yrkesmässig exponering sker det huvudsakliga upptaget via lungorna.

1.1.1. Andningsorgan. Vid exponering i ett enda andetag retinerades 98 % av alveolärt tetrakloretylen när andan hålls i 20 sekunder (39).

Under 4 timmars exponering i vila för 500 och 1 000 mg/m³ (72 respektive 144 ppm) bestämdes retentionen i bägge fallen till 60 % (38).

Tetrakloretylenkoncentrationen i alveolär utandningsluft ökade snabbt under de första 20 minuterna till 172 mg/m³ (25 ppm) under en exponering för 690 mg/m³ (100 ppm) i vila. Därefter ökade halten långsammare till drygt 345 mg/m³ (50 ppm) efter 8 timmars exponering (16).

Guberan & Fernandez (21) anger med en matematisk modell, baserad på tidigare försök att retentionen vid exponering för 690 mg/m³ (100 ppm) under 8 timmar skulle sjunka från initialt 91 % till 36 % med ett medelupptag av 48 %.

1.1.2. Mag-tarm-kanalen. Tetrakloretylen har i dosen 0,1 ml/kg kroppsvikt prövats som avmaskningsmedel. Resorptionen var tillräcklig för att ge CNS-symptom av berusningskaraktär (35). Resorptionen hos råttor uppgick till minst 99,5 % (9).

1.1.3. Hud och slemhinnor. Vid nedsänkning av ena tummen i tetrakloretylen under 40 minuter uppmättes den högsta alveolära koncentrationen till 2,1 mg/m³ (0,31 ppm). Vid nedsänkning av bägge händerna beräknar författarna att upptaget skulle motsvara det man får vid exponering för 170 - 400 mg/m³ (25 - 60 ppm) i andningsluften (59).

Under exponering för 4,1 g/m³ (600 ppm) beräknades hudupptaget motsvara 1,1 % av beräknat upptag via lungorna. Dessutom visades att hudupptaget kunde vara större hos person med hudsjukdom (48).

1.2. Distribution

Fördelningen mellan olika kroppsvävnader bestäms till största delen av fetthalten i dessa.

Hos två råttor, som under 5 dagar exponerats för 1,4 g/m³ (200 ppm) 6 timmar dagligen, uppmättes omedelbart efter den sista exponeringen följande vävnadshalter (54):

Perirenalt fett	1 725 nmol/g
Lever	151 nmol/g
Storhjärna	143 nmol/g
Lillhjärna	92 nmol/g
Lungor	74 nmol/g
Blod	30 nmol/g

På grund av tetrakloretylenets höga fettlöslighet och relativt låga löslighet i blod (fördelningskoefficienten fett/blod har av Monster (36) angivits till cirka 90) kan vid konstant exponering jämvikt ej nås under en normal arbetsdag. Det har angivits att det tar cirka 25 timmar innan kroppsfettet uppnår hälften av jämviktsskoncentrationen tetrakloretylen vid en given koncentration i blodet (36). I ett par försök med exponering i vila erhöles personer med större kroppsmassa lägre vävnadskoncentrationer än sina lättare kolleger (38, 57). Den totalt upptagna mängden tetrakloretylen var dock större hos tyngre (38) eller fetare (21) personer än hos lätta eller magra.

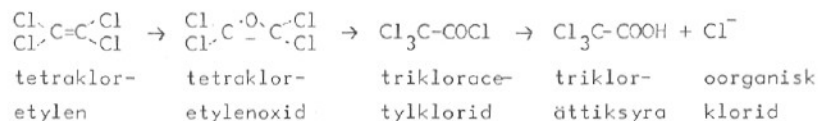
Uppgifter om passage över placenta eller utsöndring i modersmjölk saknas.

1.3. Biotransformation

Oavsett administrationssättet biotransformerades endast några få procent av upptaget tetrakloretylen (9, 16, 26, 27, 42, 44, 67). Den biotransformerade andelen minskar med ökande dos (27, 44).

Degradationen av tetrakloretylen sker huvudsakligen i levern.

Postulerad biotransformation (5, 9, 67):



Tetrakloretylenoxid antas bildas under inverkan av cytokrom P 450-beroende mikrosomalt monooxygenas (4). Den har ej påvisats in vivo, men dess existens stöds av metabolismstudier utförda med tetrakloretylenoxid som substrat (52). Omlagringen till trikloracetylklorid antas ske utan utbyte av kloridjoner med

cellens Cl⁻-pool (9). Inte heller trikloracetylkloriden har påvisats in vivo, men utgör en plausibel länk mellan tetrakloretylenoxid och triklorättiksyra.

Triklorättiksyra har påvisats i urin och som enda identifierade metabolit i råttleverperfusat (5).

1.4. Eliminering

Tetrakloretylen elimineras relativt långsamt ur kroppen och då huvudsakligen i oförändrad form med utandningsluften.

1.4.1. Andningsorgan . Utsöndringen av tetrakloretylen med andningsluften är initialt efter exponeringen hög, men avtar snabbt under de första timmarna (16, 38, 57).

Efter 4 timmars exponering för 500 och 1 000 mg/m³ (72 respektive 144 ppm) i vila, samt efter exponering för 1 000 mg/m³ med arbetsbelastning, uppmättes koncentrationen tetrakloretylen i utandningsluften vid 30 minuter och 2 timmar efter avslutad exponering. Denna utgjorde då 60 respektive 44 % av den nivå som uppmättes 5 minuter efter exponeringen (38).

Efter 5 dagliga 7-timmarsexponeringar för 690 mg/m³ (100 ppm) tetrakloretylen, minskade halten i alveolär utandningsluft under det första dygnet efter den sista exponeringen från 170 mg/m³ (cirka 30 minuter efter exponeringens slut) till 55 mg/m³. Nio dygn senare var halten nere i 10 mg/m³ (57).

Efter exponering för 500 mg/m³ (72 ppm) under 4 timmar har man uppskattat att 95 % av upptagen dos utsöndrades via lungorna inom icke angiven tid (36). Mus utsöndrade 70 % och rått 98 % av upptagen aktivitet inom 4 respektive 2 dygn vid studier med isotopmärkt tetrakloretylen (9, 67).

Metaboliter påvisades inte i utandningsluft hos råtta (9).

- 1.4.2. Njurar. Triklorättiksyra och oorganisk klorid utgör huvudmetaboliter i urin (9, 42, 67). Dessutom har oxalsyra identifierats i urin från mus som exponerats för ^{14}C -märkt tetrakloretylen (67). Trikloretanol har ibland angivits som tetrakloretylenmetabolit i urin (42, 27, 52). I dessa studier har man använt sig av Fujiwaras på olika sätt modifierade metod. Ingen har dock identifierat den substans som med denna metod, efter kraftig oxidering reagerar som triklorättiksyra. I stället har vissa skillnader påvisats mellan den funna substansen och trikloretanol vad gäller hållbarhet i urin vid olika temperaturer och pH-värden (52).

Utsöndringen av triklorättiksyra i urin visar stor variation mellan individer och från dag till dag (19, 63, 66). Viss korrelation mellan triklorättiksyrahalt i urin och exponeringsnivå förelåg hos yrkesmässigt exponerade vid lufthalter under $350 - 700 \text{ mg/m}^3$ ($50 - 100 \text{ ppm}$). Högre exponering gav ej högre urinhalt än cirka $300 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (50 mg/l) (27).

Vid 3 försök med engångsexponering utsöndrades inom 3 dygn triklorättiksyra motsvarande 1 - 2 % av den retinerade tetrakloretylendosen (16, 38, 42).

Vid en akut förgiftning av två arbetare nådde triklorättiksyrahalten i urinen sitt maximum först under det femte dygnet efter exponeringen (66).

- 1.4.3. Mag-tarmkanal. Mus utsöndrade, efter inhalation av ^{14}C -märkt tetrakloretylen, mindre än 0,5 % av upptagen aktivitet i faeces inom 4 dygn (67).
- 1.4.4. Hud. Utsöndringen via huden motsvarade mindre än 0,02 % av upptaget per timme vid inhalationsexponering för 390 mg/m^3 under 6 timmar (3).

1.5. Biologiska halveringstider

- 1.5.1. Fettväv. Baserat på andras och egna tidigare rön har Guberan & Fernandez (21) med en matematisk modell beräknat halveringstiden för tetrakloretylen i fettväv till 71,5 timmar när mer än 20 timmar förflutit sedan senaste exponering.

- 1.5.2. Alveolär utandningsluft. Efter en akut inhalationsförgiftning uppmättes halveringstiden för tetrakloretylen till 55 timmar under dag 2 till 14 (59). Efter en kraftigare förgiftning var halveringstiden omkring 7 dygn under vecka 3 och 4 efter exponeringen (22). Riihimäki & Pfäffli (48) fann 3 faser i tetrakloretylenutsöndringen via lungorna. Under de 2 första timmarna efter exponeringen var halveringstiden i alveolarluften en timme. Under följande 6 timmar var den 6 timmar och därefter 72 timmar.

- 1.5.3. Metaboliter i urin. Hos yrkesmässigt exponerade minskade utsöndringen av triklorsubstanter till hälften på 144 timmar (25).

Efter engångsexponering fann man att triklorättiksyra-koncentrationen i urinen minskade exponentiellt från 60 timmar efter exponeringen med en halveringstid av 75 - 80 timmar (38).

1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

- 1.6.1. Fysiologiska faktorer. Ökad lungventilation och hjärtminutvolym, som t ex vid arbete, gav större upptag och snabbare eliminering (23). Under en arbetsperiod med belastningen 100 W tredubblades initialt upptaget jämfört med upptaget under omedelbart föregående vila. Retentionen minskade snabbare under arbete än i vila och under arbetsperioder senare i exponeringen var ökningen av upptaget inte lika stort (38).

Personer med större mängd fettväv (21) eller större kroppsmassa (38, 57) retinerade mer och exhalerade under längre tid trots initialt lägre alveolär tetrakloretylenkoncentration.

1.6.2. Interaktion. I ett försök fann man att blodkoncentrationen tetrakloretylen efter 2 timmars exponering för 173 mg/m^3 (25 ppm) blev signifikant högre om försökspersonen samtidigt gavs etanol till en blodhalt av 0,3 - 1,0 ‰. Detta fenomen sågs ej vid exponering för 690 mg/m^3 (100 ppm). Författarna har ingen hypotes som kan förklara fyndet. Omvänt fann man att en viss dos etanol gav högre alkoholhalt i blod vid samtidig exponering för 173 mg/m^3 (25 ppm) tetrakloretylen, men inte vid exponering för 690 mg/m^3 (100 ppm) (62). Resultatet har ej konfirmerats och kan ej bedömas.

1.6.3. Enzyminduktion. Utsöndringen av metaboliter i urin ökade hos råttor och hamster efter förbehandling med phenobarbital (25). Den ökade hos råttor även efter förbehandling med Arochlor 1254 (41).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Uppgifter saknas

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud och slemhinnor

40 minuters nedsänkning av ena tummen gav inom 10 minuter en lätt brännande känsla. Rodnad kvarstod i 1 - 2 timmar efter exponeringen (58). Några timmars direktkontakt med tetrakloretylen ger rodnad och blåsbildningar som vid andra gradens brännskada (17, 22, 33, 40).

Irritation av slemhinnor i ögon och övre luftvägar med ödem, sveda, snuva och täppthet i bihålorna som följd förekommer vid exponering för 700 mg/m^3 eller mer. Besvärens frekvens, intensitet och duration avtar vid upprepad exponering (51, 57).

3.2. Andningsorgan

Såväl akut som subakut intoxication med tetrakloretylen kan ge lungödem med fuktiga rassel och en röntgenbild med utsädd av miliära förtätningar, framförallt i de mellersta och basala delarna. Den histologiska bilden vid ett fall med dödlig utgång visade stas, ödem, fibrinöst exsudat och intraparenchymatösa blödningar (17, 22, 43, 64).

3.3. Lever

Vid jämförelse med oexponerade förelåg ingen ökad förekomst av leversjukdomar bland verkstadsarbetare som under minst 2 år (medelvärde 11,7 år) i genomsnitt exponerats 73 timmar per månad för $241 \pm 352 \text{ mg/m}^3$ ($35 \pm 51 \text{ ppm}$) (13). Efter långvarig och relativt hög (troligen över $1,5 \text{ g/m}^3$) exponering har försämrad leverfunktion med ökad BSP-retention (7), urobilinogenutsöndring i urin (7, 24) eller ökad bilirubinhalt (18) påvisats, ibland med histologiskt stöd för leverskada (7, 24). Även efter enstaka mycket kraftiga eller upprepade höga exponeringar har leverpåverkan med stegringar av S-ALAT och S-ASAT (22, 30, 34, 53, 64) eller S-bilirubin (34, 66) förekommit.

I andra fall har akut exponering till medvetslöshet inte givit några tecken på leverpåverkan (17, 31, 43).

S-OCT-ökningen hos råttor som i 4 timmar inhalerat $6,9 \text{ g/m}^3$ (1 000 ppm) tetrakloretylen i kombination med ettdera av 1 000 ppm dioxan, 2 000 ppm butyleter eller 3 000 ppm acetonitril, var i samtliga fall lägre än efter exponering för endast tetrakloretylen (11). Kombinationsexponeringarna gav signifikant lägre än additiv effekt. Hos råttor som förbehandlats med etanoltillförsel blev BSP-retentionen lägre efter tillförsel av tetrakloretylen än hos icke förbehandlade djur. Någon motsvarande effekt förekom ej för S-ALAT (28). Förbehandling med phenobarbital

gav ej ökad S-ASAT-stegring efter tetrakloretylenadministrering till råttor (8, 38). Arochlor 1254 givet under 7 dagar före peroral perkloretylenexponering ökade däremot S-ASAT-stegringen hos råttor (41).

3.4. Njuror

Essing & al kunde i omfattande undersökningar inte påvisa någon skillnad i njurfunktion mellan 101 oexponerade och 106 exponerade verkstadsarbetare som mer än 2 år (medelvärde 11,7 år) i genomsnitt exponerats 73 timmar per månad för $241 \pm 352 \text{ mg/m}^3$ ($35 \pm 51 \text{ ppm}$) (13).

Vid en massiv akut inhalationsförgiftning sågs övergående proteinuri och hematuri som tecken på njurskada (22).

Efter en subakut förgiftning med dödlig utgång iaktogs inga förändringar i njurens histologi (64).

På försöksdjur har histologiska njurförändringar i form av stas, granular eller cloudy swelling och deskvamering i tubuli iakttagits efter engångsexponering för doser i närheten av LD_{50} (6, 28, 29), eller vid upprepad exponering för dagliga doser på 2 - 10 % av LD_{50} (2, 6, 51).

3.5. Blod och blodbildande organ

Uppgifter saknas

3.6. Mag-tarmkanal

Vid peroral tillförsel av 0,1 ml/kg kroppsvikt förekom illamående och kräkningar i stor utsträckning (35). Det är osäkert om dessa symptom orsakades av lokalirriterande eller centralnervösa effekter.

3.7. Hjärta och blodkärl

Den histologiska bilden vid undersökning av hjärtmuskulatur efter en dödlig subakut förgiftning tolkades som "toxisk hjärtmuskelförfettning" (64).

Hundar visade inga tendenser till hjärtarytmi vid intravenös injektion av adrenalin ($0,8 \mu\text{g/kg}$ kroppsvikt) efter 5 minuters exponering för 69 g/m^3 (10 000 ppm) tetrakloretylen (47).

3.8. Centrala nervsystemet

Tetrakloretylen har liksom andra organiska lösningsmedel en hämmande effekt på centrala nervsystemet. Denna börjar, med stor individuell variation, visa sig som symptom av berusningskaraktär vid exponering för nivåer omkring 700 mg/m^3 .

I ett fall gav 690 mg/m^3 (100 ppm) försämrad balansförmåga vid skärpt Rombergs prov (57). Med Flannagans koordinationstest (försökspersonen följer så snabbt som möjligt en labyrint med penna, utan att med denna tangera labyrintvägens begränsningar) har försämrad koordination påvisats efter exponering för 690 och $1\,035 \text{ mg/m}^3$ (100 respektive 150 ppm) (22).

Hög exponering, över $7\,000 \text{ mg/m}^3$, kan snabbt leda till medvetslöshet. Tetrakloretylen har använts som narkosmedel vid smärre kirurgiska ingrepp (17, 60).

Förutom berusningssymptom (minskad hämning, koordinationsrubbling och eventuellt eufori) har symptom på störningar i de autonoma nervsystemen rapporterats i ett flertal undersökningar. Exponerade arbetare har i högre grad än andra klagat över yrsel, illamående, optitlöshet, trötthet, sömnrubbingar och huvudvärk (7, 12, 65).

Det är oklart om hög tetrakloretylenexponering under lång tid kan ge bestående skada i centrala nervsystemet.

I litteraturen förekommer ett flertal fallbeskrivningar med centralnervösa skador som minnesförsämring, koordinationsstörningar, nedsatt psykomotorisk funktion och koncentrationssvårigheter. Orsakssamband med tetrakloretylenexponering är emellertid inte säkert påvisat. Oftast förekommer i dessa fall tidigare exponering för andra lösningsmedel, blandexponering eller okända föroreningar i den använda tetrakloretylenprodukten. Hake & Stewart (22) rapporterade misstanke om tetrakloretylenorsakade EEG-förändringar vid exponering för 690 mg/m^3 (100 ppm) under 7,5 timmar. Neurolog ansåg att tecken på "cortical depression" förelåg hos de exponerade, medan man med datoriserade EEG-analyser inte kunde påvisa någon skillnad mellan grupperna.

Lukttröskeln för 4 professionella luktare har bestämts till 32 mg/m^3 (4,68 ppm) (32). I ett annat försök fann Stewart & al (57) att 60 % av försökspersonerna under 7 timmars exponering för 690 mg/m^3 (100 ppm) förlorade upplevelsen av tetrakloretylenlukt.

Råtta har visat toleransutveckling för tetrakloretylenets narkotiska effekt; vid upprepad exponering höjdes narkoströskeln till en mer än fyra gånger högre nivå (6).

3.9. Perifera nervsystemet

Vid exponering för mer än $1,9 \text{ g/m}^3$ (280 ppm) har känsla av stela läppar och bedövningkänsla i läppar och nästipp förekommit (6, 51). Det är dock osäkert om detta är en perifer effekt.

3.10. Reproduktionsorgan

Uppgifter saknas

3.11. Foster

Uppgifter angående människa saknas.

Gravida mus- och råtthonor har exponerats för $2,1 \text{ g/m}^3$ (300 ppm) 7 timmar dagligen under graviditetens 6:e till 15:e dag. Bland exponerade musfoster iaktogs subkutant ödem, försenad skullförbening och bristande sammansmältning av bröstbenets förbeningskärnor vid histologisk undersökning på graviditetens 18:e dag (55). Inga teratogena effekter noterades.

4. ALLERGI

Uppgifter saknas

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

Spontanfrekvensen remutationer ökade ej när *E. coli* K₁₂ med 4 defekta gener inkuberades med muslevermikrosomer och tetrakloretylen i koncentrationen 0,9 mM (20). Den använda koncentrationen var dock så låg att cellöverlevnaden blev större än den önskvärda.

Tetrakloretylens celltransformerande egenskaper har prövats på Fischers embryonala råttcellkulturer. I koncentrationen $9,7 \mu\text{M}$ gav tetrakloretylen efter 4 generationer upphov till cellkloner med bl a upphävd kontaktinhibition. Dessa kloner utvecklades inom 45 dagar efter subcutan injektion på nyfödda råttor till odifferentierade fibrosarcom (45).

5.2. Kromosomskador

Uppgifter saknas

6. KANCEROGENA EFFEKTER

Uppgifter angående människa saknas.

På djur har två försök gjorts.

I det ena (46) exponerades råttor för 2,1 och 4,1 g/m³ (300 respektive 600 ppm) 6 timmar dagligen, 5 dagar i veckan under ett år. Djuren observerades fram till spontan död.

Skillnader i tumörfrekvens mellan exponerade och oexponerade förekom i 4 fall:

	Tumör	Antal fall/antal undersökta		
		Kontroller	2,1 g/m ³	4,1 g/m ³
Hanar	Acinärt pancreas-adenom	30/189	6/94 ¹	11/94
Honor	Unilateralt pheochromocytom i binjure	12/189	13/91 ²	9/94
	Hypofysadenom	82/189	27/91 ¹	40/94
	Endometriepolyper	45/189	20/91	12/94 ¹

1 Signifikant lägre frekvens bland de exponerade, p<0,05

2 Signifikant högre frekvens bland de exponerade, p<0,05

I det andra försöket (2) tvångsmatades möss och råttor med tetrakloretylen 5 dagar per vecka i 78 veckor. Råttorna observerades under ytterligare 32 veckor och mössen under 12 veckor efter avslutad exponering. För varje art och kön gavs tetrakloretylen i 2 dosnivåer med majsolja som vehikel. På grund av förkortad livslängd bland exponerade råttor minskade materialets storlek. Någon skillnad i tumörfrekvens mellan oexponerade och överlevande exponerade sågs emellertid ej. Samtliga exponerade musgrupper uppvisade däremot ökad frekvens av "hepatocellulärt carcinom". Den histologiska bilden varierade stort mellan individerna men inte mellan grupperna. Högexponerade visade inte högre tumörfrekvens än lågexponerade.

Frekvens levertumörer hos tetrakloretylenexponerade möss

Grupp		Antal	Dosering mg/kg/dag peroralt	Frekvens hepato- cellulärt car- cinom
Hanar	obehandl	17	-	12 %
	vehikel	20	-	10 %
	lågdos	49	536	65 %
	högdos	48	1 072	56 %
Honor	obehandl	20	-	10 %
	vehikel	20	-	0 %
	lågdos	48	386	40 %
	högdos	48	772	40 %

7. EXPONERINGSINDIKATORER

7.2. Lufthalter

Mätning av tetrakloretylen i luft används ofta som indikator på exponeringsnivå. Se Appendix II.

7.2. Biologiska indikatorer

Man har tidigare prövat att använda blodhalten som exponeringsindikator, men på grund av relativt okänslig analysmetod, kort halveringstid i blod och stor interindividuell variation bedömdes metoden vara oanvändbar för individkontroll (15, 61).

Bestämning av metaboliter (triklorättiksyra eller triklorsubstanser totalt) i urinen kan inte ge tillräcklig information för att tidigare exponering ska kunna bedömas. Utsöndringen vid hög engångsexponering nådde sitt maximum först efter flera dygn (66). Det fanns ingen korrelation mellan utsöndrad mängd och exponering för koncentrationer över 345 mg/m³ (50 ppm) (27). Utsöndringen varierade från dag till dag och mellan olika individer (19, 63).

Några av författarna har ansett att exponeringen skulle kunna bedömas med hjälp av utsöndringen av tetrakloretylen i alveolär utandningsluft (15, 22, 57). Försök med denna metod har oftast utförts med konstanta exponeringsnivåer och med försökspersoner i vila. Elimineringen påverkas av ventilationen, arbetstyngd m m (22).

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Effekter av engångsexponering

8.1.1. Övergående effekt. Exponering för halter över 7,6 g/m³ (1 100 ppm) kan ge medvetlöshet som föregås av ögonsveda, ökad salivation, nästäppa, yrsel, illamående och eventuellt eufori (6, 60).

Exponering	Respons	Effekt
7 300 mg/m ³ (1 060 ppm) 1 min	3/4	Slemhinneirritation (51).
7 300 mg/m ³ (1 060 ppm) 2 min	1/1	Yrsel (51).
6 440 mg/m ³ (934 ppm) 95 min	3/3	Matthet, måttlig mental avtrubning och eufori. Brännande ögonsveda, irritation vid näsborrarna, täpphet i sinus frontalis och örontrumpeter (6).
"-	1/3	Sänkt blodtryck och bedövningskänsla i läppar och nästipp (6).
4 140 mg/m ³ (600 ppm) 10 min	2/2	Yrsel, viljeansträngning krävdes för att koordinera rörelser. Stelhet och domningskänsla i läppar. Slemhinneirritation (51).
3 300 mg/m ³ (475 ppm) 130 min	3/3	Ökad salivation, söt metallsmak och ökad handsvettning (6).
"-	1/3	Lätt upprymdhet, måttlig pulsfrekvensminskning. Övergående illamående efter exponeringen (6).
1 900 mg/m ³ (280 ppm) 2 tim	4/4	Brännande ögonsveda, känsla av stela läppar och tjock tunga. Berusningskänsla med minskade hämningar. Viljeansträngning krävdes för att koordinera rörelser (51).

Exponering	Respons	Effekt
1 900 mg/m ³ (280 ppm) 2 tim	1/4	Efter 30 minuter ett under exponeringen övergående illamående (51).
1 500 mg/m ³ (216 ppm) 45-120 min	4/4	Efter 30 minuter under exponeringen kvarstående ögonirritation. Lätt rinn-snuva och täppthet i sinus frontalis (51).
"-	3/4	Sömnighet (51).
"-	2/4	Lätt yrsel (15).
690 mg/m ³ (100 ppm) 7 tim under 5 dagar	2/5	Ständig slemhinneirritation (57).
"-	1/5	Alltid huvudvärk och måttlig sinusit (57).
690 mg/m ³ (100 ppm)	100 %	Lukt initialt (51, 57).
"-	60-100 %	Lätt, under exponeringen övergående irritation av slemhinnor i näsa och svalg (51, 57).
"-	40 %	Lätt sömnighet och under 7 timmars exponering bestående lukt (57).
"-	25 %	Frontal lätt huvudvärk, känsla av tal-svårighet, tomhetskänsla i huvudet (57).
"-	3/17	Skärpt Rombergs prov krävde viljeansträngning (57).

Exponering	Respons	Effekt
690 mg/m ³ (100 ppm)	1/6	Under exponeringen övergående tomhetskänsla i huvudet (51).
"-	1/17	Svag yrsel. Balansrubbningar som kvarstod under exponeringen (57).
345 mg/m ³ (50 ppm)	3/3	Lukt (6).
32,3 mg/m ³ (4,68 ppm)	4/4	Lukt uppfattad av professionella luktare (32).

8.1.2. Bestående skada. Uppgifter saknas.

8.2. Effekter av långvarig exponering

8.2.1. Övergående effekt. 7 industriarbetare som exponerats under mer än 2,5 år för uppskattningsvis 1,6 - 2,7 g/m³ (232 - 385 ppm) under två 8 timmars perioder per vecka klagade i ökänd frekvens på huvudvärk, illamående, yrsel, trötthet, berusningskänsla, svimningsattacker, skrattanfall, koordinationsstörningar, ostadighet, buksmärtor, bedövningskänslor, minnesrubbningar och trögtänkheter. Det är okänt om de två sistnämnda besvären var övergående eller bestående. Tre av dessa arbetare uppvisade dessutom ökad BSP-retention som tecken på nedsatt leverfunktion vid undersökningstillfället (7).

I en tvärsnittsstudie av verkstadsarbetare visade Essing (12) att de som i medeltal exponerades 73 timmar per månad för tetra-kloretylenkoncentrationer, som vid 25 % av mättillfällena över-skred 345 mg/m³ (50 ppm), i högre frekvens än oexponerade angav vissa besvär i arbetet:

	Exponerade	Oexponerade
Bedövningskänsla	45 %	18 %
Hudutslag	31 %	0 %
Illamående	18 %	3 %
Aptitlöshet	15 %	4 %

8.2.2. Bestående skada. En av 7 arbetare som Coler & Rossmiller (7) studerat uppvisade histologiskt verifierad levercirrhos med oesophagusvaricer. Se exponeringsdata under 8.2.1. ! Denne arbetare brukade ej alkohol och författarna diskuterar ej annan orsak än tetrakloretylen. Sambandet är dock högst osäkert.

Hos råttor och mus som exponerats peroralt 5 dagar per vecka i 78 veckor iaktogs hög frekvens av toxisk nefropati av varierande grad (2). Den histologiska bilden karakteriserades av degenerativa förändringar i proximala tubuli med cloudy swelling, fatty degeneration och nekros av tubuliepitelet. Hyalina cylindrar förekom i samliga av de skadade tubuli, andra saknade innehåll. Enstaka tubuli uppvisade regeneration av epitelceller; i dessa fall var njuren ofta infiltrerad av inflammatoriska celler och utsatt för fibros och fokala mineraliseringsprocesser.

Grupp		Antal	Dos mg/kg	Frekvens toxisk nefropati
Råttor	hanar	39	-	0 %
"	"	49	471	88 %
"	"	50	941	94 %
"	honor	40	-	0 %
"	"	50	474	58 %
"	"	50	949	76 %
Mus	hanar	38	-	0 %
"	"	49	536	82 %
"	"	48	1 072	94 %
"	honor	40	-	0 %
"	"	48	386	96 %
"	"	48	772	100 %

Frekvensen bestående skada kan inte uppskattas med ovanstående data eftersom djuren avlivades 32 respektive 12 veckor efter exponeringens slut, somliga djur avled under försökets gång och dessas andel i frekvenserna ovan anges ej.

9.

DISKUSSION OCH VÄRDERING

I de kontrollerade studier som utgör underlag för denna sammanställning har, nästan undantagslöst, försökspersonerna utgjorts av människor i vila utan komplicerade faktorer som t ex sjukdom, medicin- eller etanolinteraktion, graviditet, sömnbrist eller stress. På grund av detta förhållande får de dos-effekt-respons-samband som givits, tolkas med viss försiktighet.

Vid yrkesmässig hantering av tetrakloretylen kan upptaget via frisk hud inte bli av hälsovådlig omfattning. Vid eventuell direktkontakt med tetrakloretylen irriteras huden tillräckligt kraftigt för att sådan kontakt i fortsättningen ska undvikas.

Resorptionen från mag-tarmkanalen är mycket god och några milliliters intag är tillräckligt för att ge lindriga berusningssymptom.

Det största upptaget vid industriell användning av tetrakloretylen sker vanligen via lungorna och kan bli av tillräcklig omfattning för att ge symptom av berusningskaraktär utan att den exponerade varnas av lukt eller irritation i ögon eller luftvägar. Intensiteten av dessa varningssignaler brukar nämligen avta och eventuellt försvinna helt under pågående exponering.

Dessutom visar den individuella känsligheten för påverkan av det centrala nervsystemet stor variation.

Skaderisken för exponerade kvinnors foster kan inte anses vara tillräckligt belyst i dag. Det föreligger endast studier på mus och råttor. Vid exponering för relativt hög koncentration

(2 g/m³) iakttogs vissa toxiska effekter på musfoster. Missbildningar sågs dock ej.

Undersökningar som belyser cancerrisken för exponerade människor saknas idag.

Vid en inhalationsstudie på råttor fann man inga belägg för att tetrakloretylen i de använda koncentrationerna var tumörframkallande.

På mus har hepatocellulärt carcinom utvecklats i högre frekvens hos peroralt exponerade jämfört med oexponerade. Denna studie är av två anledningar svår att värdera med avseende på människa. Dels sker yrkesmässig exponering nästan uteslutande via lungorna, vilket kan belasta levern mindre än om motsvarande dos intas peroralt. Dels kan musen vara särskilt känslig eftersom den biotransformerar avsevärt större andel av upptagen dos än vad människan gör och de eventuella cancerogena och mutagena egenskaperna hos tetrakloretylen har tillskrivits den postulerade metaboliten tetrakloretylenoxid. Man har även visat att embryonala råttceller i kultur kan maligniseras vid tillsats av tetrakloretylen i mediet. Härvid användes en koncentration som motsvarar hälften av den som fås i blod vid exponering för 455 mg/m³ i två timmar. Denna studie är vanskelig att värdera med hänsyn till människa, eftersom uppgift om tetrakloretylenets stabilitet i mediet och eventuell biotransformation saknas.

Vid engångsexponering för halter över 7 g/m³ föreligger risk för medvetlöshet.

Upprepad eller långvarig exponering för halter mellan 0,7 g/m³ och 7 g/m³ kan med stor individuell variation ge olika symptom. Engångsexponering för nivåer över 700 mg/m³ kan ge berusnings- symptom med eufori, balans- och koordinationsrubbnings och avtrubbade omdöme. Dessutom ger sådan exponering irritation och

ödem i ögats bindehinna och slemhinnorna i näsa och svalg. Några individer visar toleransutveckling för de senare effekterna.

Det föreligger endast en kontrollerad studie av effekter av exponeringar för koncentrationer lägre än 690 mg/m³ (62). I denna exponerades 12 personer för 173 mg/m³ (25 ppm) 5,5 timmar en dag/vecka under 11 veckor. Man fann inga effekter av denna exponering. Det är rimligt att antaga att endast särskilt känsliga individer kan få centralnervös påverkan vid halter mellan 173 och 690 mg/m³.

Några viktiga faktorer vid bedömning av hälsoriskerna för exponerade är kroppens arbetsbetydelse för upptagets storlek, ackumulering i fettväv vid upprepade exponeringar och fosgenbildning vid elsvetsning i kontaminerad luft.

De effekter som med dagens kunskapsnivå bör ligga till grund för bestämning av hygieniskt gränsvärde är de centralnervösa symtomen. Möjligheten av cancerogena effekter bör beaktas.

10.

SAMMANFATTNING

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde för tetrakloretylen. Gränsvärdet rekommenderas baseras på CNS-effekter. En cancerogen verkan kan misstänkas föreligga. 78 referenser.

Nyckelord: Tetrakloretylen, hygieniskt gränsvärde, exponering.

11. SUMMARY

Tetrachloroethylene. Nordic Expert Group.

Survey of literature on tetrachloroethylene to be used as background for discussion of TLV. CNS-effects and eventual carcinogenicity are recommended to be used in this discussion.

In Swedish. 78 references.

Keywords: tetrachloroethylene, TLV, occupational exposure.

12. LITTERATURFÖRTECKNING

1. Andersson, H.F., Dahlberg, J.A. & Wettström, R.: Phosgene formation during welding in air contaminated with perchloroethylene. *Ann Occup Hyg* 18:2 (1975) 129-132
2. Anon: Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity. NCI. DHEW Publication No. (NIH)77-813 (1977) 92 sid
3. Bolanowska, W. & Golacka, J.: Inandning och avsöndring av tetrakloretylen hos människa i ett experimentellt försök (översatt från polska). *Med Pracy* 23:2 (1972) 109-119
4. Bonse, G. & Henschler, D.: Chemical reactivity, biotransformation and toxicity of polychlorinated aliphatic compounds. *Crit Rev Toxicol* 4 (1976) 395
5. Bonse, G., Reichert, U.Th. & Henschler, D.: Chemical reactivity, metabolic oxirane formation and biological reactivity of chlorinated ethylenes in the isolated perfused rat liver preparation. *Biochem Pharmacol* 24 (1975) 1829-1834
6. Carpenter, C.P.: The chronic toxicity of tetrachlorethylene. *J Ind Hyg Toxicol* 19 (1937) 323-336
7. Coler, H.R. & Rossmiller, H.R.: Tetrachlorethylene exposure in a small industry. *Arch Ind Hyg Occup Med* 8 (1953) 227-336
8. Cornish, H.H., Ling, B.P. & Barth, M.L.: Phenobarbital and organic solvent toxicity. *Amer Ind Hyg Assoc J* 34:11 (1973) 487-492
9. Daniel, J.W.: The metabolism of ³⁶Cl-labelled trichloroethylene and tetrachloroethylene in the rat. *Biochem Pharmacol* 12:8 (1963) 795-802
10. Dmitrieva, N.V. & Kuleshov, E.V.: Changes in the bioelectric activity and electric conductivity of the brain in rats chronically poisoned with certain chlorinated hydrocarbons. *Hyg Sanit* 36 (1971) 23-29
11. Drew, R.T., Patel, J.M. & Lin, F.-N.: Changes in serum enzymes in rats after inhalation of organic solvents singly and in combination. *Toxicol Appl Pharmacol* 45 (1978) 809-819

12. Essing, H.G.: Feldstudie zur Frage der Hepato- und Nephrotoxizität des Perchloräthylens nach langjähriger beruflicher Exposition.
Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed 59 (1975) 95 sid
13. Essing, H.G., Schäcke, G., Bekmann, H., Valentin, H., Wittgens, H., Welte, D., Rhode, D. & Pfäffl, A.: Untersuchungen zur Nierenfunktion bei Werkstättenarbeitern mit langjähriger Perchloräthylen-Exposition.
Der ärztliche Dienst 35:5-6 (1974) 65-72
14. Essing, H.G., Schäcke, G., König, H., Valentin, H., Wittgens, H. & Pfäffl, A.: Untersuchungen zur Leberfunktion bei Werkstättenarbeitern mit langjähriger Perchloräthylen-Exposition.
Der ärztliche Dienst 35:3-4 (1974) 33-40
15. Essing, H.G., Schäcke, G., Schaller, K.-H. & Valentin, H.: Arbeitsmedizinische Untersuchungen zur Dynamik des Perchloräthylens im Organismus.
Int Symp Werksärzte (1972) 375-385
16. Fernandez, J., Guberan, E. & Caperos, J.: Experimental human exposure to tetrachloroethylene vapor and elimination in breath after inhalation.
Amer Ind Hyg Assoc J 37 (1976) 143-150
17. Foot, E.B., Bishop, K. & Apgar, V.: Tetrachloroethylene as an anesthetic agent.
Anesthesiology 4 (1943) 283-292
18. Franke, W. & Eggeling, F.: Klinisch-statistische Untersuchungen bei perchloräthylen-exponierten Beschäftigten in Chemisch-Reiniger-Betrieben.
Med Welt 9 (1969) 453-460
19. Friberg, L., Kylin, B. & Nyström, A.: Toxicities of trichlorethylene and tetrachlorethylene and Fujiwara's pyridine-alkali reaction.
Acta Pharmacol Toxicol 9 (1953) 303-312
20. Greim, H., Bonse, G., Radwan, Z., Reichert, D. & Henschler, D.: Mutagenicity in vivo and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation.
Biochem Pharmacol 24 (1975) 2013-2017
21. Guberan H., & Fernandez, J.: Control of industrial exposure to tetrachloroethylene by measuring alveolar concentrations: Theoretical approach using a mathematical model.
Brit J Med 31 (1974) 159-167

22. Hake, C.L. & Stewart, R.D.: Human exposure to tetrachloroethylene: inhalation and skin contact.
Environ Health Perspect 21 (1977) 231-238
23. Henschler, D.: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe - Toxikologisch - arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten.
Verlag Chemie GmbH (1974)
24. Hernberg, S.: Tetraklorethylenförgiftning i destruktionsinrättningar.
Nord Hyg T 44 (1963) 93-98
25. Ikeda, M. & Imamura, T.: Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects.
Int Arch Arbeitsmed 31 (1973) 209-224
26. Ikeda, M. & Ohtsuji, H.: A comparative study of the excretion of Fujiwara reaction-positive substances in urine of human and rodents given trichloro- or tetrachloroderivates of ethane and ethylene.
Brit J Ind Med 29 (1972) 99-104
27. Ikeda, M., Ohtsuji, H., Imamura, T. & Komoike, Y.: Urinary excretion of total trichloro compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene.
Brit J Ind Med 29:3 (1972) 328-333
28. Klaassen, C.D. & Plaa, G.L.: Relative effect of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice.
Toxicol Appl Pharmacol 9 (1966) 139-151
29. Klaassen, C.D. & Plaa, G.L.: Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in dogs.
Toxicol Appl Pharmacol 10 (1967) 119-131
30. Klavis, G.: Hepatotoxische Arbeitsstoffe.
Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed 6 (1973) 128-131
31. Lackore, L.K. & Perkins, H.M.: Accidental narcosis. Contamination of compressed air system.
JAMA 211 (1970) 1846
32. Leonardos, G., Kendall, D. & Barnard, N.: Odor threshold determination of 53 odorant chemicals.
J Air Pollut Control Assoc 19 (1969) 91-95
33. Ling, S. & Lindsay, W.A.: Perchloroethylene burns
Brit Med J 3 (1971) 115

34. Meckler, L.C. & Phelps, D.K.: Liver disease secondary to tetrachloroethylene exposure - A case report. *JAMA* 197 (1966) 662-663
35. Migasena, S., Suntharasamai, P. & Harinasuta, T.: Mebendazole, tetrachloroethylene and pyrantel pamoate in the treatment of hookworm infection. *Ann Trop Med Parasitol* 72:2 (1978) 199
36. Monster, A.C.: Difference in uptake, elimination and metabolism in exposure to trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane and tetrachloroethylene. *Int Arch Occup Environ Health* 42 (1979) 311-317
37. Monster, A.C. & Houtkooper, J.M.: Estimation of individual uptake of trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane and tetrachloroethylene from biological parameters. *Int Arch Occup Environ Health* 42 (1979) 319-323
38. Monster, A.C., Boersma, G. & Steenweg, H.: Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers; influence of exposure concentration and work load. *Int Arch Occup Environ Health* 42 (1979) 303-309
39. Morgan, A., Black, A. & Belcher, D.R.: The excretion in breath of some aliphatic halogenated hydrocarbons following administration by inhalation. *Ann Occup Hyg* 13 (1970) 219-233
40. Morgan, B.: Dangers of perchloroethylene. *Brit Med J* 2 (1969) 513
41. Moslen, M.T., Reynolds, E.S. & Szabo, S.: Enhancement of the metabolism and hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene. *Biochem Pharmacol* 26:5 (1977) 369-375
42. Ogata, M., Takatsuka, Y. & Tomokuni, K.: Excretion of organic chlorine compounds in the urine of persons exposed to vapours of trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Brit J Ind Med* 28:4 (1971) 386-391
43. Patel, R., Janakiraman, N., Johnson, R. & Elman, J.B.: Pulmonary edema and coma from perchloroethylene. *JAMA* 223:13 (1973) 1510
44. Pegg, D.G., Zempel, J.A., Braun, W.H. & Gehring, P.J.: Disposition of ¹⁴C-tetrachloroethylene following oral and inhalation exposure in rats. 17th ann meet Soc Toxicol paper 131 (1978)

45. Price, P.J., Hasset, C.M. & Mansfield, J.I.: Transforming activities of trichloroethylene and proposed industrial alternatives. *In Vitro* 14 (1978) 290-293
46. Rampy, L.W., Quast, J.F., Leong, B.K.J. & Gehring, P.J.: Results of long-term inhalation toxicity studies on rats of 1,1,1-trichloroethane and perchloroethylene formulations. Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical, Midland MI 48640, USA
47. Reinhardt, Ch.F., Mullin, L.S. & Maxfield, M.E.: Epinephrine-induced cardiac arrhythmia potential of some common industrial solvents. *J Occup Med* 15:12 (1973) 953-955
48. Riihimäki, V. & Pfäffli, P.: Percutaneous absorption of solvent vapours in man. *Scand J Work Environ & Health* 4 (1978) 73-85
49. Rinzema, L.C.: Behavior of chlorohydrocarbon solvents in the welding environment. *Int Arch Arbeitsmed* 28 (1971) 151-174
50. Rinzema, L.C. & Silverstein, L.G.: Hazards from chlorinated hydrocarbon decomposition during welding. *Amer Ind Hyg Ass J* 33:1 (1972) 35-40
51. Rowe, V.K., McCollister, D.D., Spencer, H.C., Adams, E.M. & Irish, D.D.: Vapor toxicity of tetrachloroethylene for laboratory animals and human subjects. *Ind Hyg Occup Med* 5 (1952) 566-579
52. Sakamoto, N.: Metabolism av tetrakloretylen hos marsvin (översatt från japanska) *Jap J Ind Health* 18:1 (1976) 11-16
53. Saland, G.: Accidental exposure to perchloroethylene. *NY State J Med* 67 (1967) 2359-2361
54. Savolainen, H., Pfäffli, P., Tengen, M. & Vainio, H.: Biochemical and behavioral effects of inhalation exposure to tetrachloroethylene and dichloromethane. *J Neuropathol Exp Neurol* 36:6 (1977) 941-949
55. Schwetz, B.A., Leong, B.K.J. & Gehring, P.J.: The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform and methylene chloride in embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 32 (1975) 84-96
56. Stewart, R.D.: Acute tetrachloroethylene intoxication. *JAMA* 208 (1969) 1490-1492

57. Stewart, R.D., Baretta E.D., Dodd, H.C. & Torkelson, T.R.: Experimental human exposure to tetrachloroethylene. Arch Environ Health 20 (1970) 224-229
58. Stewart, R.D. & Dodd, H.C.: Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene methylene chloride and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. Amer Ind Hyg Assoc J 25 (1964) 439-446
59. Stewart, R.D., Dodd, H.C., Erley, D.S. & Holder, B.B.: Diagnosis of solvent poisoning. JAMA 193:13 (1965) 115-118
60. Stewart, R.D., Erley, D.S., Schaffer, A.W. & Gay, H.H.: Accidental vaporexposure to anesthetic concentrations of a solvent containing tetrachloroethylene. Ind Med Surg 30:8 (1961) 327-330
61. Stewart, R.D., Gay, H.H., Erley, D.S., Hake, C.L. & Schaffer, A.W.: Human exposure to tetrachloroethylene vapor. Arch Environ Health 2 (1961) 516-522
62. Stewart, R.D., Hake, C.L., Wu, Z., Kalbfleisch, J., Newton, P.E., Marlow, S.K.: Effects of perchloroethylene/drug interaction on behavior and neurological function. DHEW Publication No (NIOSH)77-191 (1977)
63. Tada, O., & Nakaaki, K.: On the urinary excretion of alkali-pyridine reactants in the subjects exposed to perchloroethylene vapor. J Sci Labour 45:10 (1969) 588-593
64. Trense, E. & Zimmermann, H.: Tödliche Inhalationsvergiftung durch chronisch einwirkende Perchloräthylendämpfe. Zbl Arbeitsmed Arbeitsschutz 19:5 (1969) 131-137
65. Tuttle, T., Wood, C.D., Grether, C.B., Johnson, B.L. & Xintaras, C.: A behavioral and neurological evaluation of dry cleaners exposed to perchloroethylene. DHEW Publication No (NIOSH)77-214 (1977)
66. Weiss, G.: Verlaufsbeobachtung der Trichloressigsäure-Ausscheidung bei berufsbedingter Perchloräthylen-Vergiftung. Zbl Arbeitsmed Arbeitsschutz 19:5 (1969) 143-146
67. Yllner, S.: Urinary metabolites of ¹⁴C-tetrachloroethylene in mice. Nature 191 (1961) 820
68. Övrum, P., Hultengren, M. & Lindqvist, T.: Exposition för toluen och upptag i kroppen vid arbete i ett djuptryckeri. Personburen provtagning, direktvisande instrument och biologisk provtagning. Arbete och Hälsa 4 (1977) 13-14

69. Administrative normer för föroreningar i arbetsatmosfära. Direktoratet för arbetstilsynet 361 (1978)
70. Arbetstilsynets liste over hygiejniske grænsevaerdier. Bilag til publikation nr 62: Hygiejniske grænsevaerdier (1978)
71. Arbetarskyddsstyrelsen Hygieniska gränsvärden Arbetarskyddsstyrelsens anvisningar nr 100 (1978)
72. Arbetarskyddsstyrelsen. Metodserien.: Provtagning med adsorptionsrör och analys med gaskromatograf. (1979) 1013
73. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1978)
74. NIOSH: Manual of analytical methods. 3 (1977) 335
75. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No 37, ILO, Geneva (1977)
76. Summary of NIOSH recommendations for occupational health standard (1978)
77. Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1978. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1978)
78. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuudet. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors (1977)

APPENDIX I

Hygieniska gränsvärden för tetrakloretylen (perkloretylen) i olika länder

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	670	100	1973		75
Belgien	670	100	1973		75
Bulgarien	10		1971		75
Danmark	200	30	1978	H	70
Finland	335	50	1972		78
Italien	600		1975		75
Japan	335	50	1975		75
Jugoslavien	10	1,5	1971		75
Nederländerna	670	100	1976		75
Norge	200	30	1978	H	69
Polen	60		1976	H	75
Rumänien	400		1975		75
	500			T	
Schweiz	670	100	1976	H	75
Sovjetunionen	10		1977		75
Sverige	135	20	1978		71
Tjeckoslovakien	250		1954 ¹⁾		75
	1 250			T	
Tyska demokratiska republiken	300		1973		75
	900			T	
Tyska förbundsrepubliken	670	100	1978		73
Ungern	50		1974		75
USA (ACGIH)	670	100	1978	H	77
(OSHA)	670	100	1972	(8h)	75
(OSHA)	1 340	200	1972	T	75
(NIOSH)	339	50	1978		76
(NIOSH)	678	100	1978	T	75

H = tas upp genom hud T = takvärde 1) uppdateras efter hand

APPENDIX II

Provtagning och analysmetoder

Tetrakloretylen i arbetsplatsluft. Lufthalten kan kontinuerligt mätas med direktvisande instrument av typen IR-spektrofotometer med glaskuvett, detektionsgräns för tetrakloretylen 0,05 ppm, fotojonisationsinstrument, detektionsgräns ca 1 ppm samt total-kolvätemätare vilken finns i flera olika utföranden. Luftprov kan samlas i gastöta helglassprutor (68) för gaskromatografisk analys. Tetrakloretylen kan även provtas i luft genom adsorption på aktivt kol och desorption med kolsvavla och efterföljande gaskromatografisk analys (72, 74). Provsamling i kolrör har den fördelen att rören är lätttransportabla och att analysen kan utföras vid senare tillfälle medan provsamlingen i helglasspruta fordrar analys i direkt anslutning till provtagningen. Båda provtagningsmetoderna kan användas vid personburen provtagning.

Tetrakloretylen i alveolarluft. Provtagning av alveolarluft kan göras i specialgjorda glasrör (68), luftproven kan analyseras gaskromatografiskt med avseende på tetrakloretylen.