

## ARBETE OCH HÄLSA

- 1976: 1. **Staffan Krantz och Jan Scullman:**  
Infrarödspektrometrisk analys av kvarts.
2. **Lars Olander och Staffan Krantz:**  
En metod att bedöma punktut-sugningssystemens infångningsförmåga.
3. **Irma Åstrand och Francesco Gamberale:**  
Effekter på människa av lösningsmedel i inandningsluften. Ny metod för skattning av upp-tag i organismen.
4. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Marianne Håkansson, Ester Randma, Bengt Sjögren och Åke Swensson:**  
Yrkesmedicinsk kontroll vid be-handling och plantering av lind-anbesprutade tall-ochgranplan-tor.
5. **Ulf Hallne och Arne Erlandsson:**  
Arbetsmiljöproblem vid svetsning 2. Kartläggning av svetsning, skärning och lödning inom svensk till-verkningsindustri.
6. **Jan-Erik Hansson, Lars Klusell, Gerd Svensson och Bengt-Olov Wikström:**  
Arbetsmiljön i lastbilshytter.
7. **Fördelning av lösningsmedel mel-lan blod och luft**  
**Ulf Ulfvarson och Per Övrum:**  
I. Bestämning av fördelningskoef-ficienten mellan blod och luft för några lättflyktiga lösningsmedel.  
**Ulf Ulfvarson:**  
II. Upptag av gasformiga luftföro-reningar hos exponerade människor som funktion av fördelningskoef-ficienten mellan blod och luft. Prövning av en modell.
8. **Third Swedish-Yugoslavian Symposium on Occupational Health, Stockholm May 6th-11th, 1975**
9. **Ulf Ulfvarson, Henrik Janbell och Gunnar Rosén:**  
Fysikaliska och kemiska faktorer i hotell- och restauranganställdas arbetsmiljö.
10. **Carl-Johan Göthe, Per Övrum och Börje Hallén:**  
Exposition för narkosgaser och etanol vid arbete i operations-salar.
11. **Anders Carlsson och Thomas Lind-qvist:**  
Exposition av djur och människa för toluen.
12. **Irma Åstrand, Per Övrum, Thomas Lindqvist och May Hultengren:**  
Exposition för butanol. Upptag och distribution hos människa.
13. **Bo Holmberg och Margareta Winell:**  
Hygieniska gränsvärden — en inter-nationell jämförelse.
14. **Jan-Erik Hansson och Bengt-Olov Wikström:**  
Skogsmaskinförarens exponering för helkroppsvibrationer.
- 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. Ahlborg, 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, Ma-rienne Håkansson, Ester Randma, Karin Bergman och Åke Swens-son:**  
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.

### ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Nils Lundgren  
Redaktionskommitte: Francesco Gamberale, Gösta Lindstedt,  
Åke Swensson, Ulf Ulfvarson och Irma Åstrand

ARBETE och HÄLSA 1979:15

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION.

5.

METYLENKLORID

Stockholm i december 1978

ISBN 91-7464-048-8  
ISSN 0346-7821

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
Börje Fallentin	Arbetsmiljøinstituttet 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

Mölsättningen 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 ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid arbetsmedicinska avdelningen, Arbetskyddsstyrelsen, Stockholm.

Värderingen av det insamlade materialet och utarbetandet av ett preliminärt dokumentkast, 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 mg/kg, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. 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 metylenklorid skulle göras och att detta arbete skulle utföras vid Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av I. Lundberg, M.D., Arbetarskyddsstyrelsens arbetsmedicinska avdelning.

Dokumentförslaget antogs vid expertgruppens möte 1978-12-07--08.

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND	7
Användningsområden	7
Fysikalisk-kemiska egenskaper	7
TOXIKOLOGI	8
1. Metabolisk modell	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Andningsorganen	8
1.1.2. Mag-tarmkanal	8
1.1.3. Hud och slemhinnor	8
1.2. Distribution	9
1.3. Biotransformation	10
1.4. Elimination	11
1.4.1. Andningsorgan	11
1.4.2. Njuror	11
1.4.3. Mag-tarmkanal	11
1.4.4. Andra utsöndringsvägar	12
1.5. Biologiska halveringstider	12
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	12
2. Toxikologiska mekanismer	13
3. Organeffekter	14
3.1. Hud och slemhinnor	14
3.2. Andningsorgan	14
3.3. Lever	14
3.4. Njuror	15
3.5. Blod och blodbildande organ	16
3.6. Mag-tarmkanal	16
3.7. Hjärta och blodkärl	16
3.8. Centrala nervsystemet	18
3.9. Perifera nervsystemet	19
3.10. Reproduktionsorgan	19
3.11. Foster	19
3.12. Övriga organ	19
4. Allergi	20
5. Genotoxiska effekter	20
5.1. Mutationer i modellsystem	20

5.2.	Kromosomskador	20
6.	Cancerogena effekter	20
7.	Exponeringsindikatorer	21
7.1.	Lufthalter	21
7.2.	Biologiska indikatorer	21
7.2.1.	Alveolarlufthalter	21
7.2.2.	Koloxidhemoglobin	22
7.2.3.	Fettvävshalter	24
8.	Samband mellan exponering, effekt och respons	24
8.1.	Effekter av kortvarig exponering	24
8.2.	Effekter av långvarig exponering	25
9.	Diskussion och värdering	25
10.	Sammanfattning	29
11.	Summary	29
12.	Litteraturförteckning	30
Appendix I		37
Appendix II		38

## BAKGRUND

### Användningsområden

Metylenklorid används som lösningsmedel för oljor, fetter, vaxer, tjära och många andra organiska kemikalier. Speciellt värdefull är metylenkloriden för extraktion av ämnen som ej tål höga temperaturer, t ex för extraktion av fettämnen inom livsmedelsindustrin. Metylenklorid har vidsträckt användning som färg- och lackborttagningsmedel. Den brukas i avfettningsprocesser, som kylvätska i luftkonditioneringsanläggningar, vid tillverkning av fotografiska filmer och i bär-gaser för olika sprayprodukter.

### Fysikalisk-kemiska egenskaper

Kemiskt namn:	Diklormetan
CAS-nummer:	75-09-2
Synonymer:	Metylenklorid Metylendiklorid
Molekylformel:	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$
Färglös, icke brännbar vätska vid rumstemperatur	
Molekylvikt:	84,94
Kokpunkt (101,3 kPa):	40 °C
Ångtryck (25 °C):	58,1 kPa motsvarande ca $2 \times 10^6 \text{ mg/m}^3$ vid jämvikt
Omräkningsfaktorer för luftkoncentrationer:	1 $\text{mg/m}^3$ = 0,288 ppm 1 ppm = 3,48 $\text{mg/m}^3$

Anmärkning: Om metylenklorid kommer i kontakt med öppen låga bildas fosgen. Fosgenmängden är beroende av metylenklorid-koncentrationen och temperaturen. Farliga mängder kan bildas (18, 25). Vid normal svetsning tycks endast små mängder fosgen bildas (52).

## TOXIKOLOGI

### 1. METABOLISK MODELL

#### 1.1. Upptag

Metylenklorid kan tas upp genom huden, mag-tarmkanalen och andningsorganen.

1.1.1. Andningsorganen. Vid yrkesmässig exponering för metylenklorid sker upptaget huvudsakligen via andningsorganen. Under de första minuterna av en exponering stiger metylenkloridkoncentrationen i alveolarluften snabbt. Därefter sker en långsam minskning av stegringsstakten och efter ungefär två timmars exponering sker endast en obetydlig stegring av metylenkloridkoncentrationen med tiden (16, 51, 70). Med utgångspunkt från ett av dessa arbeten (16) kan upptaget hos försökspersoner som exponerats för 350 och 700 mg/m<sup>3</sup> (100 och 200 ppm) under två timmar beräknas till mellan 53 och 66 %. Upptaget är beräknat med hjälp av data som författarna delgivit NIOSH (71) och som ej återfinns i den ursprungliga publikationen, I ett annat av de citerade arbetena exponerades försökspersoner för 870 eller 1740 mg/m<sup>3</sup> under 30-minutersperioder varvid upptaget bestämdes till ca 55% (70). Metylenklorid har en jämfört med många andra lösningsmedel relativt låg fördelningskoefficient blod/luft vilket begränsar upptaget till blodet. Denna fördelningskoefficient har angivits till mellan 7 och 11 (40, 42, 45).

1.1.2. Mag-tarmkanal. Upptaget via mag-tarmkanalen har inte studerats närmare. Från peroralt intag i suicidsyfte vet man att allvarliga förgiftningar kan uppkomma (8, 53).

1.1.3. Hud och slemhinnor. Metylenklorid i vätskeform kan penetrera oskadad hud. Vid ett försök där försökspersonerna höll sin ena tumme i olika lösningsmedel under 30 minuter kunde man visa att metylenklorid penetrerade huden flera gånger snabbare än fyra andra lösningsmedel. I utandningsluften påvisades hos försökspersonerna maximalt ca 11 mg/m<sup>3</sup> (3 ppm) (59).

I en annan undersökning studerades absorptionen av åtta olika lösningsmedel genom mushud. Metylenklorid visade en mångdubbelt snabbare absorptions hastighet än de andra lösningsmedlen (64).

#### 1.2. Distribution

Metylenklorid distribueras med blodet till olika vävnader. Vid tillförsel intraperitonealt eller via inhalation sker hos försöksdjur enligt vissa författare en uttalad ackumulation i fettväv (7, 11, 56). Enligt andra författare är ackumulationen ej så uttalad (14). I några arbeten har man efter avslutad exponering iakttagit en relativt snabb sänkning av halterna i fettväv jämfört med andra organ (14, 11) medan man i andra arbeten ser en kvarstående långt högre halt i fettväv än i andra organ även relativt lång tid efter exponeringen (56). Dessa skillnader kan bero på att den sistnämnda författaren direkt mätt metylenkloridkoncentrationen i olika organ medan de andra författarna använt sig av <sup>14</sup>C-metylenklorid vilket innebär att de också fångat metabolitkoncentrationerna.

Andra organ med höga koncentrationer av metylenklorid och metaboliter därav är binjure, lever och njure (7, 11, 14). I hjärna är koncentrationerna låga (11, 14, 56).

En författare mätte koncentrationerna av metylenklorid i lever, blod och hjärna från en trettonårig pojke som avlidit av metylenkloridförgiftning. Analyserna skedde ej angiven tid efter exponeringen och dödsfallet. Halterna var i lever ca 150 mg/kg, i hjärna ca 250 mg/kg och i blod ca 500 mg/kg (9).

Metylenklorid passerar placenta hos homo och kan också återfinnas i modersmjölken hos exponerade kvinnor (68).

1.3. Biotransformation

Stewart et al. (58) kunde 1972 visa att försökspersoner som exponerades för metylenklorid fick en förhöjd halt av COHb i blodet. Ungefär vid samma tid beskrev en annan författare samma fenomen på råttor (20).

Man har kunnat visa att den bildade koloxiden härrör från metylenklorid genom att försöksdjur genom inhalation eller intraperitoneal injektion exponerats för  $^{13}\text{C}$ - eller  $^{14}\text{C}$ -märkt metylenklorid (11, 14, 35, 54).

Råttor som givits  $^{14}\text{C}$ -märkt metylenklorid intraperitonealt hade inom 24 timmar eliminerat mer än 98% av den givna dosen via andningen. 7% av dosen hade biotransformerats, 3% till  $\text{CO}_2$ , 2% till CO och 1,5% till en okänd sur metabolit (14). När  $^{14}\text{C}$ -märkt metylenklorid gavs till råttor i ett slutet återandningssystem fann man en mycket hög produktion av  $^{14}\text{CO}$  och  $^{14}\text{CO}_2$ . För varje mol metaboliserad metylenklorid producerades 0,5 mol CO och 0,3 mol  $\text{CO}_2$  (54).

CO-produktionen förefaller medieras via mixed function oxidas-systemet i levern. Detta är helt säkert visat vid in vitro-försök (36) men har ännu ej helt bekräftats vid in vivo-försök (29, 35, 55). Man har studerat systemets roll genom att tillföra olika substanser kända för att inducera och hämma det. På kanin fann Roth et al. (55) att förbehandling med  $\text{CCl}_4$  hämmade systemet och också minskade CO-produktionen från metylenklorid. Fenobarbital inducerade som väntat systemet men hämmade CO-produktionen från metylenklorid. Denna diskrepans antar författarna kunna bero på att endera den ökade CO-produktionen förgiftar systemet eller också att induktionen öppnar en ny biotransformationsväg som ej leder till CO-produktion.

Även formaldehyd och myrsyra har föreslagits som metylenkloridmetaboliter (32, 38). Något bevis för att så verkligen skulle vara fallet har inte framlagts.

1.4. Elimination

1.4.1. Andningsorgan. Metylenkloridkoncentrationerna i alveolarluft, arteriellt och venöst blod sjunker relativt snabbt efter avslutad exponering. Alveolarlufthalterna tycks under de första 30 minuterna efter avslutad exponering reduceras till mellan en tredjedel och en femtedel av utgångsvärdet (62, 70). Den arteriella blodkoncentrationen reduceras under samma tidsperiod ungefär lika mycket medan den venösa reduceras till mellan hälften och en tredjedel av ursprungskoncentrationen. Eliminationen via lungorna går sedan allt långsammare. En författare har angivit att ca 60% av en tillförd, absorberad dos elimineras oförändrad via lungorna (16).

Koloxidhalten i utandningsluften sjunker betydligt långsammare än metylenkloridhalten efter exponering. Under de sexton första timmarna efter exponeringen tycks halterna endast ungefär halveras (49).

1.4.2. Njuror. Efter exponering för 350 och 700  $\text{mg}/\text{m}^3$  (100 och 200 ppm) metylenklorid under två timmar utsöndrade försökspersoner under de därpå följande 24 timmarna i medeltal ca 20 resp ca 80 mikrogram i urinen, vilket tyder på en obetydlig elimination via njurarna (16). Dessa resultat har bekräftats i djurförsök. Råttor som injicerats intraperitonealt med  $^{14}\text{C}$ -märkt metylenklorid utsöndrade inom 24 timmar ca 1% av den tillförda aktiviteten i urinen (14).

1.4.3. Mag-tarmkanal. Inom 24 timmar utsöndrade råttor i faeces ca 0,07% av den intraperitonealt tillförda aktiviteten från  $^{14}\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14).

1.4.4. Andra utsöndringsvägar. Beträffande andra utsöndringsvägar är intet känt.

1.5. Biologiska halveringstider

En författare har med utgångspunkt från den eliminationskurva i utandningsluft han erhållit efter att ha exponerat en försöksperson för  $350 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) metylenklorid under två timmar beräknat halveringstiden för metylenklorid i blod under de första tio minuterna efter exponeringen till ca 5 minuter. Halveringstiden i fett från ca en timme efter exponeringens slut var ca 7 timmar (51). Beträffande halveringstider i alveolarluft anges de till ca en timme mellan en och fyra timmar efter en engångsexponering under lätt arbete för  $2.600 \text{ mg/m}^3$  metylenklorid under en timme (19). Detta stämmer väl med beräkningar som kan utföras med utgångspunkt från halter i alveolarluft efter heldagsexponeringar för lufthalter varierande mellan  $175$  och  $1.750 \text{ mg/m}^3$  (50 och 500 ppm). Dessa halveringstider kan beräknas till ca 30 min under 1 timme efter exponeringen, ca en timme under de därpå följande tre timmarna och ca fyra timmar mellan 4 och 16 timmar efter exponeringen (62). I Åstrand et al.'s undersökning 1974 (70) halverades halterna i artärblod mellan 30 och 60 minuter efter exponeringen och halverades sedan ännu en gång mellan en och två timmar efter exponeringens slut. Halterna i venblod sjunker långsammare. De halverades mellan 30 och 90 minuter efter exponeringen. Halveringstiden för COHb efter metylenkloridexponering har angivits till ca 13 timmar (49). Halveringstiden i subcutant fett är längre än fyra och kortare än 22 timmar (19).

1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen.

Fysiskt arbete med därav följande ökad alveolär ventilation ökar det totala upptaget av metylenklorid jämfört med viloförhållanden. Halterna i artärblod blir givetvis också högre. Dock har en ökad fysisk arbetsbelastning mindre betydelse för upptagets storlek än för flera andra lösningsmedel. Vid exponering för  $1740 \text{ mg/m}^3$  i vila och under arbetsbelastningarna 50, 100 och 150 W under fyra på varandra di-

rekt följande 30 minutersperioder ökade det totala upptaget under 50 W belastningen till drygt dubbla viloupptaget och ökade sedan mycket obetydligt på de två senare belastningarna (70).

Feta personer har ett klart större totalt upptag av metylenklorid än magra och normalviktiga. Däremot har de under de närmaste timmarna efter en exponering klart lägre koncentration av metylenklorid i fettväven än magra (19). Metanolen i färgborttagningsmedel innehållande 80% metylenklorid och 20% metanol anses kunna påverka metylenkloridens biotransformation så att halveringstiden för COHb avsevärt förlängs (61).

Beträffande fenobarbitals och andra ämnens förmåga att inducera COHb-bildningen via mixed function oxidase-systemet är olika författares resultat något motstridiga. Metylenkloriden själv tycks dock inte ha någon förmåga att inducera bildningen av CO (46).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Som tidigare nämnts metaboliseras metylenklorid bl a till koloxid. Koloxidens toxicitet har ansetts höra samman med dess affinitet för hemoglobin som är ca 300 gånger större än syrets. Koloxiden förskjuter också dissociationskurvan för det kvarvarande oxyhemoglobinet så att syret blir mindre åtkomligt för vävnaderna (27). På senare tid har framförts teorier om att koloxidens farlighet snarare skulle ha att göra med dess förmåga att hämma cytokromoxidas än förmågan att binda Hb till COHb (26).



### 3. ORGANEFFEKTER

#### 3.1. Hud och slemhinnor

Irritation av konjunktivae i samband med exponering för metylenklorid har beskrivits av flera författare (12, 30, 38, 43). Dessa resultat har bekräftats i försök på kanin där instillation av metylenklorid i konjunktivalsäcken, jämfört med andra klorerade alifatiska lösningsmedel, givit relativt grava förändringar (4, 17). Försökspersoner som satt med en tumme i ett metylenkloridbad upplevde inom två minuter en intensiv brännande känsla i huden. Inom tio minuter kändes tummen avdömd och kall (59). På kanin är metylenklorid relativt kraftigt hudirriterande (17).

#### 3.2. Andningsorgan

Metylenklorid kan förorsaka irritation i de övre luftvägarna (12, 30, 38, 43). Lungödem efter ej närmare angiven hög metylenkloridexponering under fyra timmar finns beskrivet (30). En trettonårig pojke som avled i samband med hög exponering för metylenklorid uppvisade vid obduktion ödematösa lungor (9). På marsvin sågs efter sex timmars exponering för ca 39.000 mg/m<sup>3</sup> (11.100 ppm) metylenklorid, stas och blödningar i lungorna vid ljusmikroskopisk undersökning (5).

#### 3.3. Lever

I olika djurförsök där man givit möss, marsvin och hundar metylenklorid intraperitonealt vid ett tillfälle och mätt den leverskadande effekten med bromsulftaleinbelastning eller med bestämning av ALAT eller OCT har man t o m vid mycket höga doser funnit obetydlig effekt eller ingen effekt alls på de studerade parametrarna (15, 24, 33, 34, 37). En författare som givit metylenklorid, som lägst i dosen 260 mg/kg, intraperitonealt på råttor fann en signifikant ökning av ASAT-nivåerna. Förbehandling med fenobarbital ökade dock inte effekten (13).

När hundar och apor exponerades kontinuerligt för 3.480 mg/m<sup>3</sup> (1.000 ppm) metylenklorid fann man efter fyra veckor en signifikant ökning av isocitratdehydrogenashalten och en signifikant förlängning av BSP-retentionstiden. ALAT-förhöjning sågs endast hos hundarna (41). Tydlig leverförfattning iaktogs ljusmikroskopiskt hos hundar efter sex till sju veckors kontinuerlig exponering för 3.480 mg/m<sup>3</sup> (1.000) och efter tre veckors exponering för femdubbla halten. Hos apor gav inte ens 14 veckors exponering för 3.480 mg/m<sup>3</sup> (1.000) någon förfettning (41).

Möss som exponerades för 17.400 mg/m<sup>3</sup> (5.000) i 12 timmar hade elektronmikroskopiskt påvisbara cellförändringar i levern. Samtidigt kunde en ökning av leverns triglyceridhalt påvisas och denna nådde efter tre dygns kontinuerlig exponering upp till 12 gånger den normala. Vid ännu längre exponeringstider sjönk triglyceridhalterna men nådde ej normalzonen. Efter 14 veckor kunde en begynnande cirrhos iaktas (41, 65). Efter sex timmars exponering för 17.400 mg/m<sup>3</sup> (5.000) metylenklorid uppvisade marsvin ljusmikroskopiskt minimala leverskador (5). Metylenklorids effekt på cytokrom P-450-halterna i levern är oklar. Vissa författare finner att exponering medför en sänkning av halterna (10) medan andra finner en ökning eller ingen effekt alls (44, 56).

Uppgift om leverskadande verkan på människa av metylenklorid saknas.

#### 3.4. Njurar

Efter engångsinjektion av metylenklorid i mycket stora doser intraperitonealt på möss och hundar har man inte sett någon påverkan på fenolsulftaleineliminationen eller på halten av protein och glykos i urinen (33, 34, 47). Råttor som exponerades för ca 39.000 mg/m<sup>3</sup> (11.000 ppm) metylenklorid under sex timmar visade ingen njurskada ljusmikroskopiskt (5)



medan råttor som kontinuerligt exponerats mer än 2.000 timmar för  $3.480 \text{ mg/m}^3$  (1.000) metylenklorid visade tydlig degeneration av njurbarkens tubulusceller (41).

Verkan på njurarna av lägre doser än de ovan nämnda har ej studerats.

### 3.5. Blod och blodbildande organ

Fall av intravasal hemolys och uttalad hemoglobinuri efter peroralt intag av metylenklorid i suicidsyfte har beskrivits (8, 53). I ett försök där hundar exponerades för 1.740 till  $17.400 \text{ mg/m}^3$  (500 till 5.000 ppm) metylenklorid under två timmar vid fyra exponeringstillfällen fann man att hemoglobin- och hematokritvärdena sjönk signifikant mellan första och sista exponeringen. Glykos-6-fosfatdehydrogenasaktiviteten hade efter fjärde exponeringen sjunkit mer än 50% under utgångsvärdet. Då detta är ett centralt enzym för blodkropparnas skydd och reparation drar författarna slutsatsen att metylenkloridexponering kan ge hemolytisk anemi (1). Då människor exponerades för som mest ca  $2.400 \text{ mg/m}^3$  (691 ppm) metylenklorid under två timmar sågs ingen påverkan på hemoglobinvärdet när detta studerades under som mest 24 timmar efter exponeringen (58, 70).

### 3.6. Mag-tarmkanal

Uppgift saknas.

### 3.7. Hjärta och blodkärl

Vid obduktion av en 13-årig pojke som avlidit på grund av metylenkloridförgiftning var hjärtat dilaterat. På epicardiet fanns multipa petechier. Vid mikroskopisk undersökning sågs i myocardiet foci med avsaknad av tvärstrimmighet (9). Stewart & Hake, 1976, (61) beskriver ett fall där en 66-årig man utan tidigare hjärtanämnes exponerades för metylenklorid i samband med färgborttagning. Mannen fick hjärtinfarkt med svåra bröstsmärtor. Mönstret upprepades då

han ånyo exponerades några veckor senare och vid ett tredje exponeringstillfälle sex månader senare avled han efter att först ha klagat över svåra bröstsmärtor. Författarna misstänker att en förhöjning av COHb-värdet orsakat infarkterna. Andra författare beskriver hur en 50-årig man efter en mycket hög metylenkloridexponering inkom till sjukhus med COHb-nivån 11%. Patientens EKG uppvisade olika patologiska förändringar som försvann när COHb-halterna sjönk till normala nivåer. EKG-förändringarna ansågs orsakade av COHb-förhöjningen (6).

I en kohortstudie över dödsorsaker hos manliga arbetare i ett amerikanskt företag där metylenklorid varit det huvudsakligen använda lösningsmedlet under mer än 30 år fann man ingen överdödlighet i ischemisk hjärtsjukdom jämfört med en kontrollkohort av oexponerade industriarbetare från samma företag. När SMR, Standardized mortality ratio, beräknades med befolkningen i staten New York som standard fann man för metylenkloridarbetare en signifikant underdödlighet i ischemisk hjärtsjukdom. Jämfört med kontrollkohorten från samma företag fanns hos metylenkloridarbetarna en statistiskt säkerställd högre dödlighet i hypertensiv sjukdom. Kohorten omfattade utan krav på någon kortaste anställningstid alla anställda i exponerat arbete 1964, 751 st, och deras dödlighet följdes till och med 1976. En subkohort av 252 personer som varit anställda mer än 20 år 1964 följdes också fram till och med 1976. Här skiljde sig dödligheten inte på något sätt från den hos oexponerade industriarbetare. I ischemisk hjärtsjukdom var dödligheten signifikant lägre än för den jämförbara populationen i staten New York. Mellan 1959 och 1975 hade exponeringsmätningar utförts på fabriken vid flera tillfällen. Halterna varierade mellan 0 och ca  $1.200 \text{ mg/m}^3$  (0 - 350 ppm) med medelvärden mellan ca 100 och  $400 \text{ mg/m}^3$  (30 och 120 ppm) (22).

3.8. Centrala nervsystemet

Luktgränsen för metylenklorid har angivits till ca 730 mg/m<sup>3</sup> (210 ppm) vid ett försök med fyra professionella "luktare" (39).

I försök där kvinnor exponerades för ca 1.050 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) metylenklorid under fyra timmar fann man redan efter två timmar en signifikant påverkan på Critical Flicker Fusiontestet. Påverkan förstärktes sedan under resten av exponeringen. Även resultaten i ett vigilans-test var signifikant försämrade (21). Vid exponering för ca 1.750 och ca 2.800 mg/m<sup>3</sup> (500 och 800 ppm) fann dessa författare samma effekter mer uttalade (21, 67). Då försökspersoner exponerades för 350 och 700 mg/m<sup>3</sup> (100 och 200 ppm) metylenklorid påverkades inte förmågan att utföra aritmetiska operationer och inte heller resultaten i ett koordinationstest (16). Försökspersoner exponerade för 870, 1.740, 2.600 och 3.470 mg/m<sup>3</sup> metylenklorid under direkt på varandra följande 30-minutersperioder uppvisade inte någon försämring i psykologiska test gällande numerisk förmåga, reaktionstid och korttidsminne (23). Vid exponering för 3.430 mg/m<sup>3</sup> (986 ppm) metylenklorid rapporterades efter en timme lätt huvudvärk av två av tre försökspersoner (58). Fyra målare som under relativt kort tid arbetat i höga metylenkloridkoncentrationer klagade över svaghet, trötthet, yrsel, huvudvärk, upplevelse av nivå-sänkning och allmänt ointresse för saker som tidigare intresserat dem (12).

Hos långvarigt och kraftigt exponerade personer är glömska, koncentrationssvårigheter, sömnstörningar, depression, nervrasteriska besvär, trötthet, huvudvärk och optitlöshet förekommande klagomål (28, 38, 66).

Hos en kemist vars exponering under fem år skattats till över 1.750 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) uppträdde akustiska och visuella hallucinationer (66).

Fjorton golvläggare vilkas exponering uppmätts till mellan 1.400 och 18.400 mg/m<sup>3</sup> metylenklorid visade samtliga förutom ovanstående symtom också EEG-förändringar både direkt efter exponering och efter ett veckosluts exponeringsuppehåll. EEG-förändringarna bestod i förlångsammad rytm och amplitudminskning (28).

3.9. Perifera nervsystemet

När försökspersoner satt med en tumme i ett metylenkloridbad kändes tummen inom tio minuter avdomnad och kall. Minsta rörelse utlöste svår smärta. Symtomen kvarstod under ca en timme efter exponering (59). En annan författare (12) rapporterar klagomål över att benen kändes avdomnade och klagomål över parestesier i benen från arbetare högt exponerade för metylenklorid.

3.10. Reproduktionsorgan

Uppgift saknas.

3.11. Foster

Råttor och möss exponerades för 4.350 mg/m<sup>3</sup> (1.250 ppm) metylenklorid, sju timmar per dag, under graviditetens sjätte till femtonde dag. Bland många studerade parametrar fanns mellan exponerade och kontroller endast skillnader beträffande följande: Hos mössen var antalet ungar med ett extra förbeningscentrum i sternum ökat och hos råttor var antalet ungar med försenad förbening av sternum ökat hos de exponerade (57).

3.12. Övriga organ

Vid exponering av kaniner för 1.750 mg/m<sup>3</sup> och den tiofoldiga koncentrationen under 10 minuter ökade corneatjockleken och det intraokulära trycket. 0,1 ml metylenklorid i konjunktivalsäcken gav förutom mer uttalade förändringar av ovan-

stående parametrar keratit och irit (4). De sistnämnda fynden har verifierats av en annan författare (17).

#### 4. ALLERGI

Allergiska effekter av metylenklorid finns ej beskrivna.

#### 5. GENOTOXISKA EFFEKTER

##### 5.1. Mutationer i modellsystem

Metylenklorids mutagenicitet har undersökts med Ames's test (31). Metylenklorid var mutagent på båda de salmonellastammar som undersöktes och mutationsfrekvensen var relaterad till dosen metylenklorid. Mutationsfrekvensen ökade också något när homogenat från råttlever tillsattes. Metylenklorid har visats ge malign celltransformation i ett annat modellsystem där man använder sig av råttembryoceller. Jämfört med trikloretylen hade metylenklorid i ekvimolär mängd en starkare transformerande effekt. Transformationspotentialen var ungefär lika stor som för perkloretylen och metylkloroform. När cellkulturer efter behandlingen med metylenklorid injicerades subcutant på fem nyfödda råttor utvecklade alla fem fibrosarcom på injektionsstället (48).

##### 5.2. Kromosomskador

Inga studier föreligger över kromosomskador orsakade av metylenklorid.

#### 6. CANCEROGENA EFFEKTER

I den kohortstudie som tidigare redovisats under rubriken 3.7. (22) fanns ingen överdödlighet i någon cancerform hos metylenkloridarbetare jämfört med andra industriarbetare. Detta gällde både hela kohorten och subkohorten med 20 års exponeringstid då studien började. När SMR beräknades med

staten New Yorks befolkning som standard fann man en statistiskt säkerställd överdödlighet hos metylenkloridarbetare i alla typer av cancer sammantagna. Inte heller när uppdelning skedde efter cancer i olika organsystem fann man då i något fall någon överdödlighet hos metylenkloridarbetarna.

#### 7. EXPONERINGSINDIKATORER

##### 7.1. Lufthalter

Metod för mätning av metylenklorid i luft finns (se appendix II).

##### 7.2. Biologiska indikatorer

7.2.1. Alveolarlufthalter. Ett antal författare anser att man med utgångspunkt från alveolarluftprover tagna efter exponeringens slut kan beräkna det tidvägda medelvärdet för exponeringen (16, 46, 51, 61). En annan författare anser att så inte är fallet (69, 70). De förstnämnda författarna har erhållit eliminationskurvor som i ett koordinatsystem med enbart y-axeln (16, 51, 61) eller båda (46) axlarna logaritmerade har ett förutsägbart förlopp. Två av dessa studier (46, 61) behandlar samma undersökning där man gjort ett stort antal försök med varierande exponeringstider och nivåer alla dock under viloförhållanden. De interindividuella spridningarna i resultaten är emellertid så stora att en bestämning av exponeringens storlek, inom ett intervall där lufthalterna vid exponeringen skiljer sig med faktorn två, endast kan göras på gruppbasis (61).

Åstrand et al. (69,70) som inte anser det möjligt att med godtagbar noggrannhet beräkna exponeringen med utgångspunkt från alveolarluftprover tagna efter exponeringens slut exponerade i motsats till ovannämnda författare sina försökspersoner för varierande exponeringsnivåer och varierande arbetsbelastningar under tider aldrig överstigande två timmar

(69, 70). Däremot visar Åstrand et al. att man får en mycket god uppfattning om upptaget genom alveolarluftprover tagna under exponering.

7.2.2. Koloxidhemoglobin. COHb-nivåer i samband med metylenkloridexponering har i laboratorieförsök studerats av ett flertal författare (46, 58, 60, 61, 70) medan studier av COHb-nivåer på yrkesmässigt exponerade arbetare är sällsynta (49). I samtliga studier har icke-rökare undersökts. Vid laboratorieförsöken har exponeringstiderna i allmänhet varit en till tre timmar, i ett fall (46, 60) dock även 7,5 timmar. I detta sistnämnda fall har exponering även skett upp till fem dagar i följd. Lufthalterna av metylenklorid har i laboratorieförsöken varierat mellan 174 och 3.430 mg/m<sup>3</sup> (50 och 986 ppm). I undersökningen på yrkesmässigt exponerade arbetare studerades COHb-värdets förändringar under ett dygn från en åtta timmars arbetsdags början. Luftmätningar avslöjade i medeltal 995 mg/m<sup>3</sup> (286 ppm) metylenklorid dagen före och 637 mg/m<sup>3</sup> (183 ppm) under undersökningsdagen.

I samtliga studier finner man mycket varierande COHb-koncentrationer hos olika personer efter identiska exponeringar. Så nådde t ex i Stewart et al. 's försök 1972 (58) tre personer exponerade för 3.430 mg/m<sup>3</sup> (986 ppm) under två timmar de maximala COHb-koncentrationerna 7,5, 9 och 15%.

I allmänhet har man i laboratorieförsöken sett de högsta COHb-nivåerna en till tre timmar efter exponeringens slut. Stewart et al., 1973 (60), anmärker att det var vanligare att man såg de maximala COHb-nivåerna en timme efter än i samband med exponeringens slut vid kortare exponeringar, högre exponeringskoncentrationer och efter femte dagen i följd i en exponeringsserie. I undersökningen på de yrkesmässigt exponerade arbetarna noterades de maximala COHb-nivåerna mellan en timme före och en timme efter arbetets slut (49).

Eliminationstiden för COHb i blodet är klart förlängd vid metylenkloridexponering jämfört med vid exponering för ren koloxid men varierar kraftigt mellan olika individer. Bland de refererade försöken är det bara efter exponeringar för 175 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm), dock i upp till 7,5 timmar, som man sett en återgång till utgångsvärdet för COHb inom 24 timmar efter försökens inledning. Efter exponeringar för 870 mg/m<sup>3</sup> (250 ppm) eller lägre lufthalter under 7,5 timmar fem dagar i följd hade dock COHb-värdena återvänt till de normala efter ett veckosluts exponeringsuppehåll (60). Industriarbetarna, vilkas exponeringsförhållanden beskrivits ovan, hade vid arbetets början undersökningsdagen COHb% mellan 3,3 och 5,3 samt 24 timmar därefter COHb% mellan 3,6 och 4,9 (49).

Maximalt uppnådda COHb-nivåer ligger vid exponering för 175 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) under 7,5 timmar i upp till fem dagar på 2,9%. Vid exponering för 350 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) under samma tid uppnåddes maximalt 5,7% medan motsvarande värden vid exponeringarna 870 mg/m<sup>3</sup> (250 ppm) och 1.740 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) var 9,6 respektive 11,4% (60). Hos industriarbetarna noterades maximala värden mellan 6,3 och 13%. Ett försök att beräkna halveringstiden för COHb efter exponeringen hos dessa arbetare gav resultatet ca 13 timmar (49).

Vid exponering för ett färgborttagningsmedel innehållande 80% metylenklorid och 20% metanol uppträdde de maximala COHb-värdena ända upp till fyra timmar efter den tre timmar långa exponeringens slut. Dessutom förlängdes eliminations-tiden för COHb jämfört med vid exponering för ren metylenklorid. Författarna drar slutsatsen att metanolen påverkade metylenkloridens biotransformation (62). Vid fysiskt arbete blir som tidigare nämnts upptaget av metylenklorid större än i vila. I försöket med färgborttagningsmedlet kunde man notera högre maximala COHb-värden hos arbetande än hos stillasittande försökspersoner vid samma exponering (62). Det koloxidhemoglobin som härrör från metylenklorid är additivt

till koloxidhemoglobin från andra koloxidkällor som t ex tobaksrök (62).

- 7.2.3. Fettvävshalter. Det anses i en studie att bestämning av metylenkloridkoncentrationen i subcutan fettväv kan komma att visa sig vara ett bättre sätt att påvisa retention i organismen än bestämning av halter i alveolarluft (19).

## 8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

### 8.1. Effekter av kortvarig exponering

I samband med höga, kortvariga exponeringar för metylenklorid finns irritation av slemhinnor i ögonen och de övre luftvägarna (12, 30, 43), lungödem (30) och tecken till lungödem vid obduktion (9) beskrivna. Instillation av metylenklorid i konjunktivalsäcken på försöksdjur har givit kraftiga reaktioner (4, 17). Två timmars exponering för  $3.500 \text{ mg/m}^3$  (986 ppm) gav dock ingen irritation av ögon eller övre luftvägar hos tre försökspersoner (58). Vid peroralt intag av metylenklorid i suicidsyfte har intravasal hemolys setts (8, 52). Tecken till sådan har också setts hos hundar efter hög exponering ( $1.740$  till  $17.400 \text{ mg/m}^3$  (500 till 5.000 ppm)) vid fyra exponeringstillfällen (1). Hudkontakt med lösningsmedlet ger en intensiv känsla av kyla (30, 59) och även smärta i den exponerade kroppsdelen (59).

Man har sett hjärtinfarkt (61) och EKG-förändringar (6) i samband med hög metylenkloridexponering. I laboratorieförsök klagade två personer av tre över lätt huvudvärk efter 1 timmes exponering för ca  $3.500 \text{ mg/m}^3$  (986 ppm) (58). Exponering för ca  $1.000 \text{ mg/m}^3$  (300 ppm) gav efter två timmar hos försökspersoner påverkan i två psykologtest, "Critical Flicker Fusion" och ett vigilanstest.

Beträffande dosindikatorn COHb har exponering av försökspersoner för  $350 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) under 7,5 timmar 5 dagar i följd

givit maximalt 5,7% COHb och COHb-värdet sjönk då ej till utgångsnivån inom 24 timmar från exponeringens början. Vid exponering under motsvarande betingelser för  $175 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm) nådde COHb-värdet maximalt 2,9% och återgick till utgångsvärdet inom 24 timmar från exponeringens början (60).

### 8.2. Effekter av långvarig exponering

Personer som varit exponerade för höga halter metylenklorid under lång tid har klagat över glömska, koncentrationssvårigheter, sömnstörningar, depression, neurosiska besvär, trötthet, huvudvärk och aptitlöshet (28, 38, 66). Exponeringsnivåerna har i dessa fall angivits till  $100 - 1.400 \text{ mg/m}^3$ , mer än  $1.750 \text{ mg/m}^3$  (500 ppm) och  $1.400 - 18.400 \text{ mg/m}^3$ . Fjorton golvläggare exponerade för de sistnämnda lufthalterna visade samtliga EEG-förändringar efter ett veckosluts exponeringsuppehåll (28). Ca 250 arbetare som 1964 arbetat i metylenkloridexponerad miljö mer än 20 år och vilkas dödlighet följdes mellan 1964 och 1976 kunde ej visas ha någon överdödlighet i ischemisk hjärtsjukdom eller cancer. 1964 var totalt ca 750 arbetare anställda i metylenkloridexponerad miljö i samma fabrik. Inte heller när deras dödlighet följdes till och med 1976 kunde någon överdödlighet i ischemisk hjärtsjukdom eller cancer konstateras. Medelvärden för exponeringsmätningar utförda i fabriken varierade mellan  $100$  och  $420 \text{ mg/m}^3$  (30 - 120 ppm) (22).

## 9. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Metylenklorid tas i jämförelse med många andra lösningsmedel upp anmärkningsvärt bra genom huden (59, 64).

I höga koncentrationer kan metylenklorid orsaka irritation av slemhinnorna i ögon och övre luftvägar (12, 30, 38, 43) och förmodligen även orsaka lungödem (9, 30).

Fall av hemolytisk anemi efter högt peroralt intag av metylenklorid finns beskrivna (8, 52) och vid relativt kortvarig, hög exponering av hundar har man också sett tecken till sådan (1). Dessa resultat är dock svåra att värdera.

Levereffekter av metylenklorid är mycket väl studerade på försöksdjur, förmodligen på grund av metylenkloridens kemiska släktskap med de kraftigt leverskadande substanserna kloroform och koltetraklorid. Metylenkloridens leverskadande effekt är dock mycket obetydlig (5, 15, 24, 33, 34, 37, 41, 65).

I höga koncentrationer har metylenklorid i likhet med andra lösningsmedel narkotisk effekt och kan ge medvetslöshet (9, 38, 43, 52). Hos långvarigt och kraftigt exponerade personer har man sett symtombilder överensstämmande med bilden vid kroniskt psyko-organiskt syndrom (28, 38, 66). Dessa studier är dock av mycket låg kvalitet. I de två fall det rör sig om tvärsnittsstudier (28, 38) saknas bl a kontrollgrupper. I ett fall rör det sig om en fallbeskrivning (66). Påverkan på resultat i psykologtester har setts först vid luftkoncentrationer lika med eller över 1.000 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) (21).

Metylenklorid ansågs länge relativt atoxiskt och gränsvärdet låg i förhållande till många andra lösningsmedel högt. I och med att Stewart et al., 1972 (58), upptäckte att metylenklorid biotransformerar till koloxid började gränsvärdet sänkas. Orsaken till detta är att redan mycket måttligt förhöjda COHb-nivåer negativt kan påverka tillståndet hos personer med kardiovaskulär sjukdom och angina pectoris (2, 3 samt se Nordiska expertgruppens kommande dokument om koloxid).

Exponering för 350 mg/m<sup>3</sup> metylenklorid, 7,5 timmar per dag i fem dagar i följd, har givit maximalt 5,7% COHb hos icke rökare. I detta fall har återgång till normala COHb-värden

skett först efter ett veckosluts exponeringsuppehåll. Vid motsvarande exponering för 175 mg/m<sup>3</sup> har COHb-värdena nått maximalt 2,9%. COHb-värdena har då också återvänt till det normala efter endast en natts exponeringsuppehåll (60). Det framgår av ovanstående, och är även i övrigt väl dokumenterat, att exponering för metylenklorid jämfört med exponering för ren koloxid, avsevärt förlänger halveringstiden för COHb (46, 49, 58, 60, 61). Koloxidhemoglobin från COHb är additivt till COHb från andra exponeringskällor. Fallbeskrivningar av hjärtinfarkt (61) och EKG-förändringar (6) i samband med hög metylenkloridexponering finns. Långvarig exponering för metylenkloridhalter ungefärligen varierande mellan 100 och 420 mg/m<sup>3</sup> har visats ej vara förenad med överdödlig het i hjärtsjukdom (22). Metylenklorid har visat sig vara mutagent i Ames-test (31) och visat sig ge malign celltransformation i ett annat modellsystem (48). Arbetare som under lång tid exponerats för lufthalter ungefärligen mellan 100 och 420 mg/m<sup>3</sup> uppvisar dock ingen överdödlig het i någon form av cancer (22).

Metylenklorid biotransformerar i kroppen till koloxid. Koloxiden når upp till nivåer, som överskrider dem som uppnås vid exponering för koloxid vid hygieniska gränsvärdets nivå, redan vid exponering för metylenklorid i koncentrationer vida under dem, som ger påvisbara funktionsrubbnings från olika organ. Med anledning härav torde koloxidbildningen läggas till grund för diskussionen av hygieniskt gränsvärde för metylenklorid.

De av metylenklorid förorsakade effekterna sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1. Sammandrag av effekter förorsakade av metylenklorid.

Ca 40.000 mg/m <sup>3</sup> (11.000 ppm)	Stas och blödningar i marsvinslungor efter 6 timmars exponering (5).
Ca 7.500 mg/m <sup>3</sup> (2.000 ppm) (medelvärde för fyra exponeringstillfällen)	Tecken till hemolys hos hund. Arrytmiframkallande effekt på hundhjärta. Hundhjärta "sensibiliserat" för adrenalin (1).
Ca 3.500 mg/m <sup>3</sup> (1.000 ppm)	Kontinuerlig exponering under 4 veckor gav leverpåverkan hos hundar och apor. Kontinuerlig exponering under 14 veckor gav njurförändringar hos råttor (41). Hudvudvärk hos 2 av 3 försökspersoner efter en timme (58).
Ca 1.000 mg/m <sup>3</sup> (300 ppm)	Den lägsta koncentration vid vilken man sett påverkan på psyko-fysiologiska test. Vid alla mättillfällen mellan två till fyra timmars exponering fanns påverkan i Critical Flicker Fusion-testet. Sammantaget över 4 timmar fanns också påverkan i ett vigilanstest (21).
Ca 350 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)	Exponering 7,5 timmar/dag under 5 dagar i följd kan ge COHb-värden över 5%. COHb-värdet återgår till det normala efter ett veckosluts exponeringsuppehåll (60).
Ca 175 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)	Exponering under 7,5 timmar/dag under 5 dagar i följd har ej givit COHb-värden över 3%. COHb-värdet återgår till det normala efter en natts exponeringsuppehåll (60).

1) COHb-värdet är en dosindikator och ej en effekt.

10. SAMMANFATTNING

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde för metylenklorid samt rekommendation av att koloxidbildning lägges till grund för ett sådant ställningstagande. 71 referenser.

Nyckelord: Metylenklorid, hygieniskt gränsvärde, exponering.

11. SUMMARY

Methylene chloride, Nordic expert group.

Survey of literature on methylene chloride to be used as background for discussion of TLV.

The formation of carbon monoxide is recommended to be used in this discussion.

In Swedish. 71 references.

Keywords: methylene chloride, TLV, occupational exposure.



LITTERATURFÖRTECKNING

1. Adams J.D., & Erickson H.H.: The effects of repeated to methylene chloride vapor. Prepr Annu Sci Meet-Aerosp Med Assoc 1976, 61-62
2. Anderson E.W., Andelman R.J., & Strauch J.M. et al.: Effect of low-level carbon monoxide exposure on onset and duration of angina pectoris: A study in ten patients with ischemic heart disease. Ann Intern Med 1973, 79, 46-50
3. Aronow W.S., & Isbell M.W.: Carbon monoxide effect on exercise-induced angina pectoris. Ann Intern Med 1973, 79, 392-395
4. Ballantyne B., Gazzard M.F., & Swanson D.W.: Ophthalmic toxicology of dichloromethane. Toxicology 1976, 6:2, 173-187
5. Balmer M.F., Smith F.A., Leach L.J., & Yuile C.L.: Effects in the liver of methylene chloride inhaled alone and with ethyl alcohol. Amer Ind Hyg Ass J 1976, 37:6, 345-352
6. Benzon T., Clayborn L., & Brunner E.: Elevated carbon monoxide levels from exposure to methylene chloride. JAMA 1978, 239:2, 2341
7. Bergman K.: Application of whole-body autoradiography to distribution studies of organic solvents. Int Symp: Control air pollution in working environm 1977, 2, 128-139
8. Bernoulli R., Engelhart G., & Velvart J.: Perorale Intoxikation mit Isocyanat und Methylenchlorid. Schweiz med Wschr 1978, 108, 866-868
9. Bonventre J., Brennan O., Jason D., Henderson A., & Bastos M.: Two deaths following accidental inhalation of dichloromethane and 1,1,1-trichloroethane. J Anal Toxicol 1977, 1, 158-160
10. Bullock F.J., Callahan M., & Harris E.S.: Liver microsomal cytochromes following chronic exposure to dichloromethane. Govt Rep Announce 1973, 73:1, 61
11. Carlsson A., & Hultengren M.: Metabolism av <sup>14</sup>C-märkt metylenklorid. Arbete och Hälsa 1975, 1
12. Collier H.: Methylene dichloride intoxication in industry. A report of two cases. Lancet 1936, 1, 594-595
13. Cornish H.H., Ling B.P., & Barth M.L.: Phenobarbital and organic solvent toxicity. Amer Ind Hyg Ass J 1973, 34:11, 487-492
14. DiVincenzo G.D., & Hamilton L.: Fate and disposition of (<sup>14</sup>C)methylene chloride in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1975, 32, 385-393
15. DiVincenzo G.D., & Krasavage W.J.: Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. Amer Ind Hyg Ass J 1974, 35, 21-29
15. DiVincenzo G.D., Yanno F.J., & Astill B.D.: Human and canine exposure to methylene chloride vapor. Amer Ind Hyg Ass J 1972, 33:3, 125-135
16. Duprat P., Delsant L., & Gradiski D.: Pouvoir irritant des principaux solvants chlorés aliphatiques sur la peau et les muqueuses oculaires du lapin. Eur J Toxicol 1976, 9, 171-177
18. English J.M.: A case of probable phosgene poisoning. Br Med J 1964, 1:38
19. Engström J., & Bjurström R.: Exposition för metylenklorid. Hält i underhudsfett. Arbete och Hälsa 1977, 9
20. Fodor G.G., Prajsnar D., & Schlipkötter H.W.: Endogene CO-Bildung durch inkorporierte Halogenwasserstoffe der Methanreihe. Staub 1973, 33:6, 258-259
21. Fodor G.G., & Winneke H.: Nervous system disturbances in men and animals experimentally exposed to industrial solvent vapors. Proc Int Clean Air Congr 2nd 1970, 238-243
22. Friedlander B., Hearne T., & Hall S.: Epidemiologic investigation of employees chronically exposed to methylene chloride. Mortality analysis. J Occup Med 1978, 20, 657-666
23. Gamberale F., Annwall G., & Hultengren M.: Exposition för metylenklorid. Psykologiska funktioner. Arbete och Hälsa 1974, 9

24. Gehring P.J.: Hepatotoxic potency of various chlorinated hydrocarbon vapors relative to their narcotic and lethal potencies in mice  
Toxicol Appl Pharmacol 1968, 13, 287-298
25. Gerritsen W.B., & Buschman C.H.: Phosgen poisoning caused by the use of chemical paint removers containing methylene chloride in ill-ventilated rooms heated with kerosene stoves  
Brit J Ind Med 1960, 17, 187-189
26. Goldbaum L.R., Orellano I., & Dergal E.: Mechanism of the toxic action of carbon monoxide  
Ann Clin Lab Sci 1976, 6, 372-376
27. Hamilton A., & Hardy H.: Industrial toxicology  
Publishing Sciences Group Inc 1974
28. Hanke C., Ruppe I., & Otto J.: Untersuchungsergebnisse zur toxischen Wirkung von Dichlormethan bei Fussbodenlegern  
Z ges Hyg Grenzgeb 1974, 20:2, 81-84
29. Hogan G.K., Smith R.G., & Cornish H.H.: Studies on the microsomal conversion of dichloromethane to carbon monoxide  
Toxicol Appl Pharmacol 1976, 37, 112
30. Hughes J.P.: Hazardous exposure to some so-called safe solvents  
JAMA, 1954, 156, 234-237
31. Jongen W.M.F., Alink G.M., & Koeman J.H.: Mutagenic effect of dichloromethane on *Salmonella typhimurium*  
Mutation Res. 1978, 56:3, 245-248
32. Kassebart V., Angerer J.: Influence of dichloromethane on the disappearance rate of ethanol in the blood of rats  
Int Arch Arbeitsmed 1974, 33:3, 231-236
33. Klaassen C.D., & Plaa G.L.: Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice  
Toxicol Appl Pharmacol 1966, 9, 139-151
34. Klaassen C.D., & Plaa G.L.: Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in dogs  
Toxicol Appl Pharmacol 1967, 10, 119-131
35. Kubic V.L., Anders M.W., Engel R.R., Barlow C.H., Caughey W.S.: Metabolism of dihalomethanes to carbon monoxide I. In vivo studies  
Drug Metab Dispos 1974, 2, 53-57

36. Kubic V.L., & Anders M.W.: Metabolism of dihalomethanes to carbon monoxide. II. In vitro studies  
Drug Metab Dispos 1975, 2, 104-112
37. Kutob S.D., & Plaa G.L.: A procedure for estimating the hepatotoxic potential of certain industrial solvents  
Toxicol Appl Pharmacol 1962, 4, 354-361
38. Kuzelova M., & Vlasak R.: The effect of dichloromethane on the health of workers engaged in the manufacture of plastic film and the determination of formic acid as a metabolism of dichloromethane  
Pracov Lek 1966, 18:4, 167-170
39. Leonardos G., Kendall D., & Barnard N.: Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals  
J Air Pollut Control Ass 1969, 19, 91-95
40. Lindqvist T.: Fördelningskoefficienterna blod/luft och vatten/luft för några vanliga lösningsmedel  
Arbete och Hälsa 1977, 8
41. MacEwen J.D., Vernet E.H., & Haun C.C.: Continuous animal exposure to dichloromethane  
Govt Rep Announce 1972, 72:18, 55
42. Morgan A., Black A., & Belcher D.R.: The excretion in breath of some aliphatic halogenated hydrocarbons following administration by inhalation  
Ann Occup Hyg 1970, 13, 219-233
43. Moskowitz S., Shapiro H.: Fatal exposure to methylene chloride vapor  
Arch Ind Hyg Occup Med 1952, 6, 116-123
44. Norpoth K., Witting U., Springorum M., & Witting Ch.: Induction of microsomal enzymes in the rat liver by inhalation of hydrocarbon solvents  
Int Arch Arbeitsmed 1974, 33, 315-321
45. Perbellini L., Brugnone F., Grignolini L., Cunegatti P., & Tacconi A.: Alveolar air and blood dichloromethane concentration in shoe sole factory workers  
Int Arch Occup Environ Hlth 1977, 40, 241-247
46. Peterson J.E.: Modeling the uptake, metabolism and excretion of dichloromethane by men  
Am Ind Hyg Assoc J 1978, 39:1, 41-47
47. Plaa G.L., & Larson R.E.: Relative nephrotoxic properties of chlorinated methane, ethane, and ethylene derivatives in mice  
Toxicol Appl Pharmacol 1965, 7, 37-44

48. Price P.J., Hassett C.M., & Mansfield J.L.: Transforming activities of trichloroethylene and proposed industrial alternatives  
In Vitro 1978, 14, 290-293
49. Ratney R.S., Wegman D.H., & Elkins H.B.: In vivo conversion of methylene chloride to carbon monoxide  
Arch Environ Health 1974, 28, 223-226
50. Reinhardt Ch.F., Mullin L.S., & Maxfield M.E.: Epinephrine-induced cardiac arrhythmia potential of some common industrial solvents  
J Occup Med 1973, 15:12, 953-955
51. Riley E.C., Fassett D.W., & Sutton W.L.: Methylene chloride vapor in expired air of human subjects  
Amer Ind Hyg Assoc J 1966, 27:4 341-348
52. Rinzema I.C., & Silverstein L.G.: Hazards from chlorinated hydrocarbons  
Amer Ind Hyg Assoc J 1972, 33:1, 35-40
53. Roberts C.J.C., & Marshall F.P.F.: Recovery after "lethal" quantity of paint remover  
Brit Med J 1976, 1, 20-21
54. Rodkey F.L., & Collison H.A.: Biological oxidation of <sup>14</sup>C-methylene chloride to carbon monoxide and carbon dioxide by the rat  
Toxicol Appl Pharmacol 1977, 40:1, 33-38
55. Roth R.P., Drew R.T., Los K.J., & Foots J.R.: Dichloromethane inhalation, carboxyhemoglobin concentrations, and drug metabolizing enzymes in rabbits  
Toxicol Appl Pharmacol 1975, 33, 427-437
56. Savolainen H., Pfäffli P., Tengen M., & Vainio H.: Biochemical and behavioral effects of inhalation exposure to tetrachloroethylene and dichloromethane  
J Neuropathol Exp Neurol 1977, 36:6, 941-949
57. Schwetz B.A., Leong B.K.J., & Gehring P.J.: The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats  
Toxicol Appl Pharmacol 1975, 32, 84-96
58. Stewart R.D., Fisher T.N., Hosko M.J., Peterson J.E., Baretta E.D., & Dodd H.C.: Experimental human exposure to methylene chloride  
Arc Environ Health 1972, 25, 342-348

59. 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 J 1964, 441-446
60. Stewart R.D., Foster H.V., Hake C.L., Lebrun A.J., Peterson J.E.: Human responses to controlled exposures of methylene chloride vapor  
Report No NIOSH-MCOW-ENVM-MC-73-7
61. Stewart R.D., & Hake C.L.: Paint remover hazard  
J Am Med Ass 1976, 235, 398-401
62. Stewart R.D., Hake C.L., & Wu A.: Use of breath analysis to monitor methylene chloride exposure  
Scand J Work Environ Health 1976, 2:2, 57-70
63. Taylor G.J., Lores E.M.Jr., & Clemmer T.A.: Cardiac depression by haloalkane propellants, solvents and inhalation of anesthetics in rabbits  
Toxicol Appl Pharmacol 1976, 38:2, 379-387
64. Tsuruta H.: Percutaneous absorption of organic solvents. I. Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice  
Ind Health 1975, 13, 227-236
65. Weinstein R.S., Boyd D.D., & Back K.C.: Effects of continuous inhalation of dichloromethane in the mouse: Morphologic and functional observations  
Toxicol Appl Pharmacol 1972, 23:4, 660-679
66. Weiss G.: Toxische Enzephalose beim beruflichen Umgang mit Methylenchlorid  
Zbl Arbeitsmed Arbeitsschutz 1967, 17:9, 282-285
67. Winneke G., & Fodor G.G.: Dichloromethane produces narcotic effect  
Occupational Health and Safety 1976, 34
68. Vozovaja, M.A., Maljarova L.K., & Enikeeva R.M.: Levels on methylene chloride in biological media in pregnant or lactating female workers of an industrial rubber products factory  
Gig Tr Prof Zabol 1974, 4, 42-43
69. Åstrand I.: Upptag av lösningsmedel i blod och vävnader hos människa  
Arbete och Hälsa 1975, 6

70. Astrand I., Övrum P., Carlsson A.: Exposition för metylenklorid. Koncentration i alveolarluft och blod under vila och arbete samt metabolism. Arbete och Hälsa 1974, 9
71. NIOSH: Criteria for a recommended standard - occupational exposure to methylene chloride NIOSH 1976
72. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere Direktoratet for arbeidstilsynet, nr 361, 1978
73. Arbeidstilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier Bilag til publikation nr 62: Hygiejniske graensevaerdier 1978
74. Arbetarskyddsstyrelsen Hygieniska gränsvärden Arbetarskyddsstyrelsens anvisningar nr 100, 1978
75. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978 Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1978
76. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No 37, ILO, Geneve 1977
77. Summary of NIOSH recommendation for Occupational Health standards, 1978
78. Threshold Limit Values for chemical substances and physioal agents in the workroom environment with intended changes for 1978 American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinatti 1978
79. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuudet Sosiaali- ja Terveysministeriö, Helsinki 1977
80. Valeurs limites de concentration des substances toxiques dans l'air Cahiers de notes documentaires No 90, 1978, (citerar GOST 12.1.005-76 [USSR].

APPENDIX I

Hygieniska gränsvärden för metylenklorid (diklormetan) i olika länder

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	År	Anm	Ref
Australien	1740	500	1973		76
Belgien	720	200	1973		"
Danmark	350	100	1978		73
Finland	1740	500	1972		76
Japan	1740	500	1975		"
Jugoslavien	500	144	1971		"
Nederländerna	890	250	1976		"
Norge	350	100	1978		72
Polen	50		1976		76
Rumänien	500		1975		"
	700		1975	T	"
Schweiz	890	250	1976		"
Sverige	250	70	1978	H	74
Tjeckoslovakien	500		1954 <sup>1)</sup>		"
	2500			T	76
Tyska demokratiska republiken	500		1973		"
	1500			T	"
Tyska förbundsrepubliken	720	200	1978		"
USA (ACGIH)	700 <sup>2)</sup>	200	1978		"
		500	1976	(8h)	"
		1000	1976	T	"
		75	1978		"
	261	500	1978	T	77
USSR	1740		1978		
	50		1977		76

H = tas upp genom hud  
T = takvärde

1) uppdateras efter hand  
2) skall ändras till 360 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm)

## APPENDIX II

### Metylenklorid i arbetsplatsluft

Lufthalten kan kontinuerligt mätas med direktvisande instrument av typen IR-spektrofotometer med gaskyvett, detektionsgräns för metylenklorid 0,2 ppm, eller totalkolvätemätare med flamjonisationsdetektor, vilken finns i flera olika utföranden. Luftprov kan samlas i gastäta helglassprutor (5) för gaskromatografisk analys (4). Metylenklorid kan även provtas i luft genom absorption på aktivt kol och desorption med kolsvavla och efterföljande gaskromatografisk analys (6,7). Provsamling på kolrör har den fördelen att rören är lätttransportabla och att analysen kan utföras vid senare tillfälle medan provsamling i helglasspruta fordrar analys i direkt anslutning till provtagningen. Båda provtagningsmetoderna kan användas vid personburen provtagning.

### Metylenklorid i alveolarluft

Provtagning av alveolarluft kan göras i specialgjorda glasrör (5), luftproven kan analyseras gaskromatografiskt med avseende på metylenklorid (4).

### Metylenklorid i blod

Halten metylenklorid i blod kan bestämmas med "head-space"-metodik (3) och gaskromatografisk slutbestämning (4).

### Metylenklorid i underhudsfett

Provtagning av fett med biopsiteknik och analys av fett med "head-space"-metodik eller genom termisk utdrivning av lösningsmedlet med kvävgas och efterföljande gaskromatografisk analys kan utföras (1,2).

### Koloxid i blod

Halten COHb i blod kan bestämmas genom att med en reagenslösning driva ut koloxiden från blodet och bestämma denna gaskromatografiskt och samtidigt göra en hemoglobinbestämning (4).

### Referenser till appendix II

1. Engström J., och Bjurström B.: Exposition för metylenklorid. Halt i underhudsfett. Arbete och Hälsa 1977, 9, 7-10.
2. Engström J., och Bjurström B.: Exposition för xylen. II. Koncentration i underhudsfett. Arbete och Hälsa 1978, 3, 27-29.
3. Åstrand I., Kilbom Å., Wahlberg I. och Övrum P.: Exposition för metylkloroform. Koncentration i alveolarluft och blod under vila och arbete. Arbete och Hälsa 1972, 1.
4. Åstrand I., Övrum P., och Carlsson A.: Exposition för metylenklorid. Koncentration i alveolarluft och blod under vila och arbete samt metabolism. Arbete och Hälsa 1974, 9, 16-17.
5. Övrum P., Hultengren M., och Lindqvist L.: Exposition för taluen och upptag i kroppen vid arbete i ett djuptryckeri. Personburen provtagning, direktvisande instrument och biologisk provtagning. Arbete och Hälsa 1977, 4, 13-14.
6. Arbetskyddsstyrelsen, Metodserien: Provtagning med adsorptionsrör och analys med gaskromatograf. 1979, 1013.
7. NIOSH. Manual of analytic methods 1977, 3, 329.