

ARBETE OCH HÄLSA

- 1976: 1. **Staffan Krantz och Jan Scullman:** Infrarödspektrometrisk analys av kvarts.
2. **Lars Olander och Staffan Krantz:** En metod att bedöma punkttut-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 lin-danbesprutade tall-ochgranplan-tor.
5. **Ulf Hallne och Arne Erlandsson:** Arbetsmiljöproblem vid svetsning 2. Kartläggning av svetsning, skär-nings 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 operationssalar.
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. 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, 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 & HÄLSA 1979:13

NORDISKE EKSPERTGRUPPEN FOR DUKUMENTASJON AV YRKESHYGIENISKE
GRENSEVERDIER

3.

TRIKLORETYLEN

ARBETE OCH HÄLSA

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

Oslo - november 1978

ISBN 91-7464-046-1
ISSN 0346-7821

INNHOLDSFORTEGNING

	Side
BAKGRUNN	1
ANVENDELSESOMRÅDE	2
KJEMISKE DATA	4
TOKSIKOLOGI	5
1. Metabolsk modell	5
1.1. Opptak	5
1.1.1. Lunger	5
1.1.2. Magetarmkanalen	5
1.1.3. Hud	5
1.2. Distribusjon	5
1.2.1. Passasje over placenta	6
1.3. Biotransformasjon	6
1.4. Eliminasjon	7
1.4.1. Lunger	7
1.4.2. Nyrrer	7
1.4.3. Magetarmkanalen	8
1.4.4. Andre utskillelsesmåter	8
1.5. Biologisk halvtid	9
1.6. Faktorer som påvirker den metabolske modell	9
1.6.1. Personrelaterte forhold	9
1.6.2. Miljøforhold	10
2. Toksikologiske mekanismer	10
3. Organeffekter	11
3.1. Hud, slimhinner	11
3.2. Sentrale nervesystem	11
3.3. Perifere nervesystem	12
3.4. Hjerne/sirkulasjonsorganer	12
3.5. Lever/nyrrer/bloddannende organer	12
3.6. Fosterskadende effekt	12

4. Allergiske effekter	13
5. Genotoksiske effekter	13
5.1. Mutasjon i modellsystemer	13
5.2. Kromosomskader	13
6. Karsinogen effekt	14
7. Mål på eksponering	15
7.1. Konsentrasjonen i luft	15
7.2. Biologiske doseindikatorer	17
8. Relasjon mellom eksponering, effekt og respons	18
9. Diskusjon og vurdering	21
SAMMENDRAG	24
SUMMARY	24
LITTERATURLISTE	25
Vedlegg 1: Yrkeshygieniske grenseverdier i forskjellige land	34
Vedlegg 2: Prøvetaking og analysemetoder	36

BAKGRUNN

Nordisk Ministerråd har etter forarbeid av en arbeidsgruppe fra og med 1977 bevilget penger til et prosjekt for å vurdere foreliggende litteratur når det gjelder dokumentasjonsunderlag for å fastsette yrkeshygieniske grenseverdier. Til å lede dette arbeidet er det satt ned en ekspertgruppe med følgende medlemmer:

Åke Swensson, formann	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Stockholm
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet 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 Arbetarskyddsstyrelsen Stockholm
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsettingen for prosjektet skal være, ved gjennomgang og vurdering av foreliggende litteratur å komme frem til en dose-effekt og dose-responssammenheng som kan benyttes når fastsettelse av yrkeshygieniske grenseverdier diskuteres. Litteraturgjennomgangen omfatter ikke arbeider som vurderes til å være uten betydning for fastsettelsen av grenseverd-

ier, den er således ikke fullstendig. Ekspertgruppen skal ikke gi direkte forslag til tallverdi for den yrkeshygieneiske grenseverdi.

Litteratursøkningen og innsamling av materiale besørger av et sekretariat ved dokumentalist G. Heimbürger, sekretariatet er plassert ved Arbeidsmedicinska avdelingen, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

De ulike land i regi av ekspertgruppens deltakere får ansvaret for vurdering av det innsamlede materiale og utarbeidelsen av et preliminært dokument som utgjør grunnlaget for ekspertgruppens diskusjon. Ekspertgruppen kan foreslå endringer i dokumentet og står kollektivt ansvarlig for de synspunkter som kommer frem i det ferdige dokument.

Ved ekspertgruppens møte den 11.11.1977, ble det besluttet at det skulle gjøres en vurdering av underlaget for en yrkeshygieneisk grenseverdi for trikløretylen, og at arbeidet skulle gjøres i Norge. Vurderingen av det innsamlede litteraturmateriale og sammensetningen av arbeidsdokumentet som ligger til grunn for det foreliggende endelige dokument er gjort av Tor Norseth, Yrkeshygieneisk institutt, Oslo. Dokumentforslaget er blitt diskutert på to møter, 10. og 11. mai 1978 og 5. og 6. september 1978, og ble etter anbefaling av nærmere spesifiserte endringer i det siste utkast, godtatt i sin nåværende form.

ANVENDELSESOMRÅDE

Trikløretylen er på grunn av sine gode avfettingssegenskaper kombinert med liten brennbarhet særlig egnet til bruk som avfettings- og rensemiddel. Størstedelen av trikløretylenforbruket går til avfetting av metallgods, fortrinnsvis ved bruk av avfettingsanlegg, men også uten. Ellers

benyttes trikløretylen til vask av maskiner og maskindeler, rensing av tekstiler, vulkanisering, rensing og liming av gummi- og plastprodukter, laboratoriearbeid m.m.

Avfetting av metallgods i avfettingsanlegg innebærer sjelden eksponering over 160 mg/m^3 dersom ikke anleggets kapasitet overskrides. Eksponering ved avfetting av metallgods uten bruk av anlegg og ved rengjøring av maskiner og maskindeler vil variere fra det minimale til over 500 mg/m^3 , alt etter omfanget og utførelsen av arbeidet. Rensing av tekstiler antas kun i sjeldne tilfeller å gi eksponering av betydning. Eksponering i forbindelse med vulkaniseringsarbeider vil der det er tatt ventilatoriske forholdsregler vanligvis være mindre enn 160 mg/m^3 , mens det ellers vil kunne forekomme eksponering på over 500 mg/m^3 .

Eksponering i forbindelse med avfetting av metallgods er blitt sterkt redusert i og med den økende bruk av avfettingsanlegg. Ved avfetting uten bruk av avfettingsanlegg og ved rengjøring av maskiner og maskindeler har forbedringer av ventilasjonen de seneste år ført til en viss reduksjon av eksponeringen. Bruk av trikløretylen til rensing av tekstiler er gått sterkt tilbake samtidig som eksponeringen er blitt redusert på grunn av bedre maskiner og forbedret ventilasjon. Ved annen og mere sparsk bruk av trikløretylen er neppe arbeidsforholdene blitt tilsvarende forbedret.

I løpet av de seneste år er bruken av trikløretylen gått sterkt tilbake. Ved metallavfetting, limarbeider og rengjøring av tekstiler går man i stadig større grad over til å bruke andre stoffer. Trikløretylen må også sies å være et stoff der de potensielt eksponerte i stor grad er oppmerksomme på helserisikoen forbundet med eksponering.

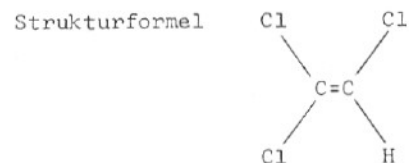
KJEMISKE DATA

Kjemisk navn Ethene, trichloro-(CAS nr. 79-01-6)

Synonymer Acetylene trichloride
Ethinyl trichloride
Trichloroethylene (trikloretylene)
TCE

Empirisk formel C_2HCl_3

Molekylvekt 131.40



Væske ved romtemperatur, kokepunkt 760 mmHg 86.7 °C.

Alle kommersielle trikloretylenpreparater inneholder varierende mengder og typer av stabilisatorer som kan ha helseeffekter i de konsentrasjoner de forekommer. Ved opphetning til 300-600 °C danner trikloretylen fosgen, en sterkt lungeirriterende gass, og hydrogenklorid.

Alle verdier for konsentrasjoner i dette dokumentet er gitt som mg/m³. Dette kan av og til gi inntrykk av større nøyaktighet enn den som virkelig er anført i de siterte dokumenter.

1 ppm = 5.35 mg/m³

1 mg/m³ = 0.19 ppm

TOKSIKOLOGI

1. Metabolsk modell.

1.1. Opptak.

1.1.1. Lunger.

For eksponeringsverdier opp til 1070 mg/m³ angis et opptak hos mennesker på 50-70% av den innhalerte dose. Det relative opptak i forhold til eksponering avtar med økende arbeid (6,30,59).

1.1.2. Mage-tarmkanalen.

Det er registrert forgiftninger med manifestasjoner fra en rekke organsystemer etter peroralt inntak av trikloretylen (57). Det er ingen data når det gjelder rate for opptak fra mage-tarmkanalen.

1.1.3. Hud.

Hudopptak av trikloretylen er dokumentert, men vil i den praktiske arbeidssituasjon ikke ha toksikologisk betydning sammenlignet med opptak ved inhalasjon (45).

1.2. Distribusjon.

Største konsentrasjon av trikloretylen finnes i fettvev og i organer med høyt fettinnhold. Hos marsvin eksponert ved inhalasjon av 46-68 µmol/l i 4-5 timer daglig med en total eksponeringstid på fra 20 til 115 timer fant Fabre og Truhaut (14) alltid høyest konsentrasjon av trikloretylen i fettvev, deretter fulgte binyrer og ovarier, og i noe varierende rekkefølge nyrer og lunge, deretter lever.

1.2.1. Passasje over placenta.

I en undersøkelse gjennomført på fødende ble det funnet at trikloretylen passerer plasenta. Forholdet føtalt blod til maternelt blod varierte fra 0.52 - 1.90, gjennomsnittlig 0.97 (29). Prøvene er tatt fra kvinner som hadde fått intermitterende trikloretylennarkose under fødsel, og fra det nyfødte barn samtidig, umiddelbart etter fødselen.

1.3. Biotransformasjon.

Det anføres at 35-75% av den absorberte mengde trikloretylen omdannes i organismen (23,42). Trikloretylen metaboliseres hovedsakelig til trikloretilanol, trikloreddiksyre og mindre mengder monokloreddiksyre med trikloroxiran (trikloretylenoksyd) og kloralhydrat som intermediære (18,23,33,57,58). Kloralhydrat er påvist som metabolit in vivo og in vitro, trikloroxiran er ikke påvist, men er postulert ut fra sammenlignende studier av oxiran-dannelse fra klorinerte etylener (10). Det er imidlertid vist at trikloretylen bindes covalent til mikrosomale proteiner og DNA in vitro (5,9), og at mengden av redusert glutathion reduseres hos forsøksdyr som etter behandling med barbiturat (phenobarbitursyre) utsettes for trikloretylen (31). Begge disse effekter kan indikere at trikloroxiran er en intermediær. Henschler et al. (19) hevder imidlertid at fordi trikloroxiran spesielt hos mennesker omsettes til kloralhydrat, er betydningen av trikloroxiran som metabolit mindre enn i de modellsystemer som har vært benyttet.

Trikloreddiksyre utskilles uendret mens en del trikloretilanol omdannes til trikloreddiksyre mens resten utskilles konjugert til glukuronsyre. Utskillelsen av trikloretilanol og trikloreddiksyre omfatter bare omkring 70% av den metaboliserte mengde trikloretylen. En mindre del av de resterende 30% kan være kloroform. En har funnet at isolerte mikrosomer fra rottelever kan omdanne trikloretylen til carbonomonoksyd (53), men det må allikevel finnes uidentifiserte metabolitter (18,33).

1.4. Eliminering.

1.4.1. Lunger.

Omkring 20% av den retinerte dose trikloretylen ekshaleres via lungene (35). Konsentrasjonen i ekspirasjonsluften faller til 50% på mindre enn 60 min. (36,49) og etter omkring 2 timer anføres en rate konstant for utskillelsen på 0,14 timer⁻¹ (2 til 6 timer) (36). Dette synes å stemme også med andre forfattere (49). Trikloretylen i ekspirasjonsluft er påvist opp til 55 timer etter eksponering (6 timer/535 mg/m³) (33). Data for ekshalasjon av trikloretylen er imidlertid usikre ved lave eksponeringsverdier (535 mg/m³) (42).

1.4.2. Nyrer.

Trikloretilanol, trikloretilanol-glukuronid, trikloreddiksyre og mindre mengder uomdannet triklor-etylen er funnet i urinen etter trikloretylen-eksponering. Konsentrasjonen av de forskjellige metabolitter i urinen er avhengig av eksponeringsmønsteret og tiden etter siste eksponering. Ved eksponering for 535 mg/m³ trikloretylen daglig simulering et arbeidsskift, viser trikloretilanol-

utskillelsen store døgnvariasjoner, men det skjer en økning av konsentrasjonen totalt over uken, økningen er meget moderat etter 3 døgn. Det skjer et fall til utgangsverdiene over 2 døgn ved ukeslutt.

Utskillelsen av triklorediksyre øker gjennom hele uken og likevekt oppnås fra slutten av 2. uke. Det skjer et fall i utskillelsen over ukeslutt og konsentrasjonen i urin ved utgangen av 3. uke når samme nivå som i 2. uke. Ved avsluttet eksponering er utskillelsen av triklorediksyre betydelig mere retardert enn utskillelsen av trikloretanol. Trikloretanol faller i løpet av to døgn til utgangsverdier mens triklorediksyrekonsentrasjonen bare går ned ca. 20% på samme tidsrom (18). Tilsvarende resultater er rapportert av andre (6,13,18,23,24,33,36,37,42). Det kan ikke gis noe enkelt tallmessig uttrykk for mengden av de forskjellige metaboliter på grunn av de forhold som er nevnt, men som tidligere anført synes det som om 35% til 75% av den retinerte mengde metaboliseres (23,42).

1.4.3. Magetarmkanalen.

Små mengder av trikloretylen og forskjellige metaboliter utskilles i avføringen, men denne utskillelse er uten praktisk betydning (6).

1.4.4. Andre utskillelsmåter.

Små mengder av trikloretylen eller metaboliter utskilles i svette, men dette er uten betydning (6). Data for utskillelse i morsmelk finnes ikke.

1.5. Biologisk halvtid.

På grunn av en multifaktoriell eliminering kan det ikke angis noen enkel biologisk halvtid for trikloretylen. For blod og ekspirasjonsluft har det vært foreslått en utskillelseskinetikk med 3 eksponensielle komponenter (46). Etter en første meget raskt fjernelse av trikloretylen fra blod og ekspirasjonsluft, øker den biologiske halvtiden til omkring 30 min. dersom den måles 1 til 4 timer etter eksponeringen, til omkring 4 timer dersom den måles etter 4 timer, og ved senere målinger økes den ifølge enkelte forfattere opp til 15-20 timer (42,45,49).

Halvtiden for de vanlige metabolitter estimert fra konsentrasjon i blod og urin følger en enklere modell (21,33). Etter administrasjon av trikloretanol og triklorediksyre til mennesker finnes verdier på henholdsvis 12-13 timer og 50-100 timer (33). Når biologisk halvtid estimeres etter eksponering for trikloretylen finnes større variasjon, men elimineringen av triklorediksyre er alltid protrahet i forhold til trikloretanol (21).

1.6. Faktorer som påvirker den metabolske modell.

1.6.1. Personrelaterte forhold.

Mengden av fett synes å påvirke opptaket, idet fete individer retinerer større mengder trikloretylen enn magre individer, men kroppsvekten påvirker også organkonsentrasjon og fordeling (59). Aldersvariasjoner i den toksikokinetiske modell er ikke kjent, men kjønnsforskjeller er beskrevet

(24,37), disse er imidlertid ikke entydige. Det er ikke påvist toksikogenetiske forskjeller når det gjelder triklloretylen-metabolismen.

1.6.2. Miljøforhold.

Det er en rekke muligheter for interaksjon i triklloretylenmetabolismen via forskjellige enzym-systemer. Endringer av metabolismen ved enzym-induksjon er beskrevet (12,31,32), og alkoholer kan føre til en forsinket metabolisering av triklloretylen (34,57). En hemmet metabolisering er også funnet ved kombinert eksponering med toluen (22) og tetramethylthiuram disulfide (Antabuse) (7). Triklloretyleneksponering fører hos rotter til enzyminduksjon (39). Økt levertoksisitet er beskrevet ved kombinert eksponering for triklloretylen og aceton eller isopropylalkohol (52).

Ved økt arbeidsbelastning øker ikke opptaket av triklloretylen utover et vist nivå, bestemt av lungeperfusjonen. Ved økende konsentrasjon i luften og økende arbeidsbelastning, nedsettes det relative opptak (30,59).

2. Toksikologiske mekanismer.

Primæreffekten som ligger til grunn for de kliniske sekundære effekter er ikke kjent. Tidligere arbeider når det gjelder effekter er vanskelige å bedømme p.g.a. forurensningsprodukter, som f.eks. dikloracetylen. Når det gjelder effekter må en også ta hensyn til at den kommersielt benyttede triklloretylen alltid inneholder varierende mengder av stabilisatorer som skal hindre saltsyredannelse, og/eller eksplosjoner (epiklorhydrin, 1.2-buten-oxid og andre). Når det gjelder de genetiske

effekter, antar en at den virksomme substans er det postulerte oxiran uten at en eksperimentelt har kunnet vise dette fordi forbindelsen er meget ustabil. Ved spektroskopiske undersøkelser har en imidlertid funnet indikasjon for at denne forbindelsen virkelig finnes in vivo (56). Enkelte av de stabilisatorer som benyttes i triklloretylen har imidlertid også genetiske effekter (19).

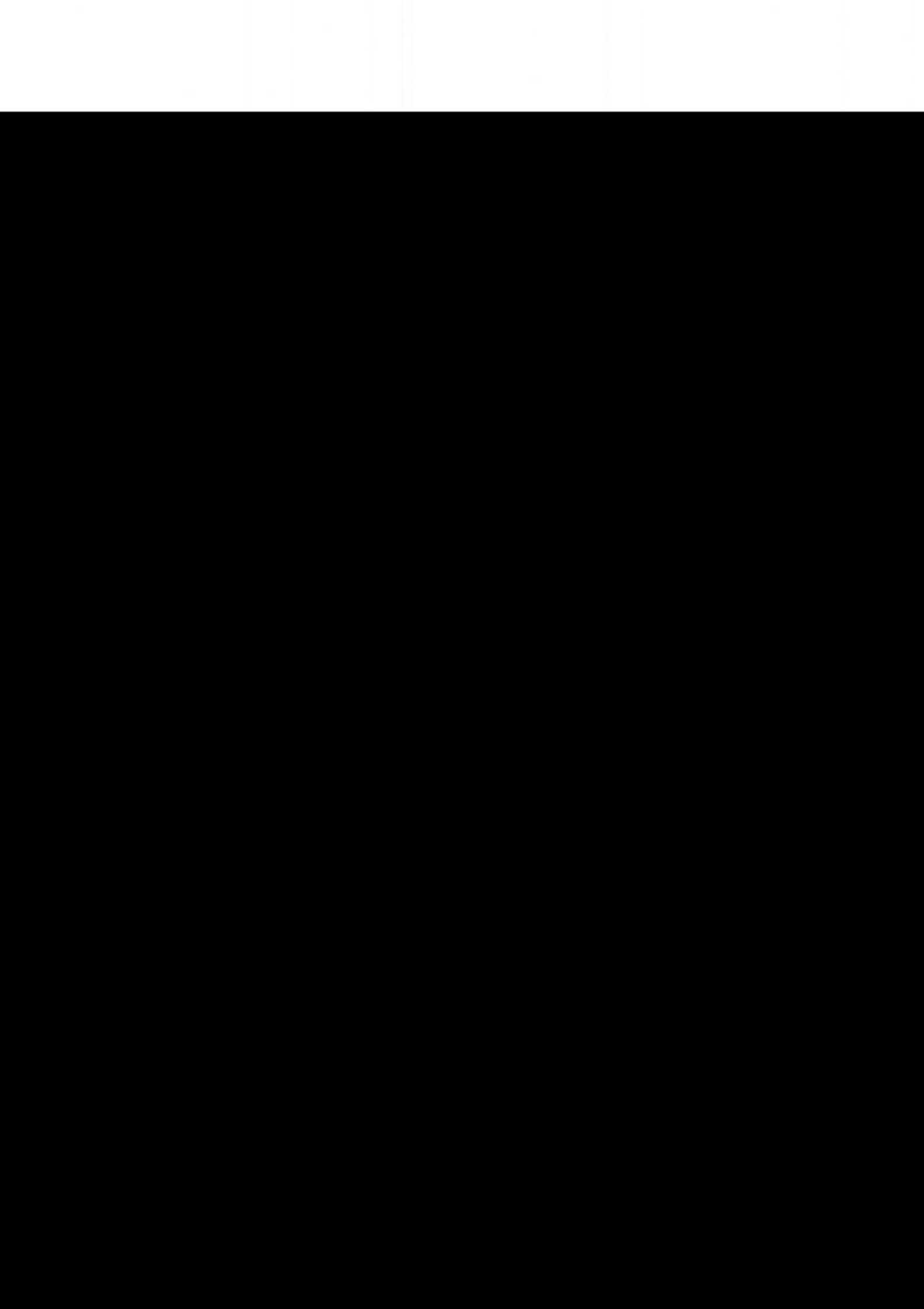
3. Organeffekter.

3.1. Hud, slimhinner.

Triklloretylen fører til avfetting av huden og kan derved gi opphav til dermatittlignende hudforandringer (8). Allergisk dermatitt er ikke beskrevet. En karakteristisk forbigående vasodilatasjon i hud er beskrevet etter kombinert inntak av triklloretylen og etylalkohol (50). Triklloretylen er også slimhinneirriterende, det er beskrevet dødsfall på grunn av lungeødem etter massiv eksponering (20).

3.2. Sentrale nervesystem.

Triklloretylen har en bedøvende effekt på nervesystemet. Denne effekt vil innledningsvis vise seg som ukarakteristiske nevrasteniske plager, kvalme, uvelhet, hodepine, men vil i store, langtkommende tilfeller føre til bevisstløshet og død. Dødsårsaken ved enkelte beskrevne triklloretylenforgiftninger har vært respirasjonslammelse i forbindelse med narkose. Større forgiftninger kan også føre til psykoselignende sykdomsbilleder. Det finnes en kronisk triklloretylenforgiftning som gir seg utslag ved nevrasteniforme plager.



Denne sykdom synes å kunne vedvare etter at eksponeringen har opphørt (2). Det er beskrevet EEG-forandringer ved praktisk bruk av trikloretylen (25). Inhalasjon av trikloretylen kan føre til addiksjon (20).

3.3. Perifere nervesystem.

Når det gjelder perifere lammelser, er det motstridende opplysninger. I tidligere arbeider er dette beskrevet, men kan muligens være forårsaket av dikloracetylenforurensning (20). Også i nyere arbeider er imidlertid perifere lammelser funnet etter eksponering for trikloretylen (15), men nedsatt nerveledningshastighet er ikke funnet (28).

3.4. Hjerte/sirkulasjonsorganer.

Trikloretylen kan i større doser sensibilisere hjertet for adrenalin og eventuelt føre til plutselig hjertedød (43). EKG forandringer er beskrevet i forbindelse med akutte industrielle forgiftninger (41). Disse forandringer syntes ikke å kunne forklares ved samtidig hypoksi.

3.5. Lever/nyrer/bloddannende organer.

Lever og nyreskader etter eksponering er beskrevet i forbindelse med alvorlige forgiftninger, i dyreeksperimenter og i forbindelse med tilsiktet inhalasjon for å oppnå beruselse (20).

3.6. Fosterskadende effekt.

Det finnes ingen rapporter om medfødte arvelige misdannelser eller økt frekvens av abort ved eksponering for trikloretylen. På mus og rotter kunne

en ved en eksponering på 1600 mg/m³ 7 timer daglig fra 6. - 15. dag i svangerskapet ikke påvise materielle, embryonale eller foetale skader av trikloretylen (48).

4. Allergiske effekter.

Allergiske effekter er ikke med sikkerhet dokumentert ved eksponering for trikloretylen. De rapporterte allergilignende effekter på hud og slimhinner synes å være av irriterende karakter.

5. Genotoksiske effekter.

5.1. Mutasjon i modellsystemer.

Trikloretylen fører til mutasjon i salmonella typhimurium i Ames system, metabolsk aktivering er nødvendig (4,40), og tilsvarende resultater er funnet for coli (17). Mutagen effekt er også påvist etter aktivering i saccharomyces cerevisiae (gjær) (46). Trikloretylen fører ifølge Page and Arthur (40) også til transformasjon av embryonale celler fra rotter.

Teknisk kvalitet av trikloretylen kan imidlertid inneholde epiklorhydrin og 1,2 butylenoxyd som er potente mutagener. De fleste arbeider inneholder ingen kjemisk spesifisering av den substans som er benyttet (19).

5.2. Kromosomskader.

Konietzko og medarbeidere (27) har funnet kromosomskader hos arbeidere som gjennom flere år hadde arbeidet med industriell avfetting.

6. Karsinogen effekt.

Ved peroral tilførsel av trikløretylen til mus fant NCI (se generell litteraturliste) en dose-relatert økt hyppighet av hepatocellulære karsinomer. Trikløretylen ble administrert ved intragastrisk installasjon en gang per dag, 5 dager per uke i 78 uker, dyrene ble deretter observert i ytterligere 12 uker. Tabell 1 (40) viser enkelte detaljer ved forsøket og de vesentlige resultater.

Tabell 1. Hepatocellulære karsinomer i B6C3F₁ mus etter trikløretyleneksponering.

<u>Hannus</u>		
Dose	Antall tilfeller	
Kontroller	1/20 (0,5%)	
1169 mg/kg/dag	26/50 (52%)	p=0,004
2339 mg/kg/dag	31/48 (64%)	p=0,001
<u>Hunnus</u>		
Kontroller	0/20 (0%)	
839 mg/kg/dag	4/50 (8%)	p=0,090
1739 mg/kg/dag	11/47 (23%)	p=0,008

Opplegg og gjennomføring av disse forsøkene tilfredsstillende de krav som stilles for påvisning av karsinogen effekt (40).

En tilsvarende undersøkelse utført parallelt på rotter gav negativt resultat. Forsøket med rotter har imidlertid vært kritisert på grunn av for kort varighet, for liten gruppe og fordi dosene

var så store at bare omkring 15% av hanrottene og omkring 25% av hunrottene var i live ved forsøkets avslutning. IARC (se generell litteraturliste) har på grunnlag av NCI rapporten også konkludert med at trikløretylen fører til leverkreft hos mus. Tabell 2 viser et sammendrag av eksperimentell data når det gjelder karsinogen effekt av trikløretylen.

Epidemiologiske data er usikre. Axelson (3) fant ved observasjon av vel 3600 personår med minst 10 års latenstid en risk-ratio for tumores på 1.1 (95% conf. interval 0.4-1.8). I en subcohort omfattende 548 personår med mere enn omkring 160 mg/m³ (30 ppm) eksponering vurdert etter triklørediksyreutskillelse var de tilsvarende tall 1.7 (0.3-4.9). Disse resultater må tolkes dithen at det ved denne undersøkelsen ikke kunne dokumenteres noen risiko for kreft hos mennesker, men at en risiko heller ikke kan utelukkes. Det er på grunnlag av foreliggende epidemiologiske data ikke sansynlig at trikløretylen fører til en sterkt økt risiko for kreft hos mennesker.

7. Mål på eksponering.

7.1. Konsentrasjonen i luft.

I den praktiske industrielle situasjon der eksponeringsnivåene kan variere sterkt over kortere tidsrom er det vanskelig å estimere eksponeringer ut fra biologiske prøver dersom ikke den enkeltes arbeidsrutiner er kjent, luftverdier må derfor benyttes i disse tilfeller. Ved de fleste dose-effekt vurderinger i litteraturen omkring trikløretylen er luftkonsentrasjonen benyttet som dose-indikator.

Tabell 2. Sammenheng av data om eksperimentell karsinogenese (57).

Dyreart	Antall/ kjønn	Eksponering	Resultat
Hund	16	Inhalasjon 803-4012 mg/m ³ (150-750 ppm) 20-48 t/uke 7-16 uker	Neg.
Rotte	12	Inhalasjon 1605 mg/m ³ (3000 ppm) 27 ganger	
Marsvin	11	535 mg/m ³ (100 ppm) 132 ganger	3 rotter døde ellers neg.
Ape	2	1070 mg/m ³ (200 ppm) 148 ganger	
Kanin	4	1070 mg/m ³ (200 ppm) 178 ganger	
Katt	8	Inhalasjon 1070 mg/m ³ (200 ppm) 75 min/dag 6 mnd.	Neg.
Mus	28	Intragastrisk 0,1 ml, 40% olje 2/uke	Neg.
Mus	(M) (F) (M) (F)	Intragastrisk 2.339 mg/kg 5/uke 1.739 mg/kg 1.169 mg/kg 78 uker 869 mg/kg	Levercelle- kreft m/ metastaser
Rotte	M&F	Intragastrisk 1.097 mg/kg 5/uke 549 mg/kg 78 uker	Dødsfall p.g.a. toksisk effekt, ellers neg.

7.2. Biologiske doseindikatorer.

Ved kontrollerte eksponeringsforsøk finner en god og reproducerbar korrelasjon mellom eksponering for trikloretylen, trikloretylenkonsentrasjon i ekspirasjonsluft og blod, og konsentrasjonen av de to vesentlige metabolitter trikloretanol og triklorreddiksyre i blod og i urin.

Utskillelsen av triklorreddiksyre i urinen synes å gi et bilde av det gjennomsnittlige eksponeringsnivået for de foregående 5-10 døgn, mens utskillelsen av trikloretanol eller bestemmelse av trikloretylen i blod og ekspirasjonsluft sier noe om de nærmest foregående timers eksponering. På grunnlag av de foreliggende data er det i den praktiske industrielle situasjon vanskelig å vurdere risiko for effekt på grunnlag av analyse av metabolitter i blod eller urin fra den enkelte eksponerte. Metabolittanalyser synes imidlertid å være brukbare dersom disse grupperes arbeidssituasjon er kjent og stabil. Utskillelse av metabolitter i urin, spesielt utskillelse av triklorreddiksyre, benyttes av mange som kontroll av arbeidsmiljøet.

Dersom prøven tas første døgn etter eksponering synes verdier på omkring 340 $\mu\text{mol}/24$ timer for trikloretanol å tilsvare et eksponeringsnivå på 100-160 mg/m^3 . På samme måte tilsvare 510-890 μmol 270 mg/m^3 , og omkring 2700 μmol tilsvare 535 mg/m^3 (6,13,18,23,24,33,36,37,42).

Opp til 300 $\mu\text{mol}/24$ timer av trikloreddiksyre tilsvarer en eksponering på mindre enn 160 mg/m^3 . Fra 300 til 550 μmol tilsvarer 270 mg/m^3 , men da må eksponeringen ha vært noenlunde konstant i en uke. Omkring 1800 μmol tilsvarer 535 mg/m^3 , men dette forutsetter konstant eksponering i 2-3 uker (6,13,18,23,24,33,36,37,42).

Det synes ikke å være noen doseakkumulering av klinisk betydning ved de praktisk forekommende eksponeringsverdier. Ved kontinuerlig sterkt eksponering synes med utgangspunkt i den metabolske modell både analyse av trikloreddiksyre i urin og eventuelt analyse av trikloretylen i fettvev å kunne være av betydning for å vurdere kroppsbelastning av trikloretylen.

8. Relasjon mellom eksponering, effekt og respons.

En rekke kasuistikker er beskrevet der en hos enkelte eksponerte eller i mindre grupper har funnet alvorlige lever-, nyre- og hjerneskadene ved enkeltstående eksponeringer på fra 2700 mg/m^3 og opp til mere enn 5000 mg/m^3 . Ved tilsvarende eksponeringsnivåer er også skade av det perifere nervesystem rapportert (57). Enkeltstående høye eksponeringer i området 1600 mg/m^3 og mere har ført til bevisstløshet, respirasjonslammelse og/eller hjertestans, men disse er av mindre interesse for den løpende kontroll av arbeidsplassen.

Luktegrensen fra trikloretylen angis fra 100-500 mg/m^3 . Begynnende irritasjonssymptomer fra øvre luftveier finnes ved eksponeringsnivåer på 250-500 mg/m^3 i noen timer (38), og begynnende nevrovegetative og psykomotoriske symptomer som et resultat av den bedøvende effekt finnes ved en

eksponering på omkring 500 mg/m^3 i 4-8 timer (16, 38,44). Ved langtidseksponering for 250 mg/m^3 fant Triebig et al. (54) ingen tegn til psykoorganisk syndrom, og andre forfattere har ikke kunnet finne psykomotoriske effekter ved 250 mg/m^3 opp til 6 t/dag i 6 dager (51,55). Ved tilsvarende eksponeringsnivå finnes forbigående ubetydelige EEG-forandringer (26). Disse symptomer går tilbake når eksponeringen avsluttes. Det er angitt at kronisk forgiftning opptrer hyppig ved langtidsutskillelse av 918 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (150 mg/l) av trikloreddisyre, mens en utskillelse på 122 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (20 mg/l) ikke gav plager hos noen (1,2). Lever- eller nyreskader er ikke funnet ved eksponeringsnivå av denne størrelse, heller ikke skader av det perifere nervesystem.

Kromosomskader er funnet hos 9 av 28 arbeidere som gjennom flere år hadde arbeidet med industriell avfetting (27). Graden av celleforandringer syntes å være avhengig av eksponeringsgraden, men forskjellen i eksponering mellom gruppen med og uten forandring var liten for gjennomsnittlig dagseksponering, henholdsvis 401 mg/m^3 (75 ppm) og 326 mg/m^3 (61 ppm), og for toppeksponeeringer 1102 mg/m^3 (206 ppm) og 621 mg/m^3 (116 ppm). Ingen samvariasjon ble funnet med eksponeringstidens lengde.

Axelsson (3) fant en risk-ratio for utvikling av kreft på 1,1 (95% conf. interval 0,4-1,8) ved observasjon av 3600 personår med minst 10 års eksponering for trikloretylen. I en subkohort på 548 personår med mere enn omkring 160 mg/m^3 i eksponering var de tilsvarende tall 1,7 og 1,3-4,9.

I tabell 3 er det gitt en oversikt over de effekter som er aktuelle ved vurdering av deres yrkeshygieniske grenseverdi ved eksponering for trikløretylen, og de eksponeringsnivåer der de forskjellige effekter opptrer hos enkelte individer i de grupper som er undersøkt. De foreliggende data er ikke tilstrekkelig til å gjøre noen fullstendig dose-responsvurderinger, flere undersøkelser med tilsvarende konklusjoner er slått sammen i de forskjellige grupper.

I tabell 3 er det ikke foretatt en direkte omregning mellom ppm og mg/m^3 , men de aktuelle doseområder er angitt på begge måter. Negative eller non-positive resultater er ikke tatt med i tabellen.

Tabell 3. Dose-effekt for trikløretylen hos mennesker.

16000 mg/m^3 (3000 ppm)

Bevisstløshet, respirasjonslammelse og hjertestans.

2700 mg/m^3 (500 ppm)

Skade av perifere nervesystem.
Lever, nyre og hjernesker.

500 mg/m^3 (100 ppm)

Begynnende nevrovegetative symptomer ved korttidseksponering. Begynnende psykomotoriske symptomer. Forbigående EEG-forandringer.

400 - 1100 mg/m^3 (75-206 ppm)

Kromosomforandringer i perifert blod.

250-500 mg/m^3 (50-100 ppm)

Begynnende irritasjonssymptomer fra slimhinner.

250-500 mg/m^3 (50-100 ppm)

Nevrovegetative symptomer ved langtidseksponering.

100-500 mg/m^3 (20-100 ppm)

Luktegrense.

9. Diskusjon og vurdering.

Trikløretylen tas raskt opp i organismen ved inhalasjon, og den retinerte mengde utskilles vesentlig ved ekshalasjon eller ved omdannelse til trikløretanol og trikløreddiksyre som begge utskilles i urinen.

I tillegg til luftanalyser kan eksponeringen for trikløretylen estimeres ved analyse av ekshala-

sjonsluft, eller ved å bestemme konsentrasjonen av de nevnte metabolitter i urin. Forutsetningen for bruk av metabolitter for eksponeringsvurdering er nøyaktig kjennskap til arbeidsrutiner. Triklor-etanolutskillelsen viser eksponeringen det nærmest foregående døgn, mens utskillelsen av triklorediksyre er et resultat av foregående 4-5 døgn opptak av trikloretylem. Dersom eksponeringen er varierende, kan ikke metabolitanalyser benyttes ved vurdering av eksponering.

Høygradig korttids eksponering på 2700 mg/m^3 eller mere har i enkelte tilfeller ført til alvorlig lever-, nyre- eller hjerneskader. I kontrollerte eksponeringsforsøk på mindre grupper (<10) har en funnet nevrovegetative (tretthet, hodepine, kvalme, uvelhet) og psykomotoriske (tallbehandling, hukommelse, reaksjonstid) forandringer hos enkelte individer ved eksponeringer i noen timer på omkring 500 mg/m^3 . I den praktiske industrielle situasjon har en ved langtidseksponering for på $250\text{-}500 \text{ mg/m}^3$ kunnet påvise nevrovegetative og psykiske endringer hos de eksponerte, men eksponeringen er i disse arbeider vurdert ut fra utskillelsen av triklorediksyre, og en vet ikke hva kortvarige høygradige eksponeringer har hatt å si. Slike episoder må ved de forskjellige arbeidsoperasjoner som inngår i undersøkelsene ha forekommet. Ved eksponeringsnivåer på under 250 mg/m^3 vurdert ut fra utskillelsen av triklorediksyre synes sannsynligheten for slike skader å være liten.

Det er påvist at trikloretylem passerer inn i fosteret, men fosterskadelig effekt er ikke påvist. Det foreligger imidlertid meget få eksperimentelle undersøkelser og ingen epidemiologiske undersøkelser.

Trikloretylem fører til leverkreft hos mus, og mutagen effekt er påvist i en rekke modellsystemer. En mener å ha identifisert den aktive substans, trikloroxiran, et metabolsk omdannelsesprodukt fra trikloretylem. Det er grunn til å anta at trikloroxiran også kan dannes i den menneskelige organisme, men betydningen av dette hos mennesket sammenlignet med mus er usikker på grunn av species-forskjeller i den videre metabolisme av denne aktive substans. Den metabolske omdannelse av trikloretylem kan påvirkes av en rekke ytre faktorer (enzyminduksjon, blandingseksponeringer), det er derfor grunn til å anta at mengden trikloroxiran kan variere mellom individer og hos det enkelte individ med tid.

På grunnlag av de foreliggende epidemiologiske data kan en økt kreftrisiko for mennesker hverken bekreftes eller avkreftes. Det synes idag imidlertid ikke sansynlig at eksponering for trikloretylem i det nivå som ut fra andre hensyn (nevrovegetative, psykomotoriske og irritative symptomer) kan aksepteres skal kunne føre til noen betydelig økt risiko for kreft.

Nevrovegetative og psykomotoriske effekter har tidligere vært det medisinske grunnlag for fastsettelse av den yrkeshygieniske grenseverdi for trikloretylem i de nordiske land. Med utgangspunkt i de refererte dyreeksperimenter og i de

påviste kromosomforandringer er det mulig at trikloretyleneksponering kan føre til økt kreft-risiko. Dette bør tas hensyn til ved fastsettelse av grenseverdien.

SAMMENDRAG

Det har vært gjennomført en kritisk gjennomgang og vurdering av den litteratur som er relevant som grunnlag for fastsettelse av en yrkeshygi-enisk grenseverdi for trikloretylen. Det er også gitt en anbefaling når det gjelder hvilken eller hvilke effekter som bør legges til grunn for en slik stillingstagen.

Nøkkelord: Trikloretylen, yrkeshygienisk grenseverdi, eksponering, effekter.

SUMMARY

Based on a working document, a Scandinavian group of experts has surveyed and critically evaluated the relevant literature for est-ablishing an occupational exposure criterium (TLV value) for trichloroethylene. A recommen-dation as to which effect or effects should be applied for the basis of the exposure criterium is given.

Keywords: Trichloroethylene, TLV, occupational exposure, effects.

In Norwegian, 59 references.

LITTERATURLISTE

1. Ahlmark, A. & Forssman, S.: Evaluating trichloro-ethylene exposures by urinalyses for trichloro-aletic acid. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 3, 386-398, 1951.
2. Andersson, A.: Gesundheitliche Gefahren in der Industrie bei Exposition für Trichloräthylen. Acta Med. Scand. Suppl 323, 1957.
3. Axelson, O., Andersson, K., Hogstedt, C., Holmberg, B., Molina, G. & de Verdier, A.: A Cohort Study on Trichloroethylene Exposure and Cancer Mortality. Journal of Occupational Medicine 20, 194-196, 1978.
4. Baden, J., Wharton, R., Hitt, B., Brinkenhoff, M., Simmon, V. & Mazze, R.: Mutagenicity of volatile anesthetics. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 35, 410, 1976.
5. Banerjee, S. & van Dureen, B.L.: Covalent binding of the carcinogen trichloroethylene to hepatic microsomal proteins and to exogenous DNA in vitro. Cancer Res. 38, 776-780, 1978.
6. Bartonicek, V.: Metabolism and excretion of trichloroethylene after inhalation by human subjects. Brit. J. Industr. Med., 19, 134-141, 1962.
7. Bartonicek, V. & Teisinger, J.: The effect of stopethyl (tetraethylthiuram disulfide) on human trichloroethylene metabolism. Pracov Lek. 15, 105-108, 1963.

8. Bauer, M. & Rabens, S.F.: Cutaneous manifestations of trichloroethylene toxicity. *Arch. Dermatol.* 110, 886-890, 1974.
9. Bolt, H.M., Buchter, A., Wolowski, Gil, D.L. & Bolt, W.: Incubation of ¹⁴C-Trichloroethylene Vapor with Rat Liver Microsomes: Uptake of Radioactivity and Covalent Protein Binding of Metabolites. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 39, 103-111, 1977.
10. Bonse, G., Urban, Th., Reichert, D. & Henschler, D.: Chemical reactivity, metabolic oxirane formation and biological reactivity of chlorinated ethylenes in the isolated perfused rat liver preparation. *Biochemical Pharmacology*, 24, 1829-1834, 1975.
11. Bronzetti, G., Zeiger, E. & Frezza, D.: Mutagenicity of trichloroethylene. *Env. Hlth. Persp.* 20, 237, 1977.
12. Carlson, G.P.: Enhancement of the hepatotoxicity of trichloroethylene by inducers of drug metabolism. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 7, 637-640, 1974.
13. Droz, P.O. & Fernández, J.G.: Trichloroethylene exposure. Biological monitoring by breath and urine Analyses. *British Journal of Industrial Medicine*, 35, 35-42, 1978.
14. Fabre, R. & Truhaug, R.: Toxicology of trichloroethylene. II Results of experimental animal studies. *Br. J. Ind. Med.* 9, 39-43, 1952.
15. Feldman, R.G., Meyer, R.M. & Taub, A.: Evidence for peripheral neurotoxic effect of trichloroethylene. *Neurology* 20, 46-49, 1970.

16. Gamberale, F., Annwall, G. & Anshelm-Olson, B.: Exposition för triklöretylen III. Psykologiska funktioner. *Arbete och Hälsa* 15, 49-64, 1975.
17. Greim, G., Bonse, Z., Reichert, D. & Henschler, D.: Mutagenicity in Vitro and Potential Carcinogenicity of Chlorinated Ethylenes as a Function of Metabolic Oxinane Formation. *Biochem. Pharmacol.* 24, 2013-2017.
18. Gubéran, E.: Proposed biological threshold limit values for industrial exposure to trichloroethylene vapor. *Scand. j. work environ. & health*, 3, 80-90, 1977.
19. Henschler, D., Eder, E., Neudecker, T. & Metzler, M.: Carcinogenicity of Trichloroethylene: Fact or Artifact? *Arch. Toxicol.* 37, 233-236, 1977.
20. Huff, J.E.: New Evidence on the Old Problems of Trichloroethylene. *Industrial Medicine*, 40, 25-33, 1971.
21. Ikeda, M. & Imamura, T.: Biological Half-Life of Trichloroethylene and Tetrachloroethylene in Human Subjects. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 31, 209-227, 1973.
22. Ideda, M.: Reciprocal metabolic inhibition of toluene and trichloroethylene in vivo and in vitro. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 33, 125-130, 1974.
23. Jakobsen, I.: Biotransformationen av triklöretylen. *Arbetarskyddsstyrelsen, Undersökningsrapport AMMT*, 102, 1-14, 1975.

24. Kimmerle, G. & Eben, A.: Metabolism, Excretion and Toxicology of Trichloroethylene after Inhalation. *Arch. Toxicol.* 30, 127-138, 1973.
25. Konietzko, H., Elster, I., Vetter, K. & Weichardt, H.: Telemetrische EEG-Überwachung bei Lösungsmittelarbeitern an Trichloräthylen-Waschanlagen. *Zbl. Arbeitsmed.* 23, 130-133, 1973.
26. Konietzko, H., Elster, I., Bencsath, A., Drysch, K. & Weichardt, H.: EEG-Veränderungen unter definierter Trichloräthylen-Exposition. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 35, 257-264, 1975.
27. Konietzko, H., Haberlandt, W., Heilbronner, H., Reill, G. & Weichardt, H.: Cytogenetische Untersuchungen an Trichloräthylen-Arbeitern. *Arch. Toxicol.* 40, 201-206, 1978.
28. Kotwica, S. & Szulc-Kuberska, J.: Undersökning av impulsledningens hastighet i de motoriska nerverna under en kronisk påverkan av trikloretylen (översatt fra polsk). *Annales Academiae Medicae Lodzensis Tom XIV, Zeszyt 1*, 1973.
29. Laham, S.: Studies on Placental Transfer. *Industrial Medicine*, 39, 46-49, 1970.
30. Monster, A.C., Boersma, G. & Duba, W.C.: Pharmacokinetics of Trichloroethylene in Volunteers, Influence of Workload and Exposure Concentration. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 38, 87-102, 1976.
31. Moslen, M.T., Reynolds, E.S., Boor, P.J., Bailey, K. & Szabo, S.: Trichloroethylene-induced deactivation of cytochrome P-450 and loss of liver glutathione in vivo. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 16, 109-120, 1977.

32. Moslen, M.T., Reynolds, E.S. & Szabo, S.: Enhancement of the metabolism and hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene. *Biochemical Pharmacology*, 26, 369-375, 1977.
33. Müller, G., Spassovski, M. & Henschler, D.: Metabolism of Trichloroethylene in Man. *Arch. Toxicol.* 32, 283-295, 1974.
34. Müller, G., Spassovski, M. & Henschler, D.: Metabolism of trichloroethylene in man III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Arch. Toxicol.* 33, 173-189, 1975.
35. Nomiya, K. & Nomiya, H.: Respiratory Retention, Uptake and Excretion of Organic Solvents in Man. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 32, 75-83, 1974.
36. Nomiya, K.: Estimation of Trichloroethylene Exposure by Biological Materials. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 27, 281-292, 1971.
37. Nomiya, K. & Nomiya, H.: Metabolism of Trichloroethylene in Human. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 28, 37-48, 1971.
38. Nomiya, K. & Nomiya, H.: Dose-Response Relationship for Trichloroethylene in Man. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 39, 237-248, 1977.
39. Norpoth, K., Witting, U., Springorum, M. & Witting, Ch.: Induction of microsomal enzymes in the rat liver by inhalation of hydrocarbon solvents. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 33, 315-321, 1974.

40. Page, N.P. & Arthur, J.L.: Special occupational hazard review of trichloroethylene. NIOSH, 79 p. 1978.
41. Pelka, W. & Markiewicz, K.: Electrocardiographic changes in acute trichloroethylene poisoning. Pol. Tyg. Lek. 32, 97-98, 1977.
42. Piotrowski, J.K.: Exposure tests for organic compounds in industrial toxicology. NIOSH, 138 p. 1977.
43. Reinhardt, C.F., Mullin, L.S. & Maxfield, M.E.: Epinephrine-Induced Cardiac Arrhythmia Potential of Some Common Industrial Solvents. Journal of Occupational Medicine, 15, 953-955, 1973.
44. Salvani, M., Bianschi, S. & Riva, M.: Evaluation of the psychophysiological functions in humans exposed to trichloroethylene. Brit. J. Industr. Med. 28, 293-295, 1971.
45. Sato, A. & Nakajima, T.: Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. British Journal of Industrial Medicine, 35, 43-49, 1978.
46. Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y. & Murayama, N.: A pharmacokinetic model to study the excretion of trichloroethylene and its metabolites after an inhalation exposure. Br. J. Ind. Med. 34, 56-63, 1977.
47. Shahin, M.M. & Borstel von, R.C.: Mutagenic and Lethal Effects of Benzene Hexachloride, Dibutyl Phthalate and Trichloroethylene in *Saccharomyces Cerevisiae*. Mutation Res. 48, 173-180, 1977.

48. 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. Toxicology and applied Pharmacology, 32, 84-96, 1975.
49. Stewart, R.D., Hake, C.L., LeBrun, A.J., Peterson, J.E., Forster, H.V., Husko, M.J., Newton, P.E., Soto, R.J., Dodd, H.C., Graff, S.A., Donohoo, K.K. & Mellender, J.W.: Biologic Standards for the Industrial Worker by Breath Analysis: Trichloroethylene. NIOSH Research Report, 1-98, 1974.
50. Stewart, R.D., Hake, C.L. & Peterson, J.E.: Degreasers' flush. Dermal response to trichloroethylene and ethanol. Arch. Environ. Health, 29, 1-5, 1974.
51. Stewart, R.D., Hake, C.L., Lebrun, A.J., Kalbfleisch, J.H., Newton, P.E., Peterson, J.E., Cohen, H., Strube, R & Busch, K.A.: Effects of trichloroethylene on behavioral performance capabilities. In: Behavioral Toxicology. Ed. by Xintras, C., Johnsen, B.L. & Groot, I., NIOSH, 1974.
52. Traiger, G.J. & Plaa, G.L.: Chlorinated hydrocarbon toxicity. Arch. Environ. Hlth., 28, 276-278, 1974.
53. Traylor, P.S., Nastainczyk, W. & Ullrich, V.: Conversion of trichloroethylene to carbon monoxide by microsomal cytochrome P450. Proc. 3rd. Int. Symp. Microsom. Drug Oxid. 612-621, 1977.

54. Triebig, G., Schaller, K.H., Erzigkeit, H. & Valentin, H.: Biochemische Untersuchungen und psychologische Studien an chronisch Trichloräthylen-belasteten Personen unter Berücksichtigung expositionsfreier Intervalle. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 38, 149-162, 1977.
55. Triebig, G., Essing, H.-G., Schaller, K.-H. & Valentin, H.: Biochemische und psychologische Untersuchungen an Trichloräthylen-exponierten Probanden. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B*, 163, 383-416, 1976.
56. Uehleke, H. & Poplawski-Tabarelli, S.: Irreversible Binding of ^{14}C -labelled Trichloroethylene to Mice Liver Constituents in vivo and in vitro. *Arch. Toxicol.* 37, 289-294, 1977.
57. Waters, E.M., Gerstner, H.B. & Huff, J.E.: Trichloroethylene. I. An Overview. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2, 671-707, 1977.
58. Vesterberg, O., Gorczak, J. & Krasts, M.: Exposition for trikloretylen II. Metaboliter i blod och urin.
59. Åstrand, I. & Övrum, P.: Exposition for trikloretylen. Upptag och distribution hos Människa. *Arbete och hälsa*, 15, 1-64, 1975.

I tillegg til den spesielt refererte litteratur har en benyttet følgende oversikter og prosjektrapporter ved utarbeidelse av det foreliggende dokument:

Occupational exposure to trichloroethylene, National Institute of Occupational Safety and Health, 1973.

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologische-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-werten. Verlag Chemie, Weinheim 1977.

International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Trichloroethylene 11, 263-276, 1976.

Carcinogenesis Bioassay of Trichloroethylene. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series no. 2, HEW Publication no. (NHI) 76-802, 1976, 197 pp.

VEDLEGG I

Yrkeshygieniske grenseverdier for trikløretylen i de forskjellige land.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm
Australia	535	100		
Belgia	535	100		
Bulgaria	10			
Danmark	160	30	1978	
Finland	260	50	1972	
Italia	400			
Japan	268	50		
Jugoslavia	200	50		
Nederland	190	35		
Norge	160	30	1978	
Polen	50			
Romania	200			
	300			Takverdi
Sveits	260	50		
Sverige	105	20	1978	
Tjeckoslovakia	250			
	1250			Takverdi
Den tyske demokratiske republikken	1000			Takverdi
Den tyske forbundsrepublikken	260	50	1977	
Ungarn	50			
USA (ACGIH)	535	100	1978	
(ACGIH)	800	150	1978	Takverdi
(OSHA)	535	100	1973	
(OSHA)	1070	200	1973	Takverdi
(NIOSH)	537	100		
(NIOSH)	806	150		Takverdi
(NIOSH)	7	2		Opr.rom (sykehus)
USSR	10			

LITTERATURLISTE FOR VEDLEGG I

1. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske graensevaerdier 1978.
2. Arbetarskyddsstyrelsen
Hygieniska gränsvärden
Arbetarskyddsstyrelsen anvisningar nr. 100, 1978.
3. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1978.
4. 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.
5. Summary of NIOSH recommendations for occupational health standards, 1978.
6. 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.
7. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuudet
Sosiaali- ja Terveysministeriö, Helsinki 1977.
8. Valeurs limites de concentration des substances toxiques dans l'air
Cahiers de notes documentaires No 90, 1978
(citerar GOST 12.1.005-76 (USSR)).
9. Direktoratet for arbeidstilsynet, best. nr. 361
Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfære
Oslo, august 1978.

VEDLEGG II

PRØVETAKNING OG ANALYSE

1. Trikloroetylen.

Analyse av trikloroetylen i luft kan utføres gasskromatografisk med flammeionisasjonsdetektor etter absorpsjon i tetrakloroetylen eller på aktivt kull. Deteksjonsgrensen angis til 54 mg/m^3 (10 ppm) (15 l luft) etter absorpsjon i tetrakloroetylen og til 108 mg/m^3 (3 l i luft) ved bruk av kullrør. Det angis en standarddeviasjon på omkring 1% for begge metoder (1,4,5).

Det finnes forskjellige indikatorrør som kan benyttes for en orienterende undersøkelse av luft med syn på trikloroetylen. Disse omfatter Dräger-rør med 54 mg/m^3 (10 ppm) som deteksjonsgrense og MSA-rør som er "sertifisert" ned til 270 mg/m^3 (50 ppm). Med Fotoionidasjons dekker (NSU) kan ned til 1 mg/m^3 (0.2 ppm) måles, og ved infrarød spektroskopi (Miran A1 og 101) er deteksjonsgrensen 135 mg/m^3 (0.1 ppm) (6).

Trikloroetylen i blod måles best gasskromatografisk med elektron-capture detektor. Deteksjonsgrensen angis til $0.7 \text{ } \mu\text{mol/l}$ med en standarddeviasjon på omkring 1% (2). Elektron capture detektor kan også benyttes for analyse i luft, dette har vært anbefalt for prøver av utåndningsluft idet denne detektor har en større følsomhet enn flammeionisasjonsdetektoren (2).

2. Trikloretanol.

Trikloretanol ble tidligere analysert etter kromatografisk separasjon av trikloretanol og trikloroddik-

syre med etterfølgende analyse av trikloretanol som trikloroddiksyre. Ved tilsvarende metode uten separasjon kan en bestemme totalkonsentrasjoner av triklorokomponenter i urin (7). Det finnes idag imidlertid flere gasskromatografiske metoder med electron-capture detektor der denne metabolitt kan analyseres direkte i blod eller urin. Deteksjonsgrensen angis til $0.14 \text{ } \mu\text{mol/l}$ for blod og til $0.27 \text{ } \mu\text{mol/l}$ for urin med standarddeviasjon på henholdsvis 3.6% og 1.5% (2).

3. Trikloroddiksyre.

Trikloroddiksyre har tradisjonelt vært analysert i urin kolorimetrisk ved opphetning av et alkalisk pyridinekstrakt (Fujiwaras reaksjon). Deteksjonsgrensen ved denne metode angis til $18.4 \text{ } \mu\text{mol/l}$ urin med en standarddeviasjon på omkring 1% (2).

Det er beskrevet gasskromatografiske metoder for analyse i både blod og urin. Deteksjonsgrensen i blod angis til $1.2 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (8), mens det for urin angis en deteksjonsgrense på $18.4 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (3.7).

4. Litteraturliste for vedlegg II:

1. Deutsche Forschungsgemeinschaft Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschadlichen Arbeitsstoffe. Band 1 Luftanalysen. (D. Henschler ed.) Verlag Chemie, Weinheim 1978.
2. Deutsche Forschungsgemeinschaft Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschadlichen Arbeitsstoffe. Band 2 Analysen in biologischem Material. (D. Henschler) Verlag Chemie, Weinheim 1978.

3. Ehrner-Samuel H., Balmer D.K. & Theorsell, W.:
Determination of trichloroacetic acid in urine by
a gas chromatographic method. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*
34, 93-96, 1973.
4. NIOSH Manual of Analytical Methods vol. 3 method
S-336. U.S. Department of Health, Education and
Welfare, National Institute of Occupational
Safety and Health, 1977.
5. NIOSH Criteria for a Recommended Standard -
Occupational Exposure to Trichloroethylene, U.S.
Department of Health, Education and Welfare,
National Institute of Occupational Safety and
Health, 1973 pp. 84-95.
6. Page, N.J. & Arthur, J.L.: Special Occupational
Review of Trichloroethylene. U.S. Department
of Health, Education and Welfare, National
Institute of Occupational Safety and Health,
1978 p. 60.
7. Piotrowski, J.: Exposure tests for organic
compounds in industrial toxicology. U.S. Depart-
ment of Health, Education and Welfare, National
Institute of Occupational Safety and Health,
1977 pp. 89-91.
8. Vesterberg, O., Gorczak, J. & Krasts, M.:
Methods for measuring trichloroethanol and
trichloroacetic acid in blood and urine after
exposure to trichloroethylene. *Scand. J. Work
Environ. Hlth.* 1, 243-249, 1975.