

- 1978: 1. **Ingvar Lundberg:**
Antimon. En litteraturstudie över medicinska och toxikologiska erfarenheter.
2. **Anders Jansson:**
Bestämning av infångningsförmåga – punktutsug till en slagborrmaskin.
3. Exposition för xylen
Irma Åstrand, Jörgen Engström och Per Övrum:
I. Upptag, distribution och elimination hos människa
Jörgen Engström och Rasmus Bjurström:
II. Koncentration i underhudsfett
Francesco Gamberale, Görel Annwall och May Hultengren:
III. Effekter på centralnervösa funktioner.
4. **Lars Olander:**
Dragskåp. Funktion—Installation—Handhavande
5. **Åsa Kilbom:**
Lungfunktion och arbetsförmåga hos dammexponerade individer med och utan silikos i tidigt stadium.
Åsa Kilbom, Olof Vesterberg och Alf Askergrén:
Alfa-1-antitrypsin i serum och rökvanor hos dammexponerade individer med och utan silikos.
6. Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 4. Gasbägs svetsning i aluminium och aluminiumlegeringar.
Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Tom Bellander och Hans Hayenhjelm:
I. Kartläggning av luftföroreningar.
Bengt Sjögren och Åke Swensson:
II. Medicinsk undersökning.
7. **Sven Alenius, Per Höjerdal:**
Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga - metod och resultat.
8. Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 5. Svetsning i rostfritt stål med metallbägs svetsning och gasbägs svetsning.
Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne och Tom Bellander:
I. Kartläggning av luftföroreningar.
Bengt Sjögren och Åke Swensson:
II. Medicinsk undersökning av svetsare. Metallbägs svetsning i rostfritt material.
9. **Carl-Johan Göthe:**
Fibröst damm och dess biologiska effekter.
10. **Francesco Gamberale, Bengt Knave, Sven Bergström, Elisabeth Birke, Anders Iregren, Birgitta Kolmodin-Hedman och Arne Wennberg:**
Exposition för elektriska fält.
11. **Jörgen Engström, Rasmus Bjurström, Irma Åstrand och Per Övrum:**
Exposition för styren.
Upptag, distribution och elimination.
Koncentration i underhudsfett.
Jörgen Engström, Irma Åstrand och Ewa Wigaeus:
Exposition för styren i plastindustri.
Upptag i kroppen och koncentration i underhudsfett.
12. **Sven Carlsöö, Jan-Erik Hansson och Magnus Uppsäll:**
Optimala arbetsområden vid manövrering av handreglage.
13. **Åsa Kilbom:**
Kliniskt-fysiologiska undersökningsmetoder vid utredning av pneumoconios
14. **Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Björn Bergström, Bengt-Olov Hallberg och Sigvard Lantz:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 6. Bägs svetsning av järnvägsräler vid statens järnvägar, kartläggning av luftföroreningar.
15. **Tohr Nilsson:**
Effekten på olika fysiologiska parametrar av manuellt arbete med arbetsobjekt placerat på olika höjd över golvet.
16. **Inger Söderberg, Berit Calissendorff, Stig Elofson, Bengt Knave och Karl Gösta Nyman:**
Mikroskoparbete. I. Utredning av ögonbesvär hos mikroskopoperatörer på en elektronisk industri.
17. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
18. **Lars Jansson:**
Bestämning av infångningsförmåga – Partikelstorleksfördelningar och -koncentrationer vid svetsning med och utan olika punktutsug samt funktion hos några avskiljare och ventilations-system.

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 Solna
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Ulf Ulfvarson *	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet for arbetshygien Helsingfors

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

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid arbetsmedicinska avdelningen, arbetskyddsstyrelsen, Solna.

* Under U Ulfvarsons tjänstledighet ingår Gösta Lindstedt i hans ställe.

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

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

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/100 ml, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammansättningen av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av med lic Bengt Sjögren och civ.ingenjör Ulf Palmqvist (appendix II), båda vid arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Dokumentförslaget diskuterades vid expertgruppens möte 1979-12-11--12 och antogs efter bearbetning vid gruppens möte 1980-04-22--23 i sin nuvarande form.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

sid

BAKGRUND	7
Användningsområden	7
Fysikalisk-kemiska egenskaper	7
TOXIKOLOGI	7
1. METABOLISK MODELL	7
1.1. Upptag	7
1.1.1. Allmänt	7
1.1.2. Lungor	8
1.1.3. Mag-tarmkanal	8
1.1.4. Hud	8
1.2. Distribution	9
1.3. Biotransformation	9
1.4. Elimination	9
1.4.1. Allmänt	9
1.4.2. Lungor	9
1.4.3. Njuror	11
1.4.4. Mag-tarmkanal	11
1.4.5. Andra utsöndringsvägar	11
1.5. Biologiska halveringstider	11
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	11
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	12
3. ORGANEFFEKTER	13
3.1. Hud och slemhinnor	13
3.2. Andningsorgan	13
3.3. Lever	14
3.4. Njuror	14
3.5. Blod	15
3.6. Magsäck	15
3.7. Hjärta	15
3.8. Centrala nervsystemet	15
3.9. Ögon	16
3.10. Reproduktionsorgan	16
4. ALLERGI	16

6		Sid
5.	GENOTOXISKA EFFEKTER	17
5.1.	Mutationer i modellsystem	17
5.2.	Kromosomskador	17
6.	CANCEROGENA EFFEKTER	17
7.	EXPONERINGSINDIKATORER	17
7.1.	Lufthalter	17
7.2.	Biologiska indikatorer	17
8.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	19
8.1.	Effekter av kortvarig exponering	19
8.2.	Effekter av långvarig exponering	19
8.3.	Sammanfattning av etylenglykols effekter	20
9.	FORSKNINGSBEHOV	22
10.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	22
11.	SAMMANFATTNING	23
12.	SUMMARY	23
13.	LITTERATURFÖRTECKNING	24
	Appendix I. Hygieniska gränsvärden för etylenglykol i olika länder	31
	Appendix II. Provtagning och analys av förekomst i luft, blod och urin	33

BAKGRUND

Användningsområden

Etylenglykol används som kylarvätska i motorer och för framställning av köldbärandig dynamit. Den används också som lösningsmedel för cellulosaestrar och -etrar, lacker, hartser, vaxer m m samt vid framställning av tryckfärger. Man brukar även substansen inom läder-, textil-, tobaks- och kosmetisk industri och för elektriska kondensatorer. Etylenglykol har tidigare använts för avising av flygplan.

Fysikalisk-kemiska egenskaper

Kemiskt namn	Etandiol
CAS-nummer	107 - 21 - 1
Synonymer	Etylenglykol, glykol
Molekylformel	CH ₂ (OH)CH ₂ OH /färglös och luktfri vätska vid rumstemperatur, med söt smak/
Molekylvikt	62,07
Kokpunkt (101,3 kPa)	198°C
Ångtryck (25°C)	0,013 kPa motsvarande ca 330 mg/m ³
Omräkningsfaktorer för luftkoncentrationer 25°C	1 ppm = 2,54 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,394 ppm
Löslighet i vatten	Obegränsad

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1 Upptag

1.1.1. Allmänt

Etylenglykol kan upptas via mag-tarmkanalen, huden och till viss del via lungorna.

De biologiska analysmetoderna är behäftade med osäkerhet då andra ämnen interfererar (73).

1.1.2. Lungor

Försökspersoner som inhalerade en aerosol av etylenglykol 3 - 67 mg/m³ med en partikelstorlek av 1 - 5 µ under 7 och 30 dagar uppvisade serumhalter (8 - 21 mg/100 ml) och urinhalter (1,6 - 8,4 mg/100 ml) av etylenglykol som inte översteg oexponerade kontrollpersoners. Författarna beräknade att den person som utsöndrade den högsta medelkoncentrationen (18 mg/100 ml urin) absorberade 800 mg/dag, om man antog att 1/4 av den absorberade mängden utsöndrades oförändrad (92). Åtta personer som andats en etylenglykolhaltig dimma med koncentrationen 10 - 160 mg/m³ under 2 - 4 veckor hade serumhalter mellan 1,8 och 3,8 mg/100 ml. Medelhalter för två poolade grupper av oexponerade personer var 0,5 och 2,3 mg/100 ml serum (73).

För närvarande är det svårt att beräkna upptagets storlek vid inhalation p g a de biologiska analysmetodernas ospecificitet.

1.1.3. Mag-tarmkanal

De talrika förgiftningsfallen av människor talar för en god absorption vid peroralt intag. Man har även beskrivit toxiska symptom vid rektal applikation (88). Vid peroral och intravenös tillförsel av ¹⁴C-märkt etylenglykol till råttor påvisades en praktiskt taget komplett absorption vid peroralt intag (47).

1.1.4. Hud

En person som behandlades med en etylenglykolinnehållande medicin p g a eksem blev komatös efter 4 timmar, men överlevde (93, 94). Det föreligger inga studier över upptag från intakt människohud. Vid upprepade hudapplikationer på rakade kaninhudar, har man iakttagit en högre dödlighet hos exponerade än hos oexponerade djur (30).

1.2 Distribution

Efter intravenös tillförsel av ¹⁴C-märkt etylenglykol till två råttor återfanns 60 % i kroppen efter 4 timmar och 40 % i kroppen efter 24 timmar.

En timme efter intravenös tillförsel av ¹⁴C-märkt etylenglykol var halterna någorlunda jämnt fördelade i olika organ hos två råttor och en apa. Under de första 24 timmarna sjönk aktiviteten hastigare i muskler, hud och ben (carcass) än i t ex lever, njurar och blod (47).

1.3 Biotransformation

Kunskaper om biotransformation har nästan enbart erhållits från djurförsök. Omkring 70-90 % av tillförd etylenglykol biotransformerar. De huvudsakliga vägarna för etylenglykols biotransformation visas i Fig 1 (14, 23, 46, 57). De kvantitativt mest betydelsefulla biotransformationsprodukterna har varit glykolsyra, koldioxid och glycin i olika djurstudier (23, 47).

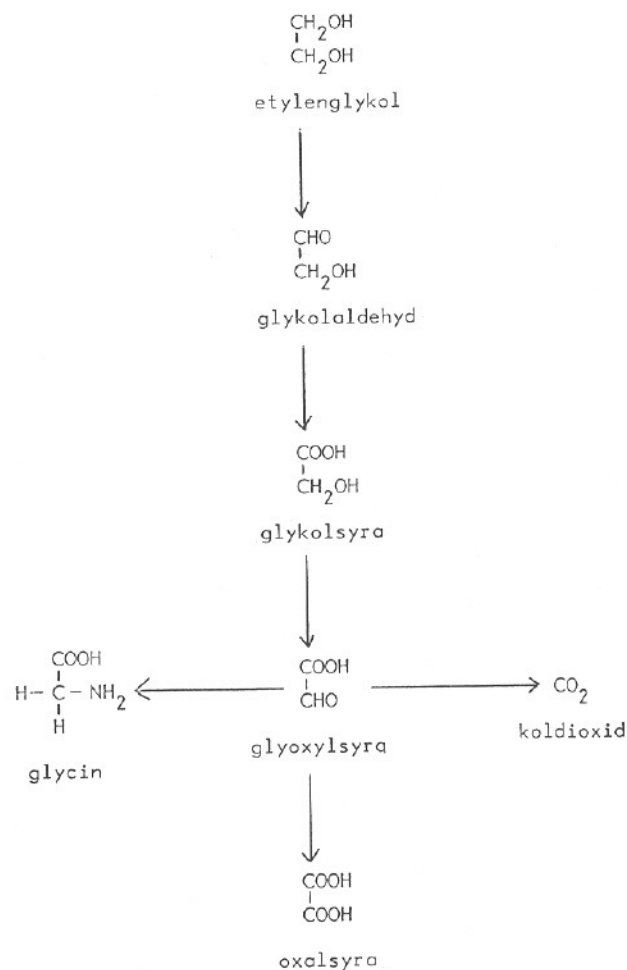
1.4 Elimination

1.4.1. Allmänt

Vid intravenös tillförsel av ¹⁴C-märkt etylenglykol (0,14 g/kg) till två råttor utsöndrades totalt 40 % under de första 4 timmarna och 60 % under de första 24 timmarna (47).

1.4.2. Lungor

Etylenglykol kan biotransformerar till CO₂. En apa och en råttor utandades 5 % av tillförd mängd ¹⁴C-märkt etylenglykol som CO₂ inom 4 timmar och råttan utandades 15 % inom 24 timmar (47). I ett annat försök utandades en kanin 60 % av den tillförda märkta etylenglykolen som CO₂ under 3 dygn (23).



Figur 1. Etylenglykols biotransformation.

1.4.3. Njuror

Vid peroral tillförel av 5,5 - 13,2 g etylenglykol utsöndrade en försöksperson 20 - 30 % av substansen oförändrad i urinen det närmaste dygnet (62). Vid djurförsök utsöndrades 6 - 30 % av substansen oförändrad i urinen under samma tidsperiod (23, 47, 74). Apor utsöndrade ingen ytterligare etylenglykol under de nästföljande 24 timmarna (47). Flera biotransformationsprodukter av etylenglykol utsöndras i urinen. Av peroralt tillförd etylenglykol utsöndrade apor minst 12 % och kaniner omkring 25 % som glykolsyra under 24 timmars urinsamling (44, 47). Råttor utsöndrade 8 % av tillförd mängd som hippursyra, som är ett konjugat av bensoesyra och glycin, under de första 24 timmarna (23). Flera djurslag utsöndrade mindre än 1 % som oxalsyra (23, 47, 91).

1.4.4. Mag-tarmkanal

Råtta som tillförts etylenglykol intravenöst utsöndrade 1 % av administrerad mängd ^{14}C i feces. Vid intravenös tillförel till apor återfanns 0,02 respektive 0,04 % av den tillförda aktiviteten i gallan efter 1 respektive 4 timmar (47).

1.4.5. Andra utsöndringsvägar

Andra utsöndringsvägar är inte kända.

1.5 Biologiska halveringstider

Vid oral tillförel till apor har man bestämt etylenglykols halveringstid i plasma till omkring 3 timmar (47). Hos råttor som exponerats för ^{14}C -märkt etylenglykol intravenöst återstod 60 % av den totala kroppsbördan efter 4 timmar och 40 % efter 24 timmar (47).

1.6 Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Biotransformationen av etylenglykol till glykolaldehyd med hjälp

av enzymet alkoholdehydrogenas kan hämmas av etanol (6, 10, 59, 74), pyrazol (52, 81), 4-metylpyrazol (14), propylenglykol, 1,2-butandiol och 1,3-butandiol (34). På detta sätt minskas etylenglykolens toxicitet.

Patienter med sjukdomen "primär hyperoxaluri" antar man sakna enzym som omvandlar glyoxylsyra till glycin och CO_2 . Dessa patienter utsöndrar höga halter oxalsyra i sin urin (20, 79). Enzymet glutamat-glyoxylattransaminas, som omvandlar glyoxylsyra till glycin, behöver pyridoxin (vitamin B_6) som koenzym (83).

Utsöndringen av oxalsyra hos vissa patienter med primär hyperoxaluri kan sänkas med pyridoxinterapi (24). Råttor med pyridoxinbrist uppvisade en hög urinutsöndring av oxalsyra (32). Biotransformationen av etylenglykol till oxalsyra minskade och omvandlingen till CO_2 ökade vid tillförsel av pyridoxin till råttor. Tillförsel av MgO minskade bildningen av oxalsyra (22).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Etylenglykol synes utöva sin toxiska effekt via sina biotransformationsprodukter på mitokondriennivå.

Som tidigare nämnts (1.6.) kan etylenglykols toxicitet minskas om dess biotransformation blockeras. Detta betyder att någon eller några biotransformationsprodukter är mer toxiska än etylenglykol i sig själv. Glyoxylsyra är i djurförsök dödande i lägre doser än glykolaldehyd och glykolsyra (14, 40, 63).

Etylenglykol, glykolaldehyd, glykolsyra, glyoxylsyra och oxalsyra har samtliga visat sig minska O_2 -konsumtionen vid studier på olika djur och organ (5, 38, 41, 54, 69). Glyoxylsyra har en hämmande inverkan på flera enzymer i citronsyrcykeln. Enbart glyoxylsyra har en hämmande effekt på alfa-ketoglutaratdehydrogenas (E.C. 1.2.4.2.) (2, 5). Kombinationen av glyoxylat och oxaloacetat (oxalomalat) utövade en mycket stark hämmande effekt på enzymerna akonitas (E.C. 4.2.1.3.) (2, 70, 71, 72) och isocitratdehydrogenas (E.C. 1.1.1.42.) (2, 5, 72).

Vid de talrika förgiftningsfall som beskrivits i litteraturen har man ofta funnit en metabolisk acidosis. De ovannämnda mekanismerna överensstämmer med detta fynd.

3. ORGANEFFEKTER

De huvudsakliga målorganen för etylenglykos effekter är andningsvägarnas slemhinnor, det centrala nervsystemet och njurarna.

3.1. Hud och slemhinnor

En person som av en olyckshändelse fått etylenglykol i sitt öga fick en kraftig inflammation och iridocyklit som läkte ut efter en månad (82). Vid applikation av 0,05 ml etylenglykol i konjunktivalsäcken på kaniner var 10:e minut under 6 timmar fann man att den maximala icke-skadande koncentrationen var 0,4 - 5 % (48, 49, 50). Vid intraokulär applikation var den maximala icke-skadande koncentrationen 0,4 - 2 % (48, 50). Katter som vistades i en atmosfär innehållande 260-440 mg etylenglykol per m^3 luft visade tecken på ögonirritation (18).

Vid applikation av etylenglykol på tungan upplevde försökspersoner en värmekänsla som spreds till matstrupen vid sväljning (31, 56).

Vid subkutan eller intramuskulär injektion (2 ml) erfors en brännande känsla som försvann efter 5-10 minuter (31). Varken en 10 % lösning (50 mg) av etylenglykol intramuskulärt eller en 5 % lösning (15 mg) intradermalt hade någon vävnadsirriterande effekt på kaniner. Marsvin som fått en 1 % lösning (0,5 mg) subkutant uppvisade inte heller tecken till vävnadsirritation (13).

3.2. Andningsorgan

Irritationssymptom från luftvägarna var vanliga hos försökspersoner som exponerades för 140 mg/m^3 . Högre etylenglykolhalter (188 mg/m^3) upplevdes som irriterande men tolererades i 15 minuter, medan 244 mg/m^3 endast tolererades under 1-2 minuter (92).

Efter peroral intoxication av etylenglykol hos människor har man iakttagit stas i lungorna (11, 25) och lungödem (16, 35, 51, 60, 87).

3.3. Lever

Vid dödliga förgiftningar hos människor efter peroralt intag har man iakttagit från synnerligen ringa levercellsförändringar (58), stas i levern (60), vakuolrika leverceller (25) och andra degenerativa förändringar av levercellerna (1, 36, 60, 78) till nekros av levercellerna (19, 95).

Apor som exponerats för 600 mg/m^3 av etylenglykol uppvisade en minskning av O_2 -konsumtionen och frikoppling av den oxidativa fosforyleringen, dvs en oförmåga att tillgodogöra sig oxygen vid cellandningen, i sina levermitokondrier efter 5 månaders exponering. Trots fortsatt exponering var förhållandena normala efter 6 och 7 månader. I artikeln saknas data för kortare exponeringstider än 5 månader. Författarna antar att vägarna för biotransformationen ändras, så att mindre toxiska substanser bildas. (5). Försöket tillåter knappast några definitiva slutsatser.

Apor som intagit 0,2-0,5 % etylenglykol i sin diet uppvisade inga signifikanta skillnader i sina leverenzymnivåer efter olika exponeringstider (65) eller patologiska förändringar i sina leverar efter tre års exponering (9).

3.4. Njurar

I litteraturen finns talrika fallbeskrivningar av proteinuri, hematuri och anuri efter peroralt intag av etylenglykol hos människa. Många av dessa förgiftningar har lett till döden. Njurskadorna beskrivs oftast som degeneration av tubulusepitelet med talrika oxalatkristaller i tubulusgångarna (21, 51, 57, 60).

Efter inhalation av etylenglykol i aerosolförm med medelkoncentrationer mellan 3 och 67 mg/m^3 under 7 och 30 dagar fann man inga

förhöjda värden av kreatinin eller ureakväve i serum hos försökspersoner (92). Njurskador finns dock inte beskrivna hos grupper av exponerade arbetare.

3.5. Blod

Vid perorala förgiftningar hos människor har man iakttagit leukocytos (19, 51) med en ökning av de polymorfkärniga leukocyterna (21, 57, 60).

3.6. Magsäck

Vid perorala förgiftningar på människor har man funnit ytliga sår i matstrupen (11) och blödningar i magsäckens slemhinna (16, 25, 87). Dessa förändringar förklarar att maginnehållet och kräkningar ibland varit blodblandade (12, 21, 89). Liknande fynd har man också gjort vid peroral administrering av etylenglykol till hundar (37, 74).

3.7. Hjärta

Vid perorala förgiftningar hos människor har man i enstaka fall iakttagit olika typer av hjärtarytmier: Sinusarytmi (8), supra-ventrikulär takykardi (76), ventrikulära extrasystolier (35) och ventrikulär takykardi (77). I enstaka fall har man även funnit tecken på klinisk perikardit (80) och påverkan av EKG-bilden i form av S-T-sänkning och negativa T-vågor (35). Vid obduktioner har man hittat varierande grader av degeneration av myokardiet (16, 36, 67), myokardit (21, 78), blödningar i papillarmuskulaturen (39) och blödningar i epikardiet (25, 36, 78). Stas i lungorna och lungödem som beskrivits vid flera förgiftningsfall (se punkt 3.2.) kan vara kardiellt betingade.

3.8. Centrala nervsystemet

Lukttröskeln för etylenglykol har angetts vara omkring 90 mg/m^3 (43). Vid praktiskt taget alla perorala förgiftningar hos människa har man beskrivit symptom från det centrala nervsystemet. Graden av påverkan har varierat från berusningskänsla till koma och död (21, 51, 57, 60). Vid flera förgiftningsfall har man iakttagit

kramper och tecken till hjärnhinneinflammation (21, 51, 57, 60) och även patologiska förändringar vid EEG-undersökning (21, 26, 57). I några fall har man också sett ögonmuskelstörningar (21, 60, 66) som ibland beskrivits som abducenspareser (12, 28, 29, 57, 75). Man har även beskrivit andra former av störningar av ögonens rörelser, s k nystagmus (57, 60, 86, 89). Gomsegelpares har man sett i några enstaka fall (12, 28, 29). De ögonmuskelstörningar och gomsegelpareser som beskrivits har aldrig varit irreversibla.

3.9. Ögon

Det finns ett fall av irreversibel synnedsättning på grund av synnervsatrofi efter peroralt intag av upprepade doser etylenglykol-innehållande kylarvätska under en 48-timmars period (3). I rapporten finns ingen kemisk analys av kylarvätskan.

3.10. Reproduktionsorgan

Upprepade doser peroralt till möss av etylenglykol, som högst 4 g/kg kroppsvikt 5 dagar per vecka under 5 veckor, hade ingen påvisbar effekt på testiklarna (53).

4. ALLERGI

Personer, som varit sysselsatta med slipning och skärning av glaslinser och då exponerats för etylenglykol, har i några fall utvecklats allergisk dermatit som verifierats vid testning (15, 33). 1 556 patienter med eksem utan angiven exponering testades med substanser inneslutna i en kammare på huden. Vid testning med etylenglykol uppvisade 1 % en "allergisk" reaktion och 4 % en toxisk reaktion. Författarna ansåg dock inte att alla "allergiska" reaktioner berodde på en äkta överkänslighetsreaktion (27).

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

En studie har visat en något högre frekvens mutationer hos etylenglykolexponerade bananflugor (6 mutationer i 790 räknade kromosomer) jämfört med en kontrollgrupp (0 mutationer i 482 räknade kromosomer) (61). Vid testning i bakteriesystem där man använt *Salmonella typhimurium* stammar med och utan mikrosomal aktivering har man inte funnit någon överfrekvens av revertanter (4, 45).

5.2. Kromosomskador

För närvarande föreligger inga studier över kromosomskador hos däggdjur orsakade av etylenglykol.

6. CANCEROGENA EFFEKTER

Råttor som exponerats subkutant för etylenglykol 2 ggr/vecka under ett års tid och observerats under ytterligare 6 månader uppvisade ingen förhöjd tumörfrekvens. Sammanlagt 80 råttor exponerades för maximaldosen 1 g/kg (42).

7. EXPONERINGSINDIKATIONER

7.1. Lufthalter

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

7.2. Biologiska indikatorer

Halter av etylenglykol i biologiskt material (blod och urin) torde vara ett bättre mått på totalt upptag än halter i luft, eftersom upptag via huden sannolikt förekommer (se punkt 1.1.4.) I litteraturen finns inga gruppstudier som beskriver samband mellan halter i biologiskt material och mätbara effekter. Vid några förgiftningsfall har man bestämt halten av etylenglykol i blod och serum vid olika tider efter intaget, se tabell 1.

Tabell 1. Halter av etylenglykol i blod och serum olika tider efter intaget.

Tid efter intag	Halt (mg/100 ml blod eller serum)	Utgång	Referens
36 tim	8	Avled	87
Omkr 1 dygn	32	"	51
18 tim	56	"	87
24 tim	60	"	87
Inom 1 dygn	90	Överlevde	57
"	95	"	7
12 tim	100	Avled	11
4 tim	145	Överlevde	85
48 tim	300	Avled	77
28 tim	410	"	87
6 tim	712	"	11

Vid bestämning av etylenglykol i biologiskt material har man använt en ospecifik metod. Detta betyder att man mätt även andra substanser än etylenglykol. Hos oexponerade personer har utslaget för serumhalten varierat mellan 0,5 och 21 mg/100 ml (73, 92)

Vid några förgiftningsfall och vid ett försök har man bestämt urinhalten av etylenglykol vid olika tidpunkter, se tabell 2.

Tabell 2. Urinhalter av etylenglykol vid olika tidpunkter efter intaget.

Tid efter intag	Halt (mg/100 ml)	Utgång	Referens
Under de första 12 tim	250	Inga symptom	62
12 tim	270	Avled	11
1:a dygnet	400	Anuri, överlevde	57
20 tim	1 000	Avled	25
28 tim	1 000	"	25
23 tim	1 650	"	25

Hos oexponerade personer har utslaget för urinhalten varierat mellan 1,6 och 8,5 mg/100 ml (73, 92).

Sammanfattningsvis kan man säga att de nuvarande kunskaperna är helt otillräckliga för att beskriva relationer mellan blod- eller urinhalter och effekter.

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Effekter av kortvarig exponering

Vid inhalationsförsök fann man att irritationssymptom var vanliga vid exponering för 140 mg/m³. Etylenglykolhalter av 188 mg/m³ upplevdes som irriterande men tolererades i 15 minuter, medan 244 mg/m³ endast tolererades under 1-2 minuter (92).

Vid de talrika perorala förgiftningsfall som rapporterats i litteraturen har man främst observerat effekter på det centrala nervsystemet och njurarna. Den dödliga dosen för människa har rapporterats vara omkring 100 g (100 ml) (57, 68).

En person som av misstag fått etylenglykol i sitt ena öga fick en kraftig inflammation och iridocyklit (82). Vid testning på kaninögon fann man att den maximalt icke skadande koncentrationen var 0,4 - 5 % (48, 49, 50).

8.2. Effekter av långvarig exponering

I ett laboratorieförsök exponerades 19 personer för 3-67 mg/m³ etylenglykol (dagliga medelkoncentrationer) 20-22 timmar per dag under en månads tid. Några personer besvärades av irritation från hals och svalg. Man fann ingen påverkan på psykologiska funktioner vid en jämförelse mellan den exponerade gruppen och en kontrollgrupp. Njurfunktionen visade inte heller tecken till påverkan (92).

8.3. Sammanfattning av etylenglykols effekter

Etylenglykol kan absorberas via rakad kaninhud (30) och via eksemförändrad människohud (93, 94). Allergisk dermatit har beskrivits i några fall (15, 27, 33). En person som fått etylenglykol i sitt ena öga erhöill en kraftig inflammation och iridocyklit (82) Vid testning på kaninögon har man erhöillit en maximal icke-skadande koncentration av 0,4-5 % (48, 49, 50).

Vid förgiftningsfall, då intaget av etylenglykol varit omkring 100 g, har man iakttagit effekter på det centrala nervsystemet i form av berusningskänsla, ögonmuskelpareser, nystagmus, kramper, koma och död. Man har även iakttagit förändringar i njurarnas funktion i form av proteinuri, hematuri och även anuri. Några försökspersoner har intagit 13-20 g etylenglykol peroralt utan tecken till påverkan (55, 56, 62).

I tabell 3 sammanfattas de studier som beskriver samband mellan luftexponering och effekter.

Tabell 3. Samband mellan exponering via inhalation och effekter

Exponering	Effekt
<u>Iakttagelser på djur</u>	
400 mg/m ³ gas 8 tim/dag, 5 dag/vecka, 3,5 månader	Inga histologiska förändringar i hjärna eller njurar hos möss och råttor (90)
260-440 mg/m ³ gas 4-6 tim/dag, 5 dagar	Trötthet och ögonirritation hos 4 katter (18)
<u>Iakttagelser på människa</u>	
244 mg/m ³ aerosol	Försökspersoner besvärades av kraftiga irritationsymptom från luftvägarna och tolererade exponeringen endast under 1-2 minuter (92)
188 mg/m ³ aerosol	Tydlig irritation men tolererades under 15 minuter (92)
140 mg/m ³ aerosol	Irritationsymptom från luftvägarna var vanliga hos försökspersonerna (92)
90 mg/m ³ gas	Lukttröskel (43)
3-67 mg/m ³ aerosol 20-22 tim/dag, en månad	Irritation i hals och svalg hos några personer. Ingen påverkan på njurar eller centrala nervsystemet (92)

9. FORSKNINGSBEHOV

I litteraturen finns få studier som beskriver samband mellan exponering via inhalation och upptag och effekter av etylenglykol. Kunskap om upptag via intakt hud och om industriella exponeringsförhållanden saknas.

10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Efter peroralt intag av etylenglykol finns talrika förgiftningar beskrivna. Vid dessa förgiftningar har man främst iakttagit symptom från centrala nervsystemet och njurarna. Etylenglykols biotransformationsprodukter är mer toxiska än modersubstansen och dessa utövar sin effekt på mitokondrienivå. Etylenglykol kan absorberas via eksemförändrad hud. Upptagets storlek via intakt hud är inte känt. Allergiska hudförändringar har beskrivits i några enstaka fall efter kontakt med etylenglykol.

Några försökspersoner har upplevt irritation från hals och svalg vid inhalation av 3-67 mg/m³ etylenglykolaerosol vid praktiskt taget kontinuerlig exponering under en månads tid. Dessa halter påverkade inte centrala nervsystemet eller njurarna. Vid exponering för 140 mg/m³ var irritationssymptom vanliga, 188 mg/m³ tolererades under 15 minuter och 244 mg/m³ tolererades endast under 1-2 minuter.

Vid tillverkning av kondensatorer i en italiensk fabrik användes en blandning av etylenglykol och borsyra. Blandningen upphettades till 105^o och penslades på pappersremor. Flera exponerade personer uppvisade attacker av medvetanderubbningar och nystagmus (84). Vid denna exponering kan man inte utesluta en bildning av esterkomplex mellan borsyra och etylenglykol, som är mer lättflyktigt än modersubstanserna (64). Andra studier över personer som arbetat med kondensatortillverkning har inte bekräftat dessa effekter på det centrala nervsystemet (17).

Vid flera förgiftningsfall har man bestämt halten av etylenglykol i blod och urin. Dagens kunskaper är dock helt otillräckliga för att beskriva ett samband mellan halter av etylenglykol eller dess biotransformationsprodukter i blod eller urin och effekter på centrala nervsystemet och njurarna.

Vid djurförsök har man inte funnit några carcinogena effekter av etylenglykol. Man har inte heller kunnat påvisa några mutagena effekter vid testning i bakteriesystem.

Då människor exponeras för etylenglykol i inandningsluften uppträder irritationssymptom från slemhinnorna tidigare än effekter på centrala nervsystemet och njurarna. Därför bör en diskussion om ett hygieniskt gränsvärde baseras på förebyggande av irritationssymptom från slemhinnorna.

11. SAMMANFATTNING

Etylenglykol. Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1980:14, s. 1-35.

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Diskussionen bör baseras på förebyggande av irritationssymptom i slemhinnorna, eftersom dessa symptom uppträder tidigare än symptom eller effekter från centrala nervsystemet och njurarna.

Nyckelord: etylenglykol, hygieniskt gränsvärde, exponering, slemhinneirritation.

12. SUMMARY

Ethylene glycol. Nordic Expert Group for documentation of occupational exposure limits. Arbete och Hälsa 1980:14, pp. 1-35.

Survey of literature on ethylene glycol to be used as background for discussion of occupational exposure limits. The discussion should be based on prevention of irritation symptoms in mucous membranes, as these symptoms will occur earlier than symptoms or effects on the central nervous system and kidneys.

Key words: ethylene glycol, occupational exposure limits, irritation of mucous membranes.

13. LITTERATURFÖRTECKNING

1. ABRAHAMSEN, A.M. Etylenglykolförgiftning. Tidskr. norske laegefor. 74(1954)175-177.
2. ADINOLFI, A., MORATTI, R., OLEZZA, S., RUFFO, A. Control of the citric acid cycle by glyoxylate. Biochem. J. 114(1969)513-518.
3. AHMED, M.M. Ocular effects of antifreeze poisoning. Brit. J. Ophthal. 55(1971)854-855.
4. ANON. Ethylene oxide, ethylene chlorohydrin and ethylene glycol: Proposed maximum residue limits and maximum levels of exposure. Fed. Reg. 122(1978)27474-83.
5. BACHMANN, E., GOLBERG, L. Reappraisal of the toxicology of ethylene glycol. III. Mitochondrial effects. FD Cosmet. Toxicol. 9(1971)39-55.
6. BECKETT, S.D., SHIELDS, R.P. Treatment of acute ethylene glycol (antifreeze) toxicosis in the dog. Am. Vet. Med. Ass. J. 158(1971)472-476.
7. BERGSTRÖM, M., VON EULER, CH., HAHN, R. Förgiftning med etylenglykol. Läkartidningen, 76:39(1979)3336-3337.
8. BERMAN, L.B., SCHREINER, G.E., FEYS, J. The nephrotoxic lesion of ethylene glycol. Am. Intern. Med. 46(1957)611-619.
9. BLOOD, F.R., ELLIOTT, G.A., WRIGHT, M.S. Chronic toxicity of ethylene glycol in the monkey. Toxicol. Appl. Pharmacol. 4(1962)489-491.
10. BORDEN, T.A., BIDWELL, C.D. Treatment of acute ethylene glycol poisoning in rats. Invest. Urol. 6:2(1968)205-210.
11. BOWEN, D.A.L., MINTY, P.S.B., SENGUPTA, A. Two fatal cases of ethylene glycol poisoning. Med. Sci. Law, 18:2(1978)102-107.
12. BREKKE, A. To tilfelle av förgiftning med etylenglykol. N. Mag. Laegev. 91(1930)381-388.
13. BRUCH, C.W. Sterilization of plastics: Toxicity of ethylene oxide residues. I: Industrial Sterilization: International Symposium, Amsterdam 1972. Ed. G. Briggs Phillips, W.S. Miller, Duke University Press, Durham, North Carolina (1973)
14. CHOU, J.Y., RICHARDSON, K.E. The effect of pyrazole on ethylene glycol toxicity and metabolism in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 43(1978)33-44.
15. DAWSON, T.A.J. Ethylene glycol sensitivity. Contact Dermatitis 2:4(1976)233.
16. DOERR, von W. Über Frostschutzmittelvergiftung. Virchows Arch. Path. Anat. 313(1944)137-149.
17. DUBEIKOVSKAYA, L.S., ASANOVA, T.P., ROZINA, G.J.U., BUDANOVA, L.F., ZENKEVICH, E.S., RENOVA, N.V., GORN, L.E. Etylenglykols hygieniska betydelse vid tillverkning av några radiodetaljer. Originalt på ryska. Gig. Truda Prof, Zabol. 10(1973)1-4.
18. FLURY, F., WIRTH, W. Zur Toxikologie der Lösungsmittel. (Verschiedene Ester, Aceton, Methylalkohol). Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg. 5(1934)1-90.
19. FRANG, D., CSATA, S., SZEMENYEI, K., HAMVASI, G.Y. Nierenschädigung im Anschluss an eine Äthylenglykolvergiftung. Z. Urol. Nephrol. 7(1967)465-471.
20. FREDERICK, E.W., RABKIN, M.T., RICHIE, R.H., SMITH, L.H. Studies on primary hyperoxaluria. I. In vivo demonstration of a defect in glyoxylate metabolism. N. Engl. J. Med. 269:16(1963)821-829.
21. FRIEDMAN, E.A., GREENBERG, J.B., MERRILL, J.P., DAMMIN, G.J. Consequences of ethylene glycol poisoning. Am. J. Med. 32(1962)891-902.
22. GERSHOFF, S.N., ANDRUS, S.B. Effect of vitamin B₆ and magnesium on renal deposition of calcium oxalate induced by ethylene glycol administration. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 109(1962)99-102.
23. GESSNER, P.K., PARKE, D.V., WILLIAMS, R.T. Studies on detoxication. The metabolism of ¹⁴C-labelled ethylene glycol. Biochem. J. 79(1961)482-489.
24. GIBBS, D., WATTS, R.W.E. The action of pyridoxine in primary hyperoxaluria. Clin. Sci. 38(1970)277-286.
25. HAGEMANN, P.O., CHIFFELLE, T.R. Ethylene glycol poisoning. J. Lab. Clin. Med. 33(1948)573-584.
26. HAGSTAM, K.E., INGVAR, D.H., PAATELA, M., TALLQUIST, H. Ethylene glycol poisoning treated by haemodialysis. Acta Med. Scand. 178:5(1965)599-606.
27. HANNUKSELA, M.V., PIRILÄV, SALO, O.P. Skin reactions to propylene glycol. Contact Dermatitis 1(1975)112-116.
28. HANSEN, K. Äthylenglykol-vergiftung. Samml. Vergift. Fällen 1(1930)175-176.

29. HANSEN, K., BRUUSGAARD, A., SPEILBERG, TH. Etylenglykolforgiftning. Norsk Mag. Laegevidenskab 99(1938)875-885.
30. HANZLIK, P.J., LAWRENCE, W.S., FELLOWS, J.K., LUDUENA, F.P., LAQUEUR, G.L. Epidermal application of diethylene glycol monoethyl ether (carbitol) and some other glycols. J. Ind. Hyg. Toxicol. 29(1947)325-341.
31. HANZLIK, P.J., SEIDENFELD, M.A., JOHNSON, C.C. General properties, irritant and toxic actions of ethylene glycol. J. Pharmacol. Exp. Ther. 41(1931)387-406.
32. HAUSCHILDT, S., RUDOLPH, R., FELDHEIM, W. Oxalatstoffwechsel und Thiamin-Pyridoxin-Versorgung bei der Ratte. Internat. Z. Vit.-Ern. Forschung 42(1972)457-467.
33. HINDSON, C., RATCLIFFE, G. Ethylene glycol in glass lens cutting. Contact Dermatitis 1(1975)386-387.
34. HOLMAN, N.W., MUNDY, R.L., TEAGUE, R.S. Alkyldiol antidotes to ethylene glycol toxicity in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 49(1979)385-392.
35. JULSRUD, A. CHR., MARCUSSEN, J.M., HOVIG, T. Etylenglykolforgiftning. Norske Laegeforen. 80(1960)9-12.
36. KAHN, H.S., BROTHNER, R.J. A recovery from ethylene glycol (antifreeze) intoxication; a case of survival and two fatalities from ethylene glycol including autopsy findings. Ann. Intern. Med. 32(1950)284-294.
37. KERSTING, E.J., NIELSEN, S.W. Experimental ethylene glycol poisoning in the dog. Am. J. Vet. Res. 27(1965)574-582.
38. KLEINZELLER, A. Oxidation of acetic acid in animal tissue. Biochem. J. 37(1943)674-677.
39. KNORRE, Von G. Über eine Glykol-Vergiftung. Samml. Vergiftungsfällen 13(1943)149-156.
40. LABORIT, H., BARON, C., LONDON, A., OLYMPIE, J. Activité nerveuse centrale et pharmacologie générale comparée du glyoxylate, du glycolate et du glycolaldéhyde. Agressologie 12:3(1971)187-212.
41. LAMOTHE, C., THURET, F., LABORIT, H. Action de l'acide glyoxylique, de l'acide glycolique et du glycolaldéhyde in vivo et in vitro, sur quelques étapes du métabolisme énergétique de coupes de cortex cérébral, de foie, et de myocarde de rat. Agressologie 12:3(1971)233-239.

42. MASON, M.M., CATE, C.C., BAKER, J. Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccines. Clin. Toxicol. 4:2(1971)185-204.
43. MAY, J. Geruchsschwellen von Lösemitteln zur Bewertung von Lösemittelgerüchen in der Luft. Staub-Reinhalt. Luft 26(1966)385-388.
44. MAYER, P. Experimentelle Beiträge zur Frage des intermediären Stoffwechsels der Kohlehydrate. Z. Physiol. Chem. 38(1903)135-156.
45. McCANN, J.E., CHOI, E., YAMASAKI, E., AMES, B.N. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72:12(1975)5135-5139.
46. McCHESNEY, E.W., GOLBERG, L. Reappraisal of the toxicology of ethylene glycol. IV. The metabolism of labelled glycolic and glyoxylic acids in the rhesus monkey. Fd Cosmet. Toxicol. 10(1972)655-670.
47. McCHESNEY, E.W., GOLBERG, L., PAREKH, C.K., RUSSEL, J.C., MIN, B.H. Reappraisal of the toxicology of ethylene glycol. II. Metabolism studies in laboratory animals. Fd Cosmet. Toxicol. 9(1971)21-38.
48. McDONALD, T.O., KASTEN, K., HERVEY, R., GREGG, S., BORGMANN, A.R., MURCHISON, T. Acute ocular toxicity of ethylene oxide, ethylene glycol, and ethylene chlorohydrin. Bull. Parent. Drug Ass. 27:4(1973)153-164.
49. McDONALD, T.O., KASTEN, K., HERVEY, R., GREGG, S., BRITTON, B. Acute ocular toxicity for normal and irritated rabbit eyes and subacute ocular toxicity for ethylene oxide, ethylene chlorohydrin, and ethylene glycol. Bull. Parent. Drug Ass. 31:1(1977)25-32.
50. McDONALD, T.O., ROBERTS, M.D., BORGMANN, A.R. Ocular toxicity of ethylene chlorohydrin and ethylene glycol in rabbit eyes. Toxicol. Appl. Pharmacol. 21(1972)143-150.
51. MORIARTY, R.W. The spectrum of ethylene glycol poisoning. Clin. Toxicol. 7:6(1974)583-596.
52. MUNDY, R.L., HALL, L.M., TEAGUE, R.S. Pyrazole as an antidote for ethylene glycol poisoning. Toxicol. Appl. Pharmacol. 28(1974)320-322.
53. NAGANO, K., NAKAYAMA, E., KOYANO, M., OOBAYASHI, H., ADACHI, H., YAMADA, T. Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers. Jap. J. Ind. Health 21(1979)29-35.

54. NEWMAN, H.W., VAN WINKLE, W., KENNEDY, N.K., MORTON, M.C. Comparative effects of propylene glycol, other glycols, and alcohol on the liver directly. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 68(1940)194-205.
55. OETTINGEN, VON W.F. The bivalent or dihydric alcohols. *Publ. Health Bull. (Wash.)* 281(1943)166-190.
56. PAGE, I.H. Ethylene glycol - A pharmacological study. *J. Pharmacol.* 30(1927)313-320.
57. PARRY, M.F., WALLACH, R. Ethylene glycol poisoning. *Am. J. Med.* 57:7(1974) 143-150.
58. PATSCHEIDER, H., HETZEL, H. Histologische Befunde bei einem Fall akuter Vergiftung durch Äthylenglykol. *Arch. Toxicol.* 19(1961)143-151.
59. PETERSON, D.I., PETERSON, J.E., HARDINGE, M.G., WACKER, W.E.C. Experimental treatment of ethylene glycol poisoning. *J. A. M. A.* 186(1963)955-957.
60. PONS, C.A., CUSTER, R.P. Acute ethylene glycol poisoning. A clinicopathologic report of eighteen fatal cases. *Am. J. Med. Sci.* 211(1946)544-552.
61. RAPOPORT, J.A. Påverkan av etylenoxid, glycid och glykol på genmutationer. Originallet på ryska. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 60:3(1948)469-472.
62. REIF, G. Selbstversuche mit Äthylenglykol. *Pharmazie* 5(1950)276-278.
63. RICHARDSON, K.E. The effect of partial hepatectomy on the toxicity of ethylene glycol, glycolic acid, glyoxylic acid and glycine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 24(1973)530-538.
64. RIPPERE, R.E., LA MER, V.K. Volatile borates of polyhydric alcohols and the activation of boric acid. *J. Phys. Chem.* 47(1943)204-234.
65. ROBERTS, J.A., FINLAYSON, B. Oxalate nephrocalcinosis from ethylene glycol in monkeys. *Colloq. Renal Lithiasis, Proc. Int. Colloq. Publ.: Univ. Presses Florida, Gainesville, Fla.*(1975)157-167.
66. ROSEN LUND, B. Etylenglykol-forgiftning. *Norske Laegefor.* 72(1952)805-810.
67. ROSS, I.P. Ethylene glycol poisoning with meningoencephalitis and anuria. *Brit. Med. J.* 1(1956)1340-1342.
68. ROWE, V.K. Glycols; I: Industrial Hygiene and Toxicology. Ed. F.A. Patty. Interscience Publ. New York, London, Sidney (1966)1497-1502.
69. RUFFO, A., ADINOLFI, A., BUDILLON, G., CAPOBIANCO, G. Control of the citric acid cycle by glyoxylate. II. Mechanism of the inhibition of respiration in liver and kidney particles. *Biochem. J.* 85(1962)593-600.
70. RUFFO, A., ROMANO, M., ADINOLFI, A. Inhibition of aconitase by glyoxylate plus oxaloacetate. *Biochem. J.* 72(1958)613-618.
71. RUFFO, A., TESTA, E., ADINOLFI, A., PELIZZA, G. Control of the citric acid cycle by glyoxylate. I. A new inhibitor of aconitase formed by the condensation of glyoxylate with oxaloacetate. *Biochem. J.* 85(1962)588-593.
72. RUFFO, A., TESTA, E., ADINOLFI, A., PELIZZA, G., MORATTI, R. Control of the citric acid cycle by glyoxylate. Mechanism of the inhibition by oxalomalate and α -hydroxy- α -oxoalutarate. *Biochem. J.* 103(1967)19-23.
73. RUSSEL, J.C., McCHESNEY, E.W., GOLBERG, L. Reappraisal of the toxicology of ethylene glycol. I. Determination of ethylene glycol in biological material by a chemical method. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 7(1969)107-113.
74. SANYER, J.L., OEHME, F.W., MCGAVIN, M.D. Systematic treatment of ethylene glycol toxicosis in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 34(1973)527-534.
75. SAXHOLM, R. Etylenglykol-forgiftning etter drikk av frysevaeske. *Nord. Med.* 33(1947)777-779.
76. SCHREINER, G.E., MAHER, J.F., MARC-AURELE, J., KNOWLAN, D., ALVO, M. Ethylene glycol. Two indications for hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artificial Intern. Org.* 5(1959)81-89.
77. SIEW, S., MATTA, R.K., JOHNSON, M. Investigation of "crystallization" in ethylene glycol toxicity. *Scanning Electron Microscopy 8 Pt II*(1975)555-562.
78. SMITH, D.E. Morphologic lesions due to acute and subacute poisoning with antifreeze (ethylene glycol). *Arch. Pathol.* 51(1951)423-433.
79. SMITH, L.H. Jr, HOCKADAY, T.D.R., EFRON, M.L., CLAYTON, J.E. The metabolic defect of primary hyperoxaluria. *Trans. Ass. Am. Physns.* 77(1964)317-325.
80. SMITH, H.T., MESSNER, R.P., SHAPIRO, F.L. Anuria secondary to ethylene glycol intoxication. *Minn. Med.* 52(1969)1049-1053.
81. STEE VAN, E.W., HARRIS, A.M., HORTON, M.L., BACK, K.C. The treatment of ethylene glycol toxicosis with pyrazole. *J. Pharm. Exp. Ther.* 192:2(1975)251-259.
82. SYKOWSKI, P. Ethylene glycol toxicity. *J. Ophthalmol.* 34(1951)1599-1600.

83. THOMPSON, J.S., RICHARDSON, K.E. Isolation and characterization of a glutamate-glycine transaminase from human liver. *Arch. Biochem. Biophys.* 117(1966)599-603.
84. TROISI, F.M. Chronic intoxication by ethylene glycol vapour. *Brit. J. Ind. Med.* 7(1950)65-69.
85. UNDERWOOD, F., BENNETT, W.M. Ethylene glycol intoxication. *J.A.M.A.* 226:12(1973)1453-1454.
86. WACKER, W.E.C., HAYNES, H., DRUYAN, P., FISHER, W., COLEMAN, J.E. Treatment of ethylene glycol poisoning with ethyl alcohol. *J.A.M.A.* 194(1965)1231-1233.
87. WALTON, E.W. An epidemic of antifreeze poisoning. *Med. Sci. Law.* 18:4(1978)231-237.
88. WEDEMEYER, F.W. Vergiftungen mit Glycerinersatz (Äthylenglykol) nach rektaler Applikation bei 2 ½-jährigem Kinde. *Samml. Vergiftungsf.* 14(1952-54)56-60.
89. WIDMAN, C. A few cases of ethylene glycol intoxication. *Acta Med. Scand.* 126:4-5(1946)295-306.
90. WILEY, F.H., HEUPER, W.C., VON OETTINGEN, W.F. The toxicity and potential dangers of ethylene glycol. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 18(1936)123-126.
91. WILEY, F.H., HEUPER, W.C., BERGEN, D.S., BLOOD, F.R. The formation of oxalic acid from ethylene glycol and related solvents. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 20:4(1938)269-277.
92. WILLS, J.H., COULSTON, F., HARRIS, E.S., McCHESNEY, E.W., RUSSEL, J.C., SERRONE, D.M. Inhalation of aerosolized ethylene glycol by man. *Clin. Toxicol.* 7:5(1974)463-476.
93. VOLKMANN, E. Über die Verwendung von Glycolen als Glycerin-Ersatzmittel in Schüttelmixturen. *Hippokr.* 21(1950)549-550.
94. VOLKMANN, E. The use of glycols as a glycerol substitute in medications which are to be shaken before use. *Chem. Zentr.* I(1951)495 (citerad i CA 47(1953)9567 c).
95. ZIMINA, L.N., BUDARINA, I.S., NAZARENKO, A.F. Morphologic changes in the liver and kidney. *Arkh. Patol. (Moskva)* 39:2(1977)51-58.

APPENDIX 1

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	10		1973	A	5
	260	100	1973	G	
Belgien	10		1974	A	5
	260	100	1974	G	
Danmark	260	100	1979		2
DDR	100		1978		4
	200		1978	T	
Finland	260	100	1972	G	7
Nederländerna	10		1973	A	5
	260	100	1973	G	
Norge	260	100	1980		1
Polen	2			A,H	5
Schweiz	10		1976	A	5
	260	100	1976	G	
Sverige	260	100	1978		3
USA (ACGIH) ¹⁾	125	50	1980	G	6

A = aerosol

G = gas

H = hudirriterande

T = takvärde

1) Föreslaget värde som skall gälla under en försöksperiod av åtminstone två år.

REFERENSER TILL APPENDIX 1

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfaere. Veiledning til arbejdsmiljø/loven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1980).
2. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænseværdier. Bilag til publikation nr 62: Hygiejniske grænseværdier. Arbejdstilsynet, København (1979).
3. Arbetarskyddsstyrelsen: Hygieniska gränsvärden. Anvisningar nr 100. Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm (1978).
4. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Wert) der DDR. Arbeitsmedizin - Information 5:3 (1978) Annex 7-18.
5. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No 37, International Labour Office, Geneva (1977).
6. Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1979. American Conference of Governmental Industrial Hygienists Cincinnati (1980).
7. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuusudet. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsinki (1977).

APPENDIX II

PROVTAGNING OCH ANALYS AV FÖREKOMST I LUFT, BLOD OCH URIN

Uppgifter om provtagning i luft förekommer sparsamt i litteraturen. Etylenglykol har tagits med impinger med destillerat vatten (3, 6, 7). En metod för analys av etylenoxid i luft (10) bygger på provtagning med impinger fylld med glaspärlor och utspädd svavelsyra, i vilken etylenoxid omvandlas till etylenglykol.

Bestämning av etylenglykol utförs mestadels i vattenlösning. Tidiga försök att gaskromatografiskt analysera sådana system stötte på svårigheter. Det visade sig att den starkt polära glykolen delvis adsorberades på kolonnfyllningen: en efterföljande injektion av rent vatten uppvisade glykoltoppar (11). Flera specialkolonner för undvikande av detta fenomen finns beskrivna (1, 4, 10, 11). Ett sätt att komma runt ovanstående svårigheter är att framställa mindre polära och flyktigare derivat. Det bästa sättet torde vara förestring till diacetat (14). Andra derivat (t ex trimetylsilyl-) fordrar i allmänhet vattenfritt medium, vilket kan vara svårt att anordna utan förluster.

Bestämning av glykol i vattenlösning kan också utföras kolorimetriskt. Sådana metoder bygger vanligen på en oxidation av alkoholgrupperna till aldehyd, som sedan bringas att reagera med något ämne till en färgad förening. Med perjodat leder oxidation av ändställda OH-grupper till avspjälkning av formaldehyd (Malaprades reaktion). Se t ex Evans och Dennis (2) för en översikt.

Den gaskromatografiska metodens känslighet kan uppskattas till ca 1 mg etylenglykol per l absorptionslösning (1, 11). Kolorimetriska metoder har en liknande känslighetsgräns, 0,5 mg/l enligt Evans och Dennis (2).

Gaskromatografiska metoder för bestämning av etylenglykol i serum (8) och i blod, urin och organ delar (13) finns publicerade. I båda fallen har etylenglykol bestämts som dibensoat.

Flera författare har publicerat kolorimetriska metoder för biologiskt material, där kromotropsyra använts för bestämning av frigjord mängd formaldehyd efter perjodatoxidation (5, 9).

Analys av glykol i biologiskt material fordrar en uppärbetning av proverna med avseende på störande substanser. Uppgifterna om metodernas känslighet varierar mellan 10 och 200 mg/l.

REFERENSER TILL APPENDIX II

1. DI CORCIA, A., SAMPERI, R. Gas chromatographic determination of glycols at the parts-per-million level in water by graphitized carbon black. *Anal. Chem.* 51(6)(1979)776-8.
2. EVANS, W.E., DENNIS, A. Spectrophotometric determination of low levels of mono-, di- and triethylene glycols in surface waters. *Analyst* 98(1973)782-91.
3. HOVORKA, A. Polarographic determination of ethylene glycol in the atmosphere. *Chem. Prum.* 22(12)(1972)628-30. Originallet på tjeckiska. Via CA 78(1973)75525.
4. KASHTOCK, M.E. Use of specific retention volumes in the evaluation of various types of columns for use in the trace determination of ethylene glycol by gas chromatography. *J. Chromatogr.* 176(1979)25-35.
5. KOTLYAROVA, E.L. Determination of ethylene glycol in urine. *Sud-Med Ekspert* 19(1976)27-9. Originallet på ryska. Via CA 86(1977)134352.
6. LEPSI, P. A simple chemical method for determination of ethylene glycol in the atmosphere. *Prac. Lek.* 25(8)(1973)330-2. Originallet på ryska. Via CA 85(1976)129633.
7. PEREGUD, E.A., GERNET, E.V. Chemical analysis of the air of industrial enterprises, 3:e uppl. Leningrad 1973. Originallet på ryska. Engelsk översättning genom EPA, USA, sid 362.
8. PETERSON, R.L., RODGERSON, D.O. Gas chromatographic determination of ethylene glycol in serum. *Clin. Chem.* 20(7)(1974)820-4.
9. RAJAGOPAL, G., RAMAKRISHNAN, S. A new method for estimation of ethylene glycol in biological material. *Anal. Biochem.* 65(1975)132-6.
10. ROMANO, S.J., RENNER, J.A. Analysis of ethylene oxide - worker exposure. *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.* 40(8)(1979)742-5.
11. SPITZ, H.D., WEINBERGER, J. Determination of ethylene oxide, ethylene chlorohydrine, and ethylene glycol by gas chromatography. *J. Pharm. Sci.* 60(2)(1971)271-4.

12. SPITZ, H.D. Ghosting of ethylene glycol in GC. *J. Pharm. Sci.* 61(8)(1972)1339-40.
13. VYUCUDILIK, W. Kurzmitteilung zum Nachweis von Äthylenglykol in biologischem Material. *Beitr. Gerichtl. Med.* 36(1978)71-4.
14. WACHOWIAK, R., CONNORS, K.A. N-methylimidazole-catalyzed acetylation of hydroxy compounds prior to gas chromatographic separation and determination. *Anal. Chem.* 51(1)(1979)27-30.
19. Ulf Ulvvarson, Ulf Hallne, Björn Bergström och Bengt-Olov Hallberg: Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 7. Svetsning i verkstäder med metallbågsvetsning och gasbågsvetsning i omålat eller grundmålat stål. Kartläggning av luftföroreningar.
20. Rolf Alexandersson o Karin Bergman: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. 1. Undersökning över expositionsförhållandena i hårdmetallindustrin.
21. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 1. Formaldehyd.
22. Jörgen Engström: Organic Solvents in Human Adipose Tissue.
- 1979: 1. Hans E Persson, Bengt Knave, J Michael Goldberg, Bo Johansson och Ivar Holmqvist: Långvarig exposition för bly. III. En neurologisk och neurofysiologisk undersökning av personal vid Rönnskärswerken, Bolliden AB.
2. Rolf Alexandersson: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. II. Reaktionen i andningsorganen vid olika grad av exposition i hårdmetallindustri.
3. Maria Steby och Mats Levin: Billackerares exposition för organiska lösningsmedel, damm och metaller. En studie med avseende på tidigare arbetsmiljöförhållanden.
4. Bo Holmberg, Stig Elofsson, Lars Holmlund, Rein Maasing, Gustavo Molina o Peter Westerholm: Dödlighet och cancersjuklighet hos arbetare i svensk PVC-bearbetande industri.
5. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 2. Toluol.
6. Åke Swensson: Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten av slipdamm från kolfiberarmerad plast.
7. Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. III. Ventilationsförmåga, distribution av inandningsgas och luftvägsavstängning under pågående arbete och efter expositionsuppehåll.
8. Rolf Alexandersson och Vitauts Lidums: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. IV. Koboltkoncentrationen i blod och urin som expositionsindikator.
9. Per Gustavsson, Vitauts Lidums och Åke Swensson: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. V. Upptag, distribution och elimination efter intratracheal engångstillförelse av koboltsuspension på råtta.
10. Rolf Alexandersson: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VI. Exposition, upptag och lungpåverkan av kobolt i hårdmetallindustri.
11. Åke Swensson: Experimentella undersökningar över fibrogenetiska effekten av aluminiumsilikatfibrer.
12. Åsa Kilbom: Fysisk arbetsförmåga hos brandmän med speciell hänsyn till kraven vid rökdykning.
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 3. Trikloretylen.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 4. Styren
15. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 5. Metylenklorid
16. Birgitta Anshelm-Olson, Francesco Gamberale, Bertil Grönqvist och Karin Andersson: Lösningensmedels effekt på reaktionsförmåga hos järnverksarbetare.
17. Birgitta Kolmodin-Hedman, Kurt Erne, Marianne Häkansson och Anita Engqvist: Kontroll av yrkesmässig exponering för fenoxisyror (2,4-D och 2,4,5-T)
18. Anders Kjellberg, Ewa Wigaeus, Jörgen Engström, Irma Åstrand och Elisabeth Ljungquist: Långtidseffekter av styrenexposition vid en plastbåtsindustri.
19. Martin Friberg: Ergonomisk jämförelse av två biblioteksvagnar.
20. Ingvar Holmér, Sture Elnäs, Björn Sköldström och Gustaf Kihlström: Fysiologisk belastning vid dykning i varmt vatten.
21. Ingvar Lundberg, Bengt Sjögren, Ulf Hallne, Lars Hedström och Margareta Holgersson: Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 8. Arbetsmiljöfaktorer och kadmiumupptag vid hårdlödning med silverlod.
22. Åke Swensson: Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten av amorf kiseloxid, biprodukt vid framställning av aluminiumfluorid.