

- 1981: 1. **Ingvar Lundberg:**
Serumenzymnivåer hos plastbåtsarbetare exponerade för styren.
2. **Ingvar Lundberg:**
Medicinsk undersökning av färgindustriarbetare långvarigt exponerade för en blandning av organiska lösningsmedel.
3. **Maths Berlin och Anders Tunek:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Benzen.
4. **P C Elmes and J C Wagner:**
Criteria document for swedish occupational standards: Man Made Mineral Fibres.
5. **Alf Askergren:**
Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.
6. **Lars Ehrenberg, Tore Hällström och Siv Osterman-Golkar:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Etylenoxid.
7. **Ann-Sofie Ljungberg och Francesco Gamberale:**
Lyft i sidled — fysiologiska och psykologiska reaktioner.
8. **Eva Lydahl, Bo Philipson, Mats Levin, Anders Glansholm, Bengt Knave och Björn Tengroth:**
Infraröd strålning och grå starr.
9. **Bengt Sjögren:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning.
13. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning.
10. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
19. Epiklorhydrin.
11. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
20. Benzen.
12. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
21. Metylkloroform (1,1,1-trikloretan).
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
22. Zink.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxi-ättiksyra).
15. **Axel Ahlmark och Lars Gerhardsson:**
Silikosen i Sverige sedan 1930.
16. **Francesco Gamberale, Jan-Erik Hansson, Bengt Jonsson, Åsa Kilbom och Ann-Sofie Ljungberg:**
Människans tolerans för lyft- och bärarbete.
17. **William J. Nicholson:**
Criteria document for swedish occupational standards: Asbestos and Inorganic Fibers.
18. **Christer Edling:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Lustgas.
19. Underlag för hygieniska gränsvärden.
20. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
21. Scientific basis for swedish occupational standards.
22. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
24. Oorganisk arsenik (utom arsenikväte).
23. **Bengt Sjögren, Marianne Håkansson, Ester Randma och Åke Swensson:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning.
18. Akuta effekter vid svetsning med MAG i omålat och målat stål, och med belagda elektroder i omålat stål.
24. **Mats Hagberg:**
On evaluation of local muscular load and fatigue by electromyography.
25. **Ulf Ulfvarson, Björn Bergström, Bengt-Olov Hallberg och Ulf Hallne:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning.
17. Luftföroreningar vid gasskärning i grundmålad grovplåt.
26. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
25. Mineralull
27. **Bengt Sjögren, Göran Hedenstierna och Ester Randma:**
Undersökning av lungfunktion och halter av alfa-antitrypsin och IgE hos personer exponerade för pankreaszymer.
28. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
26. Nickel
29. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
27. Kadmium.
- 1982: 1. **Ingvar Holmér och Jan Sundell:**
Arbete i kallt klimat.
2. **Francesco Gamberale, Mikael Goldstein, Anders Kjellberg, Ludwig Liszka och Per Löfstedt:**
Upplevd styrka och störningsgrad hos buller med lågfrekventa komponenter.
3. **Anders Carlsson:**
Uptake, distribution and elimination of methylene chloride and toluene.
4. **Carl-Gustaf Elinder:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Aluminium.
5. **Ulf Ulfvarson och Svante Wold:**
Gruppering med datorprogrammet Clustan av luftföroreningskoncentrationsdata från svetsning.
6. **S. Lundberg:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 28. Dioxan.
7. **Christer Hogstedt:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
29. Etylenoxid
8. Underlag för hygieniska gränsvärden. 2.
9. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. II.

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

38.

DIMETYLFORMAMID

Stina Lundberg

Solna, augusti 1982

ISBN 91-7464-147-6
ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
Redaktionskommitté: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson,
Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson och Jan E Wahlberg.

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet København
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Thorkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet København
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen för arbetet är 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 yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

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

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Endast 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/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av apotekare Stina Lundberg, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 1982.03.31 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	7
TOXIKOLOGI	9
1. METABOLISK MODELL	9
1.1. Upptag	9
1.1.1. Andningsorganen	9
1.1.2. Mag-tarmkanal	9
1.1.3. Hud och slemhinnor	9
1.2. Distribution	10
1.3. Biotransformation	10
1.4. Eliminering	11
1.4.1. Andningsorganen	11
1.4.2. Njurar	11
1.4.3. Mag-tarmkanalen	11
1.4.4. Andra utsöndringsvägar	11
1.5. Biologiska halveringstider	11
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	11
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	12
3. ORGANEFFEKTER	12
3.1. Hud och slemhinnor	12
3.2. Andningsorgan	13
3.3. Mag-tarmkanalen	13
3.4. Lever	13
3.5. Njurar	14
3.6. Blod och blodbildande organ	14
3.7. Centrala nervsystemet	14
3.8. Perifera nervsystemet	14
3.9. Reproduktionsorgan	14
3.10. Foster	14
3.11. Övriga effekter	15
4. ALLERGI	16

5. GENOTOXISKA EFFEKTER	16
5.1. Mutationer i modellsystem	16
5.2. Kromosomskador	16
6. CANCEROGENA EFFEKTER	16
7. EXPONERINGS- OCH EFFEKTINDIKATORER	16
7.1. Bestämning av lufthalter	16
7.2. Biologiska indikatorer	16
8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	18
8.1. Effekter av höggradig kortvarig exponering	18
8.2. Effekter av låggradig exponering	19
9. FORSKNINGSBEHOV	19
10. DISKUSSION OCH VÄRDERING	20
11. SAMMANFATTNING	20
12. SUMMARY	21
13. LITTERATURREFERENSER	23
Appendix I. Lista över rekommenderade högsta halter i luft	29
Appendix II. Provtagning och analysmetoder	32

BAKGRUND

Då dimetylformamid (DMF) är kemiskt och termiskt beständig och lätt att återvinna ur produktionsprocessen har den fått mycket stor industriell användning. Den används vid syntetfiberframställning, vid rening av gas (från acetylen), i färgindustrin, för raffinering och avsvavling av petroleumprodukter, för organiska synteser m m.

FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Fysikalisk-kemiska data (30, 40):

Kemiskt namn	N,N-Dimetylformamid
CAS-nummer	68-12-2
Synonym	DMF
Molekylformel	C_3H_7ON
Strukturformel	$\begin{array}{c} O \\ \\ H-C-N \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad CH_3 \quad CH_3 \end{array}$
Allmänna egenskaper	Färglös, lättflytande vätska med fiskliknande, i hög koncentration stickande lukt.
Molekylvikt	73,1
Kokpunkt	153°C vid 101,3 kPa
Smältpunkt	-61°C
Ångtryck (25°C)	0,49 kPa
Ångans mättnadskoncentration (i luft vid 25°C)	14 400 mg/m ³ (4800 ppm)
Vätskans densitet (25/4°C)	0,9445
Ångans densitet	2,51 (luft=1)
Omräkningsfaktorer vid 25°C och 101,3 kPa	1 ppm = 3 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,335 ppm

Anmärkning. DMF är obegränsat blandbar med vatten och de flesta organiska lösningsmedel. Den löser många oorganiska salter och syror, t ex HCl, samt acetylen och andra gaser. DMF lämpar sig särskilt som lösningsmedel för målarfärger, pigment, polyakrylnitril, PVC, polyamider, polyuretaner, epoxyhartser, naturhartser och cellulosaderivat.

DMF är ett polärt lösningsmedel med hög dielektricitetskonstant (36,7 vid 25°C). Den är starkt hygroskopisk och bildar vätebindningar med vatten. I vattenlösning förblir DMF oförändrad till kokpunkten och kan destilleras utan att förändras. Vid temperaturer över 350° kan den sönderfalla i dimetylamin och kolmonoxid. I sura och alkaliska lösningar kan DMF redan vid lägre temperatur nedbrytas till dimetylamin och myrsyra. DMF är känslig för UV-bestrålning och kan då hydrolyseras till dimetylamin och formaldehyd.

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

DMF i vätskeform upptas mycket lätt genom intakt hud och mag-tarmkanal. Ängor av DMF upptas effektivt genom lungorna men också genom huden vilket bör beaktas i arbetsmiljösammanhang.

1.1.1. Andningsorganen

På en konstläderfabrik där DMF-koncentrationen i luften varierade mellan 1,1 och 24,2 mg/m³ (0,37 - 8,1 ppm), beräknades lüngretentionen till 72% (64 - 83%) (6).

1.1.2. Mag-tarmkanal

DMF resorberas effektivt från mag-tarmkanalen enligt en rad djurförsök där DMF tillförts peroralt (5, 25, 30, 33, 38, 39).

1.1.3. Hud och slemhinnor

Snabb absorption av DMF genom huden vid kontakt med vätska kan ge akuta symptom. I en industrimiljö där man normalt använde handskar vid allt arbete med DMF bestämdes metabolitutsöndringen i urinen. Vid ett tillfälle när handskar inte användes uppmättes 3 ggr högre metabolitutsöndring samtidigt som några arbetare fick akuta magsymptom (31).

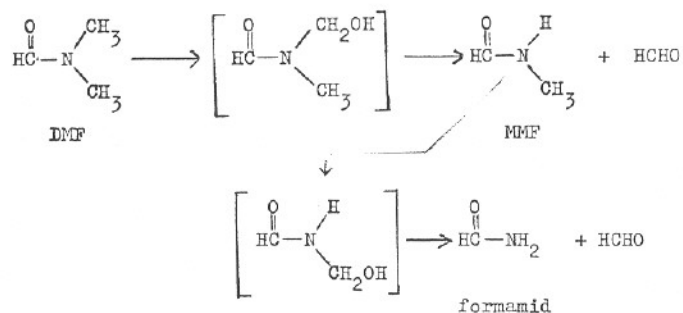
I en undersökning exponerades 4 frivilliga för lufthalten 30 mg DMF/m³ 3 timmar med och 3 timmar utan ansiktsmask. Klädseln bestod av shorts, sockor och skor för att ge maximal hudabsorption. Med hjälp av skillnaderna i metabolitutsöndring med och utan mask beräknades att perkutan absorption av DMF-ånga kunde bidra med 1/4 till 1/3 av totala absorptionen (42).

1.2. Distribution

DMF och dess metaboliter är polära och vattenlösliga. De passerar lätt lipidmembran och torde distribueras likformigt över hela kroppsvätskan. De passerar placentabarriären. Foster har angivits snabbt få lika hög koncentration av DMF som koncentrationen i moderdjurets blod (55).

1.3. Biotransformation

Monometylformamid (MMF) och formamid har identifierats som metaboliter vid djurförsök (4, 22) och vid exponering av frivilliga försökspersoner (23). DMF antas demetyleras i 2 successiva steg enligt:



Bildning av formaldehyd har påvisats i *in vitro*-försök med leverhomogenat. Beräknat per gram lever bildades under 2 tim 0,17 µmol formaldehyd av 25 µmol DMF medan dubbla mängden, 0,34 µmol formaldehyd, bildades av 25 µmol MMF. Demetyleringen av DMF inducerades av fenobarbital, troligen via ett cytokrom P-450-beroende N-demetylas (4).

Endast en mindre del av tillförd dos utsöndras som DMF, MMF och formamid (se punkt 1.4.). Det kan antas att huvuddelen ingår i den naturliga cellmetabolismen.

1.4. Eliminering

1.4.1. Andningsorganen

DMF har hög affinitet till vatten (bildar vätebindningar) och tycks efter upptag i blodet inte utsöndras via utandningsluften i någon nämnvärd grad (39). Detsamma torde gälla metaboliterna MMF och formamid.

1.4.2. Njurar

Endast en mindre del av absorberat DMF utsöndras via njurarna, vid låg dos huvudsakligen som MMF. Vid högre dos utsöndras också oförändrad DMF samt formamid (15, 22, 23, 31).

1.4.3. Mag-tarmkanalen

I en djurstudie har påvisats DMF-utsöndring i magsäcken (ligerad pylorus) efter intravenös tillförsel (39). Inget är känt om biliära exkretionen eller om eliminering från kroppen via feces.

1.4.4. Andra utsöndringsvägar

Inga uppgifter finns.

1.5. Biologiska halveringstider

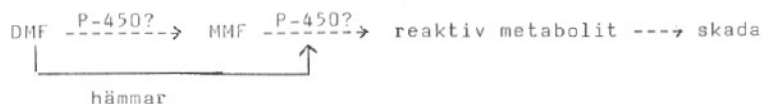
Inga användbara data finns.

1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Alkoholkonsumtion hämmar metabolismen (15, 21) och medför tydlig fördröjning av MMF-utsöndringen (66).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

De toxikologiska mekanismerna är okända. DMF:s hepatotoxiska effekt fördröjs vid en hög jämfört med en lägre exponering. Likaså fördröjs MMF:s hepatotoxiska effekt när DMF tillförs samtidigt (36). Detta tyder på att hepatotoxiciteten medieras av en nedbrytningsprodukt av MMF, att DMF och MMF konkurrerar om samma N-demetylerande enzym och att MMF-nedbrytningen inte påbörjas förrän DMF-koncentrationen blivit tillräckligt låg, enligt:



Akkumulation av acetaldehyd i blodet har påvisats hos råttor som tillfördes etanol 18 tim efter en relativt låg dos DMF. En 10 ggr högre dos DMF medförde istället etanolackumulation i blodet under samma förhållanden (21). Tidsfördröjningen tydde på att en metabolit hämmade alkoholoxidationen. Akkumulation av acetaldehyd vid MMF-exponering kunde påvisas när etanol tillfördes redan efter 3 tim (21).

Minskad succinatdehydrogenasaktivitet i hjärnan och minskad cerebral glutationkoncentration har påvisats vid DMF-tillförsel till råttor (51).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud och slemhinnor

Hudirritation och huderytem har rapporterats efter exponering för DMF i vätskeform (9, 48, 61). Långvarig inverkan har angivits ge ödem och "tvätterskehud" (50, 61).

DMF i 25%-ig vattenlösning hade inga effekter vid applikation i kaninöga, 50%-ig lösning var lätt irriterande och 75-100% DMF gav svårare irritation (39). En droppe DMF på kaninöga, följt av bortsköljning med vatten efter 2 minuter, gav endast ödem i hornhinneepitelet som gick tillbaka inom 1-2 dagar (20).

DMF ökar perkutana absorptionen av en rad andra ämnen (2, 44, 45).

3.2. Andningsorgan

Inga förändringar har rapporterats.

3.3. Mag-tarmkanalen

Gastritliknande symptom med smärtor i epigastriet som kan bli intensiva, illamående och aptitförlust har angetts i praktiskt taget alla fallbeskrivningar i den tillgängliga litteraturen (9, 14, 17, 34, 35, 38, 40, 48, 49, 50, 61, 62, 64).

Exponeringsnivåerna har varit otillräckligt utredda men har i allmänhet varit höga. Samtidigt med magsmärtorna har ibland också leverpåverkan förelegat.

3.4. Lever

I djurförsök har DMF helt klart givit leverförfettning och centrilobulär levercellnekros som också angivits som den viktigaste toxikologiska effekten (19, 30, 39, 41, 52, 59, 63).

Lever-skadorna har i vart fall i lätta och medelsvåra fall varit reversibla. I fallbeskrivningar och kliniska rapporter från industrimiljön förekommer ett antal fall där det görs sannolikt att mer eller mindre allvarlig leverskada uppkommit vid subakut exponering (26, 34, 40, 50, 64). Lever-skadan har kliniskt läkts utan restsymptom. I vilken mån

beskrivna symptom som magsmärtor, illamående och aptitlöshet kan bero på leverskadan är oklart.

3.5. Njurar

Uppgifter förekommer om "cloudy swelling" i proximala tubuli efter tillförsel av höga doser i djurförsök, men dos-responssambandet är otydligt (12, 19, 38, 39).

3.6. Blod och blodbildande organ

Vid subkutan daglig tillförsel till kanin av 1/10 av LD₅₀-dosen i 45 dagar konstaterades minskat Hb-värde samt minskat erytrocyt- och leukocytantal men inga benmärgsskador (56, 57).

3.7. Centrala nervsystemet

Luktgränsen anges till 300 mg/m³ = 100 ppm (32).

Anestesi har beskrivits vid letala/nära letala exponeringar i djurförsök (39, 47).

3.8. Perifera nervsystemet

Uppgifter saknas.

3.9. Reproduktionsorgan

Inga uppgifter har påträffats.

3.10. Foster

Embryotoxicitet och teratogenicitet efter kutan applikation av några lösningsmedel av amidtyp och av typ substituerade ureater har undersökts på dräktiga råttor och kaniner (58). Markerad embryotoxisk och måttlig teratogen effekt påvisades för MMF (daqsdos 0,2 - 2,4 g/kg på rått-hud; maximal teratogen effekt dag 12 + 13). Någon embryomortalitet och ingen teratogenicitet, men övergående patologisk förändring (subkutan blödning) med maximal effekt

vid exponering dräktighetsdag 12 + 13 påvisades för DMF (daqsdos 0,6 - 2,4 g/kg på rått-hud).

Andra undersökare (53, 54) har angivit embryotoxisk och teratogen effekt efter 0,6 och 1,08 g DMF/kg/dag i.v. till mus, men de har medtagit försenad förbening som teratogen effekt och inte som utvecklingshämning. Dosen 2,1 g/kg/dag i.v. gav ökade postimplantationsförluster (applikationsdag 3-11). KIMMERLE & MACHEMER (24) fann ingen påverkan på fosterutvecklingen vid exponering av dräktiga rått-honor dag 6-15 för luftkoncentrationen 54 mg/m³ (18 ppm) och minskad fostervikt men ingen teratogen effekt vid 516 mg/m³ (172 ppm), i båda fallen 6 tim/dag.

SCHOTTEK (55) anger också embryotoxisk men ej teratogen effekt av DMF. Samma bedömning görs också i några äldre undersökningar (18, 28, 46, 60) där DMF inte anses vara mer toxisk för fostren än för moderdjuret. Enligt en nyare undersökning (43) tycks dock kanin vara känsligare än andra djurslag för teratogena effekter av DMF.

3.11. Övriga effekter

Alkoholintolerans av typ antabuseffekt är ett av de oftast beskrivna symptomen efter DMF-exponering (10, 15, 34, 37, 50, 61). Ansiktsflush, ev. också yrsel, illamående och tryckkänsla över bröstet, kan uppkomma vid öl-/spritkonsumtion inom 24 timmar (någon gång ända upp till 4 dygn) efter senaste arbetspass.

Akkumulation av acetaldehyd i blodet har påvisats hos försöksdjur (21) som fick etanol 18 tim efter en DMF-exponering. Försöksdjur och frivilliga försökspersoner (15) samt yrkesmässigt exponerade (66) fick dessutom kraftigt fördröjd MMF-utsöndring i urinen på grund av fördröjd DMF-metabolism efter kombinerad DMF- och etanol-exponering.

4. ALLERGI

Uppgifter saknas.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

DMF har givit negativa resultat i olika testsystem för mutagenicitet (16).

5.2. Kromosomskador

DMF har givit negativa resultat i in vivo- och in vitro-testsystem för kromosomaberrationer (16).

6. CANCEROGENA EFFEKTER

I en studie, som egentligen avsåg cancerogena egenskaper hos aflatoxiner, studerades effekten av i.p. injektion av DMF på råttor. Dosen 1,0 ml gavs en gång per vecka i 10 veckor till ett mycket litet material, 18 hannar och 19 honor, som följdes totalt 103 veckor. Vid jämförelse med obehandlade kontroller fann man en numeriskt klar övervikt av såväl benigna som maligna tumörer (27). Resultaten har initierat en stor undersökning som påbörjades 1981.

7. EXPONERINGS- OCH EFFEKTINDIKATORER

7.1. Bestämning av lufthalter

Det finns adekvata metoder för uppsamling av luftprov och bestämning av DMF-innehållet. Metod för mätning av lufthalter omkring gränsvärdet 30 mg/m³ finns utarbetad, se Appendix II.

7.2. Biologiska indikatorer

Bestämning av DMF och MMF i blod vid arbetsskiftets slut synes vara det bästa sättet att indikera upptag av DMF. Gaskromatografiska metoder för bestämning av DMF, MMF och formamid i blod och urin (känslighet i storleksordningen 1 µg/ml) finns beskrivna i litteraturen (3, 8, 22, 31).

Försök har gjorts att relatera lufthalter till MMF-utsöndringen i urinen, men resultaten har varit i hög grad varierande, troligen bl a beroende på olika grad av hudresorption. En sammanställning av tillgängliga data från olika undersökningar visar dock relativt god korrelation mellan total daglig DMF-exponering och dygnsutsöndring av MMF i urinen, se Tabell I.

Tabell I. Dygnsutsöndring av MMF i urinen i relation till total daglig DMF-exponering.

Antal pers.	Lufthalt ₃ DMF, mg/m ³ medelvärde	Exponeringstid tim/dag	DMF, 3dagsdos mg/m ³ xtim, medelvärde	MMF i urinen, mg/24 tim, medelvärde	Ref.
4	6	7	42	3	8
9	20	7	140	8	8
9	26	6	156	3	29
6	32	6	192	4	42
9	35	7	245	13	8
9	44	7	308	24	8
4	78 ¹⁾	4	312	24	23
5	64	7	448	30	8
4	132	7	924	55	8
4	261 ¹⁾	4	1044	97	23
2	192	7	1344	102	8

¹⁾ Engångsexponering av frivilliga försökspersoner; i överliga fall resultat av arbetsplatsundersökningar under 5 på varandra följande dagar.

YONEMOTO & SUZUKI (66) har funnit en betydligt högre MMF-utsöndring (extrapolerat värde 15 mg MMF/24 tim vid en total daglig DMF-exponering av 90 mg/m³xtim) vid undersökning av en arbetsplats där skydd mot hudresorption inte användes. Dessa undersökare fann också att fördröjd MMF-utsöndring var korrelerad med alkoholkonsumtion (66). LAUWERYS et al (31) anser att MMF-halten i ett urinprov efter arbetspassets slut är tillräckligt väl korrelerad

med exponeringens storlek (på gruppbas men inte på individbas) och fann vid undersökning av en arbetsplats där handskar normalt användes att < 30 mg MMF/g kreatinin troligen motsvarar en total DMF-exponering av < 60 mg/m³ x tim.

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Effekter av höggradig kortvarig exponering

Dimetylformamid har låg till måttlig toxicitet vid oral/parenteral engångstillförsel i djurförsök (1, 5, 13, 25, 30, 39, 47, 65). Utspädning före DMF-tillförseln har minskat akuttoxiciteten avsevärt (7, 13). Yngre djur är känsligare än äldre (25, 59) och hannar tycks vara känsligare än honor (52). Dödsfall som inträffat direkt i samband med exponeringen har berott på narkoseffekter. Senare dödsfall kan ha varit fördröjda upp till nära en månad och har haft oklar orsak. Den mest framträdande effekten i djurförsök har varit centrilobulär levercellnekros men nekroserna har inskränkt sig till enstaka celler och leverskadan har i allmänhet regenererats snabbt.

Inhalationsexponering för DMF-mättad luft (ca 5000 ppm) överlevdes i 4 tim men inte i 6 tim i djurförsök. Hos 3 veckor gamla honråttor som exponerades för lufthalten 600 mg/m³ (200 ppm) 1 timme resp. 8 tim/dag iaktogs efter första veckan leverskada som var mest markerad i gruppen med längsta exponeringstiden. Därefter sågs samtidigt med degeneration en livlig regeneration i båda grupperna och efter 4 veckors exponering var skillnaden mellan grupperna obetydlig (59).

Hos människa finns ett fåtal fall av accidentell förgiftning beskrivna. Hög exponering har förekommit i konstläderindustrier och vid produktion av akrylfibrer. Inhalations- och hudexponering vid höga lufthalter har för-

orsakat gastrointestinal irritation och leverskada. Rapporterna om dessa skador tyder på att de är övergående. Irritation av ögon, andningsorgan och hud har varit övergående och det finns inget som tyder på att DMF kan ge allergisk dermatit.

8.2. Effekter av låggradig exponering

LAUWERYNS et al (31) anger att exponering för DMF-ånga under 5 år vid en nivå som vanligen legat under 30 mg/m³ (10 ppm) inte tyckts innebära någon risk för levercellskada. Vid högre koncentrationer har några fall av alkoholintolerans utan leverpåverkan inträffat, t.ex vid arbete med rengöring av maskiner. Inverkan på alkoholmetabolismen tycktes därmed vara det tidigaste tecknet till påverkan av DMF. MASSMANN (40) anger att inga effekter noterats från arbetsplatser med lufthalter < 60 mg/m³ (20 ppm).

Cancerogena effekter har observerats i ett djurförsök. Detta har initierat en stort upplagd cancerstudie som väntas vara klar i september 1984.

Teratogena effekter är ännu otillräckligt utredda. Metaboliten MMF betraktas som markerat embryotoxisk och måttligt teratogen medan bedömningen av DMF hittills inskränkt sig till något embryotoxisk och utvecklingshämmande men inte teratogen.

9. FORSKNINGSBEHÖV

Metabolismen och dess samband med toxiska effekter inkl. teratogenicitet. Försök att utveckla biologiska indikatorer, t.ex blodhalter i relation till exponering. Ev. försök att relatera störd alkoholmetabolism till exponering. Beträffande cancerogenes avvaktas nystartat försök av NIOSH och NCI.

10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Epidemiologiska undersökningar saknas. Vid accidentella förgiftningar har störning av alkoholmetabolismen (s.k. antabusreaktion), gastritliknande symptom och tecken till leverskada observerats. Antabusreaktionen tycks ha varit iakttagbar vid de lägsta exponeringsnivåerna. Studier från arbetsplatser antyder att lufthalter under 30 mg/m^3 (10 ppm) inte medfört några iakttagbara toxiska effekter, inklusive antabusreaktion. I dessa studier saknas dock jämförbara kontrollgrupper.

Med anledning av preliminära resultat av en cancerstudie och igångsättandet av en stor cancerundersökning föreslås att man avvaktar med en bedömning eftersom storleksordningen av risken ännu inte kan avgöras.

Beträffande teratogena effekter av DMF anger hittills kända resultat från djurexperiment att endast hög dos, som också är toxisk för modern, är embryotoxisk och hämmar fosterutvecklingen. Eftersom metaboliten MMF är teratogen i djurförsök i doser som är helt otoxiska för modern bör sambandet DMF och teratogenicitet utredas närmare.

11. SAMMANFATTNING

Dimetylformamid. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1982:28

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant för fastställande av hygieniskt gränsvärde visar att reversibel störning av alkoholmetabolismen, gastritliknande symptom och tecken till leverskada hör till de tidigaste toxiska effekterna. Cancerogena och teratogena risker är ännu ofullständigt utredda.

Nyckelord: Dimetylformamid, alkoholmetabolism, leverskada, gastrit, cancer, teratogenicitet, hudresorption.

12. SUMMARY

Dimethylformamide: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits.

Arbete och Hälsa 1982:28 p. 1-32.

A critical survey and evaluation of the relevant literature, to be used as a basis for estimating an occupational exposure limit for dimethylformamide, is presented.

Dimethylformamide (DMF) is a lipophilic and water-miscible, polar solvent with many important industrial uses. The liquid is very efficiently absorbed through the skin, and the vapour is absorbed through the lungs and the skin. DMF is thought to be biotransformed in two successive N-demethylating steps, to monomethylformamide (MMF) and formamide. Only a relatively small part of an administered DMF dose is excreted in the urine, primarily as MMF. The toxic effects seem to be associated with MMF, which is a known cytotoxic and teratogenic agent.

In animals, focal centrilobular liver cell necrosis has been the primary toxic effect. In industrial accidents, liver cell damage as evidenced by elevated serum liver enzymes usually has occurred simultaneously with gastric pain, which may be intense. The effect seen at the lowest dose level is alcohol intolerance, which occurs when alcohol is consumed several hours up to some days after a DMF exposure, and seems to be due to acetaldehyde accumulation in the blood ("antabuse reaction"). According to several investigators, toxic effects including alcohol intolerance have been minimal in work-places where air concentrations normally did not exceed 30 mg/m^3 (10 ppm).

Preliminary results of an animal experiment indicating cancerogenicity have initiated a large cancer study, the result of which should be awaited. In animal experiments, DMF has shown a weak embryotoxic but no teratogenic effect. Human data on cancerogenicity and teratogenicity are not available.

In Swedish: 66 references

Key words: Dimethylformamide, alcohol intolerance, liver damage, gastric pain, cancer, teratogenicity, skin absorption.

LITTERATURREFERENSER

1. AUCLAIR, M., HAMEAU, N.: Toxicité et pharmacologie de deux solvants organiques: la diméthylacétamide et la diméthylformamide. *C.R. Soc. Biol.* 158(1964), 245-248.
2. BANTHORPE, D.V., LAMONI, D.M.: Potential toxicity of solutions of dimethyl sulphoxide. *Nature* 215:5107(1967), 1296-1297.
3. BARNES, J.R., HENRY, III, N.W.: The determination of N-methylformamide and N-methylacetamide in urine. *Amer. Industr. Hyg. Ass. J.* 35:2(1974), 84-87.
4. BARNES, J.R., RANTA, K.E.: Metabolism of dimethylformamide and dimethylacetamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23:2(1972), 271-276.
5. BARTSCH, W., SPONER, G., DIETMANN, K., FUCHS, G.: Acute toxicity of various solvents in the mouse and rat. *Arzneimittelforsch.* 26:8(1976), 1581-1583.
6. BRUGNONE, F., PERBELLINI, L., GAFFURI, E.: N,N-Dimethylformamide concentration in environmental and alveolar air in an artificial leather factory. *Brit. J. Industr. Med.* 37(1980), 185-188.
7. BURGUN, J., MARTZ, R., FORNEY, R.B., KIPLINGER, G.F.: The acute toxicity of dimethylformamide and its combined effects with ethanol in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33(1975), 149-150.
8. CATENACCI, G., GHITTORI, S., COTTICA, D., PRESTINONI, A., CAPODAGLIO, E.: Occupational exposure to dimethylformamide and urinary excretion of monomethylformamide. *G. Ital. Med. Lav.* 2(1980), 53-57.
9. CHARY, S.: Some observations in workers exposed to dimethylformamide. *Lancet* II(1974), 356.
10. CHIVERS, D.P.: Disulfiram effect from inhalation of dimethylformamide. *Lancet* 1:8059(1978), 331.
11. CLAYTON Jr, J.W., BARNES, J.R., HOOD, D.B., SCHEPERS, G.W.H.: The inhalation toxicity of dimethylformamide (DMF). *Amer. Industr. Hyg. Ass. J.* 24(1963), 144-154.
12. COSTA, V., FRONGIA, N., SANTA CRUZ, G.: Modificazioni istologiche e ultrastrutturali del glomerulo renale di ratto da inalazione di dimetilformamide. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 54:18(1978), 1723-1728.

13. DAVIS, K.J., JENNER, P.M.: Toxicity of three drug solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1(1959), 576-578.
14. DROIN, M.: Contribution a l'étude de la pathologie professionnelle du diméthylformamide. Thèse, Lyon (1975).
15. EBEN, A., KIMMERLE, G.: Metabolism studies of N,N-dimethylformamide - III. Studies about the influence of ethanol in persons and laboratory animals. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 36:4(1976), 243-265.
16. Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the international collaborative program. In: De SERRES, F.J. and ASHBY, J. (Eds), *Progress in Mutation Research, Vol I.* Elsevier/North Holland 1982.
17. FINZEL, L.: Zur klinischen Symptomatologie nach erhöhter Dimethylformamideinwirkung am Arbeitsplatz. *Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg.* 12(1972), 356.
18. GLEICH, J.: The influence of simple acid amides on fetal development of mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 282(1974), R 25.
19. GOHLKE, R., SCHMIDT, P., BAHMANN, H.: Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff, Dimethylformamid und symmetrischem Tetrachloräthan bei verschiedenen Applikationsintervallen. *Z. ges. Hyg.* 23:6(1977), 363-367.
20. GRANT, W.M.: *Toxicology of the Eye*, 2nd ed. Springfield, Ill.: Thomas 1974, p.401.
21. HANASONO, G.K., FULLER, R.W., BRODDLE, D.W., GIBSON, W.R.: Studies on the effects of N,N-dimethylformamide on ethanol disposition and on monoamine oxidase activity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39(1977), 461-472.
22. KIMMERLE, G., EBEN, A.: Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. I. Studies in rats and dogs. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 34:2(1975), 109-126.
23. KIMMERLE, G., EBEN, A.: Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. II. Studies in persons. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 34:2(1975), 127-137.
24. KIMMERLE, G., MACHEMER, L.: Studies with N,N-dimethylformamide for embryotoxic and teratogenic effects on rats after dynamic inhalation. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 34:3(1975), 167-175.
25. KIMURA, E.T., EBERT, D.M., DODGE, P.W.: Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19:4(1971), 699-704.

26. KLAVIS, G.: Leberfunktionsstörungen nach Dimethylformamid. *Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg.* 9(1970), 251.
27. KOMMINENI, G.: Pathologic studies of aflatoxin fractions and dimethylformamide in MRC rats. Ph.D. Thesis. The University of Nebraska - Lincoln, 1972 200 pp.
28. von KREYBIG, T., PREUSSMANN, R., SCHMIDT, W.: Chemische Konstitution und teratogene Wirkung bei der Ratte, I. Carbonsäureamide, Carbonsäurehydrazide und Hydroxamsäuren. *Arzneimittelforsch.* 18:6(1968), 645-657.
29. KRIVANEK, N.D., McLAUGHLIN, M., FAYERWEATHER, W.E.: Monomethylformamide levels in human urine after repetitive exposure to dimethylformamide vapor. *J.O.M.* 20:3(1978), 179-182.
30. KUTZSCHE, A.: Zur Toxikologie des Dimethylformamids. *Arzneimittelforsch.* 15:6(1965), 618-624.
31. LAUWERYS, R.R., KIVITS, A., LHOIR, M., RIGOLET, P., HOUBEAU, D., BUCHET, J.P., ROELS, H.A.: Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 45:3(1980), 189-203.
32. LEONARDOS, G., KENDALL, D., BARNARD, N.: Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J. Air Pollut. Contr. Assoc.* 19(1969), 91-95.
33. LLEWELLYN, G.C., HASTINGS, W.S., KIMBROUGH, T.D., REA, F.W., O'REAR, C.E.: The effects of dimethylformamide on female mongolian gerbils, *Meriones unguiculatus*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 11:5(1974), 467-473.
34. LOOS, H.: Gefährdung, Überwachung und Alkoholpotenzierung bei organischen Lösemittel-Gemischen, unter besondere Berücksichtigung von Dimethyl-Formamid (DMF). *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 5(1979), 127-129.
35. Di LORENZO, F., GRAZIOLI, C.: Reperti ematologici, ematochimici e gastrologici in operai esposti all'inhalazione di vapori di dimetilformamide (D.M.F.A.). *Lavoro umano* 24:4(1972), 97-106.
36. LUNDBERG, I., LUNDBERG, S., KRONEVI, T.: Some observations on dimethylformamide hepatotoxicity. *Toxicol.* 22(1981), 1-7.
37. LYLE, W.H., SPENCE, T.W.M., McKINNELEY, W.M., DUCKERS, K.: Dimethylformamide and alcohol intolerance. *Brit. J. Ind. Med.* 36(1979), 63-66.

38. MARTELLI, D.: Tossicologia della dimetilformamide. *Med. Lavoro* 51(1960), 123-128.
39. MASSMANN, W.: Toxicological investigations on dimethylformamide. *Brit. J. Industr. Med.* 13(1956), 51-54.
40. MASSMANN, W.: Die arbeitshygienische Beurteilung des Dimethylformamids. *Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz* 6(1956), 207-212.
41. MATHEW, T., KARUNANITHY, R., YEE, M.H., NATARAJAN, P.N.: Hepatotoxicity of dimethylformamide and dimethylsulfoxide at and above the levels used in some aflatoxin studies. *Lab. Invest.* 42(1980), 257-262.
42. MAXFIELD, M.E., BARNES, J.R., AZAR, A., TROCHIMOWICZ, H. J.: Urinary excretion of metabolite following experimental human exposures to DMF or to DMAC. *J. Occup. Med.* 17(1975), 506-511.
43. MERKLE, J., ZELLER, H.: Untersuchungen von Acetamiden und Formamiden auf embryotoxische und teratogene Wirkung bei Kaninchen. *Arzneim.-Forsch.* 30(1980), 1557-1562.
44. MUNRO, D.D.: The relationship between percutaneous absorption and stratum corneum retention. *Brit. J. Dermatol.* 81:suppl 4(1969), 92-97.
45. MUNRO, D.D., STOUGHTON, R.B.: Dimethylacetamide (DMAC) and dimethylformamide (DMFA) effect on percutaneous absorption. *Arch. Dermatol.* 92(1965), 585.
46. DETTEL, H., FROHBERG, H.: Teratogene Wirkung einfacher Säureamide im Tierversuch. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 247(1964), 363-364.
47. PHAM HUU CHANH, NGUYEN DAT XUONG, AZUM-GELADE, M.C.: Etude toxicologique de la formamide et de ses dérivés N.méthylés et N.éthylés. *Thérapie* 26:3(1971), 409-424.
48. POTTER, H.P.: Dimethylformamide-induced abdominal pain and liver injury. *Arch. Environ. Health* 27:5(1973), 340-341.
49. POTTER, H.P.: Toxicity of dimethylformamide. *Lancet* 2(1974), 1084.
50. REINL, W., URBAN, H.S.: Erkrankungen durch Dimethylformamid. *Int. Arch. Gewerbepathol.* 21(1965), 333-346.

51. SAVOLAINEN, H.: Dose-dependent effects of peroral dimethylformamide administration on rat brain. *Acta Neuropathol.* 53(1981), 249-252.
52. SCALITEUR, V., BUCHET, J.-P., LAUMERYS, R.: The relationship between dimethylformamide metabolism and toxicity. In: *Organ-directed Toxicity. Chemical Indices and Mechanisms.* (IUPAC). Brown S.S. and Davies D.S. (eds). Oxford: Pergamon Press 1981, pp 169-174.
53. SCHEUFLER, H.: Die experimentelle Prüfung chemischer Substanzen auf Embryotoxizität, Teratogenität und Mutagenität - die Reaktionen der Keimesentwicklung der Labormaus auf diese Belastungen und ihre Bewertung - Eine methodenkritische Analyse. *Biol. Rundsch.* 14:4(1976), 227-229.
54. SCHEUFLER, H., FREYE, H.-A.: Die embryotoxische und teratogene Wirkung von Dimethylformamid. *Deutsch. Gesundh.-Wesen* 30(1975), 455-459.
55. SCHOTTEK, W.: Über tierexperimentelle Untersuchungen zur Toxizität von Dimethylformamid bei wiederholter Einwirkung. *Acta Biol. Med. Germ.* 25:2(1970), 359-361.
56. SPINAZZOLA, A., DEVOTO, G., ZEDDA, S., CARTA, G., SATTÀ, G.: Intossicazione sperimentale da dimetilformamide. I. Comportamento della crasi periferica e midollare in conigli intossicati acutamente con D.M.F.A. *Folia Med.* 52:11(1969), 739-746.
57. SPINAZZOLA, A., ZEDDA, S., CARTA, G., SATTÀ, G., SIRIGU, M. T.: Intossicazione sperimentale da dimetilformamide. II. Sull'azione di piccole dosi ripetute di D.M.F.A. sul tessuto emolinfopoietico del coniglio. *Folia Med.* 52:11(1969), 747-758.
58. STULA, E.F., KRAUSS, W.C.: Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide-type solvents and substituted ureas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41:1(1977), 35-55.
59. TANAKA, K.: Toxicity of dimethylformamide (DMF) to the young female rat. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 28(1971), 95-105.
60. THIERSCH, J.B.: Effects of acetamides and formamides on the rat litter in utero. *J. Reprod. Fertil.* 4(1962), 219-220.
61. TOLOT, F., DROIN, M., GENEVOIS, M.: Intossicazione par la diméthylformamide. *Arch. Mal. Prof.* 19(1958), 602-606.
62. TOLOT, F., ARCADIO, F., LENGLET, J.-P., ROCHE, L.: Intossicazione par diméthylformamide. *Arch. Mal. Prof.* 29(1968), 714-717.

63. UNGAR, H., SULLMAN, S.F., ZUCKERMAN, A.J.: Acute and protracted changes in the liver of Syrian hamsters induced by a single dose of aflatoxin B₁. Observations on pathological effects of the solvent (dimethylformamide). Brit. J. Exp. Pathol. 57:2(1976), 157-164.
64. WEISS, G.: Gewerbliche Dimethylformamid-Vergiftung und die Frage ihrer Anerkennung als Berufskrankheit. Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz 21:11(1971), 345-346.
65. WILES, J., NARCISSE, J.: The acute toxicity of dimethylamides in several animal species. Am. Ind. Hyg. Ass. J. 32(1971), 539-545.
66. YONEMOTO, J., SUZUKI, S.: Relation of exposure to dimethylformamide vapor and the metabolite, methylformamide, in urine of workers. Int. Arch. Occup. Environ. Health 46(1980), 159-165.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft för dimetylformamid.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	30	10	1978	H	10
Belgien	30	10	1978	H	15
BRD	60	20	1981	H	5
Bulgarien	10		1971	H	10
Danmark	30	10	1981	H	3
DDR	10		1978	H	6
Finland	30	10	1981	H	14
Island	30	10	1978	H	12
Italien	30	10	1978	H	10
Japan	30	10	1974	H	11
Jugoslavien	10	3,3	1971	H	10
Nederländerna	30	10	1981	H	8
Norge	30	10	1981	H	1
Polen	10		1976		10
Rumänien	20 50		1975	H T	10
Schweiz	30	10	1980	H	9
Sovjetunionen	10		1976		7
Sverige	30	10	1982	H	4
Tjeckoslovakien	30 60		1976	T	10
Ungern	10 20		1980	T	2
USA (ACGIH)	30	10	1981	H	13
(NIOSH/OSHA)	30	10	1978		10

H = upptas genom huden

T = takvärde

REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfaere. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1981).
2. A munkavédelemről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest, 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænsevaerdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænsevaerdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
4. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1981:8, Liber Tryck, Stockholm (1981).
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1981. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1981).
6. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5 (1978) Beilage zu Heft 3, 1-18.
7. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalte. Luft 39(1979) 56-62.
8. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
9. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1980.
10. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980).
11. Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and others in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980. (Translated by T Ozawa).
12. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturfni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit rísikins. Reykjavík 1978.
13. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1981. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1981).
14. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
15. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.

Appendix II. Provtagning och analysmetoder.

För bestämning av dimetylformamid i luft rekommenderar arbetarskyddsstyrelsen (1) en gaskromatografisk metod. Dimetylformamidånga tas upp på adsorptionsrör med Amberlite XAD-2 från en känd volym luft och desorberas med eter. Alternativt kan adsorptionsrör med kiselgel och desorption med metanol användas enligt NIOSH (2).

REFERENSER

1. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden. Arbete och Hälsa 1981:20. Arbetarskyddsstyrelsen (1981).
2. NIOSH Manual of Analytical Methods. Second Edition, vol 3. US Department of Health, Education and Welfare, 1977.

INSTRUKTION FÖR FÖRFATTARE

INNEHÅLL

I Arbete och Hälsa publiceras arbeten som utförts vid arbetarskyddsstyrelsen eller under medverkan av personal vid arbetarskyddsstyrelsen samt arbeten som utförts på uppdrag av arbetarskyddsstyrelsen. Innehållet skall i första hand bestå av vetenskapliga originalarbeten, men även litteraturoversikter och liknande accepteras, om så anses befogat.

Språket i Arbete och Hälsa är svenska. I undantagsfall kan publicering på annat språk beviljas, om särskilda omständigheter föreligger.

MANUSKRIFT

Manuskripten maskinskrivs på A 4-papper med ca 2 cm vänster- och 2 1/2 högermarginaler, lämpligen med 1 1/2 kuggs radavstånd. Observera att manuskriptet kommer att återges i faksimile, d v s i samma skick som det utskrivits. Sidor med udda nummer numreras i övre högra hörnet, sidor med jämna nummer i övre vänstra hörnet. Manuskriptet inleds med ett titelblad, som på mitten upptar titeln (med versaler) och därunder författarnamnen. I övre vänstra hörnet skrivs Arbete och Hälsa, följt av årtal och löpnummer, t ex 1979:15. Detta nummer utsätts efter uppgift från informationssektionen (ADI), arbetarskyddsstyrelsen, tel 08-730 90 00.

På sid 3 skrivs där så är lämpligt ett kort förord som redogör för varför och hur arbetet utförts, t ex om det ingår i ett större projekt. I förordet bör även omnämnas personer som deltagit i arbetet utan att stå som medförfattare. Om många namn måste uppräknas, kan de förtecknas på sid 2 som eljest är tom. Förordet undertecknas av projektledaren/enhets- eller sektionschefen. På sid 4 bör **innehållsförteckningen** skrivas om inte manuskriptet är mycket kort.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningar på svenska och engelska (English summary) skrivs efter texten. De bör omfatta högst ca en sida var och inledas med arbetets titel och författare samt löpnummer och uppgifter om sidantal, t ex Arbete och Hälsa 1980:5, sid 1—34. Efter texten utsätts **nyckelord** på svenska resp engelska (högst 10 per artikel).

LITTERATURREFERENSER

Litteraturreferenser sätts under denna rubrik efter sammanfattningarna och anges enligt följande:

1. AXELSON, O., SUNDELL, L. Mining, lung cancer and smoking. Scand. J. Work Environ. & Health, 4(1978), 46—52.
2. BIRMINGHAM, D.J. Occupational dermatoses. In: CLAYTON, G.D. and CLAYTON, F.E. (Eds), PATTY'S Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Ed, Vol I, pp 203—235. John Wiley & Sons, New York 1978.

Referenslistan uppställs alfabetiskt med nummer i ordningsföljd.

Referenser anges i texten genom referenssiffran inom parentes.

Opublicerade data upptas ej i referenslistan utan i texten enligt: Pettersson (opubl 1975).

Förkortningar av tidskrifter anges enligt Index Medicus (= ISO-standard 833-1974 (E)).

Om originalartikeln ej varit tillgänglig för författaren kan istället någon referatidskrift citeras.

För artiklar som ej är skrivna på nordiskt språk eller engelska, tyska eller franska, anges i stället titeln på engelska med angivande av originalspråk enligt följande:

3. DAUTOV, F.F. Hygienic evaluation of air pollution with benzo(a)pyrene and toxic substances in the production of high-pressure polyethylene and organic peroxides. (Original på ryska). Gigena Truda 22 (1978), h.2, sid 1—4.

Formuleringen av titeln bör tas från artikelns engelska sammanfattning om sådan finns, annars ur lämplig referatidskrift, t ex Chemical Abstracts.

FIGURER

Figurer inritas antingen i texten eller på separata sidor, vilkas plats anges genom sidans nummer. Figurerna numreras i följd och förses med text, som förklarar innehållet i figuren oberoende av texten i övrigt.

TABELLER

Tabell numreras löpande och förses med text, som förklarar tabellens innehåll. Samma data bör ej återges både i tabell- och figurform.

REDAKTÖR: Professor Irma Åstrand, arbetarskyddsstyrelsen, 171 84 SOLNA, tel 08-730 92 96.

REDAKTIONSKOMMITTÉ: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson, Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson, Jan E Wahlberg.