

- 1983: 7. **Provtagning och analys av motorsågsavgaser**
Roger Lindahl, Carl-Axel Nilsson och Åke Norström:
 I. Avgasemissioner under kontrollerade betingelser i laboratoriemiljö.
Roger Lindahl, Carl-Axel Nilsson och Åke Norström:
 II. Exponeringsstudier under skogsarbete.
Mats Hagberg, Birgitta Kolmodin-Hedman, Roger Lindahl, Carl-Axel Nilsson och Åke Norström:
 III. Lungfunktion, koloxidhemoglobin och upplevda besvär hos skogsarbetare efter exponering för motorsågsavgaser.
8. **Ann-Sofie Ljungberg, Göran Hägg och Åsa Kilbom:**
 Lyftarbete och fysisk belastning hos varulagerexpeditörer.
9. **Anders Kjellberg, Bengt-Olov Wikström och Ulf Dimberg:**
 Exponeringstidens betydelse för de akuta effekterna av helkroppsvibrationer.
 I. En forskningsöversikt
 II. En empirisk prövning med avseende på subjektiva besvär.
10. **Ulf Landström, Ronnie Lundström och Marianne Byström:**
 Perception och sänkt vakenhet under exponering för infraljud
11. **Ulf Ulvarson:**
 Användbarheten av luftföroreningsdata från arbetsplatser för bedömning av exponering i samband med yrkeshygieniska och epidemiologiska studier.
12. **Mats Hagberg, Bengt Jonsson, Lars Brundin, Bengt-Eric Ericson och Anders Örtelius:**
 Besvär från rörelseorganen bland styckare.
 En epidemiologisk, ergonomisk och elektromyografisk studie.
13. **Blandexponering av människa för toluen och p-xylen.**
Maria Wallén, Stina Holm, Anders Bjurström och Marianne Byfält Nordqvist:
 I. Uptag och elimination
Birgitta Anshelm Olson, Francesco Gamberale och Anders Iregren
 II. Centralnervösa funktioner.
14. **Kurt Andersson, Ann Gudén, Jan-Olof Levin och Carl-Axel Nilsson:**
 Diisocyanater och polyuretaner i arbetsmiljön. Bildning. Förekomst. Analys.
15. **Pertti Kuusisto och Staffan Krantz:**
 Utvärdering av direktvisande mätinstrument för aerosoler.
16. **Christer Hogstedt, Annika Gustavsson, Bertil Frenning:**
 Svenska skorstensfejares dödsorsaker och exponeringsförhållanden.
17. **Jørgen Jahr:**
 Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 41. Hydrogenfluorid.
18. **Rolf Alexandersson och Jan-Henrik Atterhög:**
 EKG-förändringar hos koboltexponerade vätslipare före och efter arbetsuppehåll.
19. **E. J. Chatfield, P. C. Eimes, H. Muhle and F. Pott, F. D. Pooley:**
 Short and thin mineral fibres. Identification, exposure and health effects. Proceedings from a symposium in Stockholm 28 September 1982.
20. **Jan Rudling Bengt-Olov Hallberg, May Hultengren, Annica Hultman:**
 Utveckling och utvärdering av fältmetoder för bestämning av ammoniak i luft.
21. **Mogens L Christiansen:**
 Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 42. Acrylater och metacrylater.
22. **Relativ leverskadande effekt av organiska lösningsmedel**
Ingvar Lundberg, Marianne Håkansson och Per Gustavsson:
 1. Relativ leverskadande effekt av 14 organiska lösningsmedel vid intraperitoneal injektion på råtta.
Ingvar Lundberg, Marianne Håkansson, Tony Kronevi och Vitauts Lidums:
 2. Relativ leverskadande effekt av fem organiska lösningsmedel vid inhalationsexponering av råtta.
23. **Ewa Wigaeus:**
 Kinetics of acetone and styrene in inhalation exposure.
24. **Ulla Ekholm, Ulf Ulvarson, Erik Lindberg:**
 Exponeringsförhållandena i svensk förkromningsindustri.
25. **V Riihimäki:**
 Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 43. Metyletylketon.
26. **Kurt Andersson, Jan-Olof Levin, Carl-Axel Nilsson och Åke Norström:**
 Provtagning och analys av partikulära och gasformiga polycykliska aromatiska kolväten i arbetsplatsluft.
27. **Åke Swensson:**
 Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 44. Propylenglykol.
28. **Brita Grenquist-Nordén:**
 Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 45. Nitrösa gaser.
29. **Per Lundberg, Eva Svensson, Bo Holmberg, Christer Hogstedt:**
 Kriteriedokument för gränsvärden. Polyaromatiska kolväten.
30. **Lena Sperling, Bengt Jonsson och Ingvar Holmér:**
 Handfunktion och handskydd vid arbete med handskar.

Arbete och Hälsa 1984:17

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

47

HALOTAN

Carl-Johan Göthe, Anders Carlsson och Per Gustavsson

Stockholm, april 1984

ISBN 91-7464-210-3

ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson, Gösta Lindstedt, Ulf Ulvarson och Jan E Wahlberg.

Arbetarskyddsstyrelsen, 171 84 Solna

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

Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitetet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk intitutt Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Anna-Maria Seppäläinen	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbejdstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Hans Tjönn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna

Målsättning 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 lägga 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.

Värdering av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av med dr Carl-Johan Göthe, Södersjukhuset, Stockholm, med dr Anders Carlsson, Södersjukhuset, Stockholm och leg läkare Per Gustavsson, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

Referent: Torkell Johannesson, Farmakologiska Institutionen, Islands Universitetet, Reykjavik.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 1984-01-24 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	Sid
BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	7
TOXIKOLOGI	8
1. METABOLISK MODELL	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Andningsorgan	8
1.1.2. Mag-tarmkanal	9
1.1.3. Hud och slemhinnor	9
1.2. Distribution	9
1.3. Biotransformation	9
1.4. Eliminering	11
1.4.1. Andningsorgan	11
1.4.2. Njurar	11
1.4.3. Andra utsöndringsvägar	11
1.5. Biologiska halveringstider	11
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	12
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	12
3. ORGANEFFEKTER	13
3.1. Hud och slemhinnor	13
3.2. Andningsorgan	13
3.3. Lever	14
3.4. Njurar	14
3.5. Blod och blodbildande organ	15
3.6. Mag-tarmkanal	15
3.7. Hjärta och blodkärl	15
3.8. Centrala nervsystemet	16
3.9. Perifera nervsystemet	17
3.10. Reproduktionsorgan	18
3.11. Foster	18
4. ALLERGI	20
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	20
5.1. Mutationer i modellsystem	20
5.2. Kromosomskador	21
6. CARCINOGENA EFFEKTER	21
7. EXPOSITIONSINDIKATORER	23
7.1. Lufthalter	23

7.2. Biologiska indikatorer	24
8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	24
8.1. Effekter av engångsexponering	24
8.1.1. Akut övergående effekt	24
8.1.2. Bestående skada	24
8.2. Effekter av långvarig exponering	25
8.2.1. Övergående effekt	25
8.2.2. Bestående effekt	26
9. FORSKNINGSBEHOV	26
10. DISKUSSION OCH VÄRDERING	27
11. SAMMANFATTNING	30
12. ENGLISH SUMMARY	30
REFERENSER	34
APPENDIX I	49
APPENDIX II	50

BAKGRUND

Halotan har använts som narkosmedel inom anesthesiologin sedan senare hälften av 1950-talet (70, 99) och är numera en av de oftast använda narkosgaserna vid större kirurgiska ingrepp. Eftersom inhalationsanestesi är en avsiktlig och till medvetlöshet driven akut påverkan, har man stor erfarenhet av ämnets akuttoxiska effekt på människa. Vid narkos brukar halotan tillföras i blandning med lustgas och oxygen. Halotanhalt i den tillförda gasblandningen brukar vara av storleksordningen 0,5 - 2% (5.000 - 20.000 ppm).

I arbetslivet förekommer exponeringar framför allt vid tillverkning av halotan samt inom sjukvården. Någon tillverkning förekommer inte i de skandinaviska länderna. Där är den mest exponerade yrkeskategorin anestesipersonal, men även annan operationssalspersonal kan utsättas för upprepade och långvarig exponering för låga halotanhalter (21, 57, 58). Halotan används som narkosmedel även inom veterinärmedicinen (117).

En viktig orsak till att halotan har kommit att bli en dominerande narkosgas för speciellt djup inhalationsnarkos är avsaknad av explosionsrisk. Halotan kan även reducera explosionsrisken i blandning med explosiva narkosgaser. Ämnet är kemiskt besläktat med haloner (halogenerade hydrokarboner), som används inom brandskyddet som eldsläckningsmedel (54).

FYSIKALISKT-KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn:	2-brom-2-klor-1,1,1-trifluoretan
CAS-nummer:	151-67-7
Synonymer:	Brom-klor-trifluoretan, 1,1,1-trifluor-2-klor-2-brometan, 2-brom-1,1,1-trifluor-2-kloretan, halotan
Specialitetsnamn:	Fluothane, Halan, Halothane

Bruttoformel: $C_2HBrClF_3$



Allmän beskrivning: Färglös, högflyktig, icke brännbar vätska med en karakteristisk kloroformliknande lukt och en sötaktig brännande smak.

Molekylvikt: 197,4

Kokpunkt (101,3 kPa): 50,2°C

Ångtryck (20°C): 32,2 kPa (241,5 mm Hg)

Jämviktskoncentration: $2,64 \times 10^3 \text{ g/m}^3$

Densitet (20°C): 1,871

Omräkningsfaktorer: 1 ppm = 8,81 mg/m³
(vid 20°C och 101,3 kPa) 1 mg/m³ = 0,11 ppm

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

1.1.1. Andningsorgan: Vid undersökning på människa i vila har det vid korttidsförsök framkommit att halten i utandningsluften är ca 40% lägre än i inandningsluften (57, 58), d v s ca 60% av det inhalerade halotanet retineras.

1.1.2. Mag-tarmkanal: Halotan resorberas efter nedsväljning, vilket har rapporterats i samband med suicidalförsök. I

ett fall har döden inträtt inom loppet av 12 timmar efter nedsväljning av ca 35 ml halotan (111), medan i ett annat fall konsumtion av ca 250 ml resulterade i tillfrisknande efter 3 dygns medvetlöshet (37). I det senare fallet förekom uppkastningar. Av symtombeskrivningarna framgår att nedsväljning brukar resultera i kräkning och diarré.

1.1.3. Hud och slemhinnor: Uppgifter om eventuellt upptag genom huden saknas. Det bör dock påpekas, att upptag av organiska lösningsmedel genom huden har praktisk betydelse endast om huden exponeras för lösningsmedlet i vätskefas. Det finns således ingen anledning förmoda, att upptag genom huden skulle ha någon betydelse vid exponering för halotånångor i arbetsmiljö.

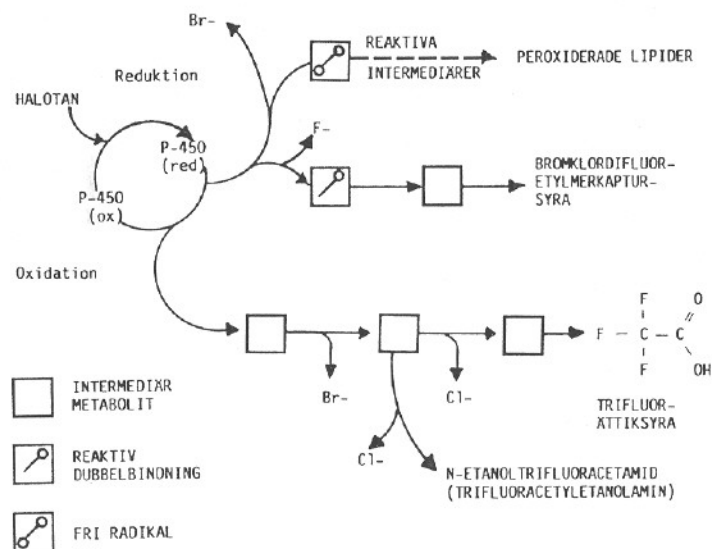
1.2. Distribution

Halotan har en relativt låg löslighet i blod men hög löslighet i fett. Fördelningskoefficienten vid 35°C är 2,4 för blod-gas och 220 för olja-gas (61). Liksom många andra inhalationsanestetika medför halotan i samband med kejsarsnitt viss fosterpåverkan, som är påvisbar omedelbart efter ingreppet (102). Halotan kan alltså passera placentabarriären.

1.3. Biotransformation

Det har beräknats att ca 20% av retinerat halotan metaboliseras (23, 100), och icke flyktiga halotanmetaboliter har påvisats framför allt i urinen, där den dominerande metaboliten är trifluorättiksyra (31). Trifluorättiksyra har vid djurförsök visat sig ha låg toxicitet. För möss är LD₅₀ > 2.000 mg/kg kroppsvikt (2). Spårmängder av halotanmetaboliter har även påvisats i andra exkret. Komplet metabolisering till koldioxid och vatten är emellertid ringa, eftersom bindningen mellan kol och fluor är mycket stabil. En större fraktion av det retinerade halotanet metaboliseras vid exposition för subanestetiska (låga) än för anestetiska (hög) koncentrationer (20).

På grund av egna undersökningar på råttor samt i litteraturen redovisade resultat av in vitro- och in vivoundersökningar har Reynolds och Moslen (102) föreslagit ett komplext transformationsschema, som i förenklad form redovisas i figur 1. Den reductiva metabolismen har huvudsakligen påvisats vid bakteriella in vitrotester under anaeroba-förhållanden. För däggdjur, och därmed även för människa, är den oxidativa transformationen förhärskande. Den dominerande urinmetaboliten utgörs av trifluorättiksyra. Övriga metaboliter förekommer i låga halter.



Figur 1. Halotanmetabolismen enligt Reynolds och Moslen (102).

1.4. Eliminering

1.4.1. Andningsorgan: Huvudparten av tillfört halotan utsöndras i ometaboliserad form via andningsorganen. Efter avslutad exposition faller halotanhalten i alveolarluft mycket snabbt ner till låga nivåer (57, 58). På operationspersonal har dock spårmängder av halotan kunnat påvisas i utandningsluften 64 timmar efter avslutad exposition (33), och på patienter som har sövts med halotan ända upp till 20 dygn efter narkosen (34).

1.4.2. Njurar: Vid försök på frivilliga försökspersoner som har tillförts isotopmärkt halotan intravenöst befanns att 11 - 25% av halotanet biotransformerades till urinmetaboliter under en 2-veckorsperiod efter tillförseln (23). Med isotopteknik har urinmetaboliter kunna påvisas även efter tillförsel av spårdoser av halotan (31).

1.4.3. Andra utsöndringsvägar: Cascorbi m.fl. (23) har kunnat påvisa spårmängder av halotanmetaboliter i faeces och svett. Utsöndringen via faeces under de första två dyggen efter tillförsel har beräknats till mindre än 0.1% av tillförd dos. Ungefär samma kvantitet utsöndras via svettkörtlarna.

1.5. Biologiska halveringstider

Vid undersökning i samband med obstetrisk analgesi med halotan har det framkommit, att halotanhalten i blod sjunker hastigt efter exponeringsavbrott (101). I konsekvens härmed uppvisar halotankoncentrationen i alveolarluft en initialt snabb sänkning följt av en fas med långsam sänkning. Baserat på i litteraturen redovisade resultat med uppföljning under 120 minuter efter expositionsavbrott (57, 58) kan halveringstiden för den initiala fasen beräknas till mindre än 2 minuter och för den efterföljande långsamma fasen till ca 30 minuter.

1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Vid halotanexposition av två grupper av friska män varav den ena utgjordes av farmaceuter som inte kom i yrkesmässig kontakt med halotan och den andra av anestesiologer, befanns metabolitutsöndringen via urinen vara störst bland anesthesiologerna (23), vilket är förenligt med hypotesen att yrkesmässig halotanexponering kan framkalla viss enzyminduktion med påskyndad metabolisering som följd. Siegers och medarbetare (106) har vid försök på råttor funnit att förbehandling med fenobarbital ökar halotanuttaget via andningsorganen, medan tillförsel av etanol och dithiocarb omedelbart före halotanexponering har motsatt effekt. Vid försök på råttor har det även framkommit att hyperthyreoidism påskyndar halotanutöndringen, medan hypothyreoidism har motsatt effekt (107).

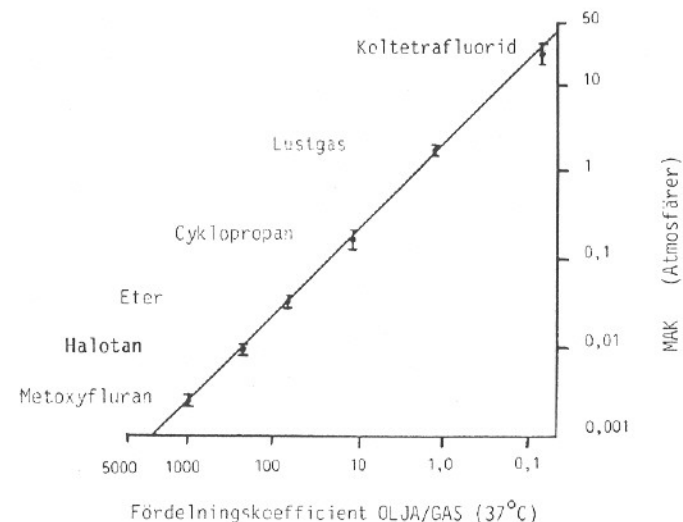
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Sett ur kemisk och toxikologisk synvinkel kan halotan betecknas som ett organiskt lösningsmedel, och det har påvisats ett nära samband mellan fettlöslighet och anestetisk effekt hos en mängd gaser och ångor (figur 2). Mekanismen bakom förmågan hos gasformiga anestetika att framkalla narkos är emellertid okänd (61).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud och slemhinnor

Halotan har i sig självt föga uttalade lokalirriterande egenskaper. Halter av storleksordningen 88.000 mg/m^3 (10.000 ppm), vilket är vanliga koncentrationer vid narkos, framkallar inte några speciella hud- eller slemhinnesymtom. Vid upphettning av halogensubstituerade kolväten till $500 - 800^\circ\text{C}$ och däröver bildas emellertid kemiska nedbrytningsprodukter med mycket uttalade lokalirriterande egenskaper (65, 87). Detta är inte något problem då halotan används som narkosgas men kan bli aktuellt i samband med eldsvådor och eldsvådetillbud.



Figur 2. Samband mellan fettlöslighet och anesthesiologisk potens (46). MAK = lägsta alveolära koncentrationen vid försök med hund för eliminering av rörelse som svar på smärtretning.

3.2. Andningsorgan

Halotankoncentrationer omkring och över de halter som används vid inhalationsnarkos framkallar vid försök in vitro (83) dosrelaterad hämning av cilieaktiviteten i trakealslemhinna. Under dylika betingelser har det även visats, att halotan framkallar en dosrelaterad och reversibel nedsättning av proteinsyntesen i lungmakrofager från kanin (63) och i perfunderad rättlunga (119). Vid försök på råttor har det framkommit att halotannarkos framkallar en övergående hämning av immunmekanismerna i lungan, vilket kan ha betydelse vid djurförsök där immunmekanismerna studeras (64). Vid försök på hund har man funnit att halotan i anestetiska koncentrationer ökar de toxiska effekterna av syrgas i hög koncentration (108).

Vid försök på isolerad hundlunga fann Stene och medarbetare (112) att halotan i hög dos framkallar viss nedsättning av lungans diffusionskapacitet för oxygen, men halotannarkos på försöksdjur framkallar inte irritation i andningsvägarna, bronkkonstriktion eller ökad känslighet för acetylkolin (94). Mycket omfattande erfarenheter av halotannarkos bekräftar, att ämnet inte heller hos människa framkallar några irritationsfenomen i andningsorganen (98). Lehane och medarbetare (84) fann att det hos patienter i halotannarkos som regel uppkommer viss bronkdilatation samt tendens till minskad resistans i lungvävnaden. Halotan rekommenderas även som narkosmedel vid förekomst av obstruktiv lungsjukdom (94), och det har till och med rapporterats att halotaninghalation kan häva status astmaticus (52).

3.3. Lever

Fallbeskrivningar om misstänkt samband mellan halotannarkos och akut leverskada började uppträda under slutet av 1950-talet (124). Dessa följdes några år senare av nya rapporter som väckte en betydande oro för att halotannarkos skulle kunna framkalla allvarliga leverskador (12, 17, 85). Det har även publicerats några kasuistiska meddelanden, där störd leverfunktion har sammankopplats med yrkesmässig exposition för halotan inom sjukvården (9, 75). Misstankar om att dylika skador skulle kunna bero på halotanöverkänslighet av allergisk typ har förekommit (22, 105). Lymfocytstimulationstest, som är ett immunologiskt in vitrotest, har ibland utfallit positivt mot halotan vid undersökning av personer, som har utvecklat leverskada i samband med halotannarkos (96). Såväl fetma (22, 44) som frekventa halotannarkoser (44) ökar risken för påverkan av leverenzymerna i samband med halotannarkos.

Vid försök med marsvin som under varierande tider hade exponerats för 1.230 mg halotan per m³ (140 ppm) påvisades degenerativa leverförändringar med ökad fettinlagring (53). Upprepad exposition med mellanliggande expositionsfria perioder framkallade kraftigare leverpåverkan än kontinuerlig exposition.

Leverförändringar kunde fortfarande påvisas 15 dygn efter expositionsavbrott.

3.4. Njurar

Vid försök med frivilliga försökspersoner har man efter halotannarkos inte kunnat påvisa någon nedsättning av njurarnas förmåga att koncentrera urin efter vasopressintillförsel (91).

Efter exponering av råttor för halotan i halten 4400 mg/m³ 8 timmar/dag 5 dagar/vecka under 4 veckor har ultrastrukturella förändringar i njurarna påvisats (26). Några säkra hållpunkter för att halotan skulle framkalla njurskador på människa har emellertid inte framkommit. På denna punkt skiljer sig halotan från några andra typer av halogenerade anestesimedel, framför allt enfluran. Nefrotoxiciteten hos dylika substanser samvarierar med deras benägenhet att öka fluoridhalten i blod, och fluoridhalten ökar endast obetydligt i samband med halotannarkos (89).

3.5. Blod och blodbildande organ

Halotan framkallar in vitro en reversibel nedsättning av trombocyternas aggregationsförmåga (39). Tecken på nedsatt trombocyttaggregation med viss förlängning av blödningstiden har påvisats även i samband med halotannarkos (40).

3.6. Mag-tarmkanal

Nedsväljning av halotan i vätskefas kan framkalla lokalirriterativa effekter i form av kräkningar och diarré (37).

3.7. Hjärta och blodkärl

Halotannarkos framkallar på hund en tendens till bradycardi med minskning av minutvolymen (1, 66). Detta skulle kunna sammanhånga med en minskad nedbrytning av ATP i myocardiet

(45). Vid försök på råttor i narkosdoser har det framkommit att den halotanbetingade minskningen av minutvolymen i mindre grad drabbar hjärna, njurar, lever och mag-tarmkanal än övriga delar av organismen (92). Vid djurförsök har det framkommit att de arrytmiframkallande egenskaperna hos aminophyllin kan förstärkas i samband med halotannarkos (113).

3.8. Centrala nervsystemet

Det finns ett stort antal undersökningar där man har studerat effekten på centrala nervsystemet av halotannarkos, vilket förutsätter väsentligt kraftigare exposition än som kan bli aktuell i en arbetsmiljö. Dylika undersökningar har därmed begränsat intresse vid diskussion av hygieniska gränsvärden. Vid några undersökningar, där effekten av lägre expositionsnivåer har studerats, har det förekommit samtidig exposition även för andra narkosgaser, som regel lustgas (13, 78). Vid undersökningar på anestesipersonal i anslutning till deras arbete kan man utgå ifrån att blandexposition alltid har förekommit. Vissa slutsatser av intresse vid diskussion av ett hygieniskt gränsvärde kan dock dragas från dylika studier, såvida expositionsförhållandena har kartlagts och inga effekter har kunnat påvisas med adekvat metodik. I dylika fall är det naturligtvis inte heller möjligt att sammankoppla någon effekt med halotankomponenten.

En undersökning av Bruce och Bach (13) väckte stor uppmärksamhet, därför att exposition för endast 8,8 mg halotan per m³ (1 ppm) tillsammans med 90 mg lustgas per m³ (50 ppm) resulterade i en med psykometriska tester påvisbar nedsättning av uppmärksamheten. Försöket utfördes på friska manliga försökspersoner. Smith och Shirley (109) har emellertid inte lyckats att reproducera dessa resultat vid försök, där försökspersonerna har exponerats för 880 - 1.320 mg halotan per m³ (100 - 150 ppm) enbart eller 130 mg halotan per m³ (15 ppm) tillsammans med 900 mg lustgas per m³ (500 ppm). Inte heller Cook och medarbetare (32) har kunnat påvisa någon signifikant effekt på den mentala funktionen, då manliga försökspersoner exponerades för

antingen 1.760 mg halotan per m³ (200 ppm) eller 175 mg halotan per m³ (20 ppm) tillsammans med 900 mg lustgas per m³ (500 ppm). Däremot medförde exposition för 17.600 mg halotan per m³ (2.000 ppm) ett försämrat resultat vid psykometrisk testning.

Vid undersökning med psykometriska tester efter 3½ minuts narkos med halotan (5.000 - 15.000 ppm) i kombination med lustgas och oxygen på frivilliga försökspersoner har man 5 timmar efter avslutad narkos kunnat påvisa en signifikant nedsättning av psykomotoriska funktioner jämfört med en kontrollgrupp. Körskicklighetstester var signifikant nedsatta 4½ timme efter avslutad halotannarkos (78).

Några signifikanta skillnader med avseende på utfallet av ett antal psykometriska tester efter arbete har inte kunna påvisas vid undersökning av narkosköterskor jämfört med sjuksköterskor med olika typer av intensivvårdsarbete där man inte kommer i kontakt med narkosgaser (50). Beträffande ett reaktionstidstest uppvisade emellertid narkosköterskor omedelbart efter arbete en ökad spridning av testresultaten, dock utan signifikant förändring av medelvärdet. Denna effekt var inte påvisbar 16 timmar efter avbruten exposition. De luftburna halotanhaltarna i narkosköterskornas arbetsmiljöer hade varierat mellan 4,5 och 95 mg per m³ (0,5 och 10,8 ppm). Den samtidiga lustgasexpositionen hade varierat mellan 54 och 5.400 mg per m³ (30 och 3.000 ppm).

Vid undersökning av EEG på narkosläkare efter avslutat arbete har det påvisats en signifikant ökad frekvens av thetavågor, ökad förekomst av deltavågor och parallellt härmed en minskning av alfavågsaktiviteten (104), vilket av författarna har bedömts stå i samband med halotanexposition. Uppgifter om expositionsnivåer och blandexpositioner saknas emellertid.

Efter exposition av råttor för 90 mg halotan per m³ (10 ppm) under 8 veckor har man med elektronmikroskop ansett sig kunna påvisa vissa morfologiska förändringar i centrala nervsystemet (25).

3.9. Perifera nervsystemet

Inga uppgifter tillgängliga.

3.10. Reproduktionsorgan

Vid långtidsexposition av råttor för 202 mg halotan/m³ (ca 20 ppm) noterade Anisimova (3) "gonadotoxiska" effekter i form av störd ovariefunktion med förlängning av diestrusfasen. Vid långtidsexposition av hanrättor för 1.024 mg/m³ (ca 110 ppm) påverkades testisvikten samt även spermiernas rörlighet och form. Land och medarbetare (81) fann emellertid inte någon ökad frekvens av patologiska spermatozoer hos mushanar som 1 månad tidigare hade exponerats för 70.480 mg halotan per m³ (8.000 ppm) under 20 timmar.

Vid försök där råttor har exponerats för en blandning av antingen 9 mg halotan per m³ (1 ppm) och 90 mg lustgas per m³ (50 ppm) eller för ca 90 mg halotan per m³ (10 ppm) och 900 mg lustgas per m³ (500 ppm) under 2 månader före parning kunde det påvisas en signifikant nedsättning av ovulations- och implantationsfrekvensen vid den högre expositions-nivån, medan den lägre expositions-nivån inte framkallade några mätbara effekter (28). Blandexposition gör det emellertid inte möjligt att avgöra i vad mån effekten kan tillskrivas halotan eller andra faktorer.

3.11. Foster

Det har inte redovisats några epidemiologiska undersökningar av effekten på graviditetsutfall hos människa efter renodlad halotanexposition. Däremot har det genomförts flera undersökningar av graviditetsutfall bland anestesigasexponerade personalgrupper inom sjukvården. Vid flera sådana undersökningar har kvinnlig narkospersonal befunnits ha ökad missfallsfrekvens (5, 30, 55, 56, 76, 116). Vid ett par undersökningar (5, 56) har det framkommit, att frekvensen av flickor blir högre än förväntat då konception har skett i ett skede då fadern har

haft narkosgasexponerat arbete. Den genomsnittliga födelsevikten är något lägre för barn till kvinnlig narkospersonal än för barn till sjukvårdspersonal utan kontakt med narkosgaser (55, 56). I några undersökningar har ökad missbildningsfrekvens noterats bland barn till kvinnlig narkospersonal (30, 35). I en svensk undersökning, där även rökvanorna var kontrollerade, framkom denna tendens enbart bland mödrar som var icke-rökare (55, 56), vilket kan sammanhålla med att rökning i sig framkallar en ökad missfallsfrekvens, och att graviditeter med missbildade foster är mer missfallsbenägna än graviditeter med normala foster.

Graviditetskomplikationer bland narkosgasexponerade personalgrupper inom sjukvården har ofta på tveksamma grunder sammankopplats med halotanexposition. Dessa yrkesgrupper är nämligen utsatta för en komplicerad blandexposition. Expositionen för andra narkosgaser, framför allt lustgas (95), är ofta väsentligt högre än för halotan. Den av Vaismann (116) studerade gruppen hade vid tidpunkten för undersökningen inte alls eller endast i ringa omfattning kommit i kontakt med halotan.

Det har inte framkommit några teratogena eller fetotoxiska effekter hos råttor som har exponerats för halotanhalt upp till 28.200 mg per m³ (3.200 ppm) under olika stadier av graviditeten (28, 82) eller under hela graviditeten (3, 97). Exposition av båda han- och honmöss för 8800 mg halotan per m³ (1.000 ppm) under 9 veckor före parning och därefter fortsatt exposition fram till graviditetens slut har resulterat i något nedsatt fostervikt (121). Vid denna expositions-nivå påverkades även mushonorna, vilket avspeglades i minskad kroppsvikt. Vid högre expositions-nivåer minskade även graviditets- och implantationsfrekvensen samt antalet levande ungar per framfödd kull, medan ungarernas postnatale överlevnad inte påverkades. Vid lägre expositions-nivåer kunde däremot ingen effekt påvisas på vare sig foster eller råtthonor. Hos en laboratoriestam av svarta möss, som hade exponerats för 88.000 - 132.000 mg halotan per m³ (10.000 - 15.000 ppm) under fosterstadiet, har Smith och medarbetare (110) påvisat ökad frekvens av ossifika-

tionsdefekter i extremiteter och gomspalt. Den kraftigaste effekten kunde iakttagas då expositionen skedde under någon av graviditetsdagarna 13-14. Vid en annan undersökning (73) har det emellertid inte kunnat påvisas någon teratogen effekt eller nedsättning av reproduktionsförmågan hos råtta och kanin efter exposition för 123.000 - 130.000 mg halotan per m³ (14.000 -14.800 ppm) före samt under olika skeden av graviditeten. Teratogena effekter har inte heller framkommit efter intraperitoneal engångsinjektion till råtta med 0,5 g halotan/kg kroppsvikt under olika fosterutvecklingsstadier (74).

Chang och medarbetare (24) har vid försök där råtthonor exponerats för ca 90 mg halotan per m³ (10 ppm) under hela graviditeten medelst elektronmikroskop ansett sig ha kunnat påvisa diskreta morfologiska förändringar i de nyfödda ungarnas centrala nervsystem. Vid ett med annan teknik genomfört försök (62) har man emellertid inte kunnat påvisa några teratogena effekter vid denna expositions nivå, då expositionen inleddes redan 64 dagar före konception.

4. ALLERGI

Det har framkommit misstankar om att vissa leverskador som debuterat i samband med halotannarkos skulle kunna bero på överkänslighet av allergisk typ mot detta ämne (se punkt 3.3.). I övrigt finns inga uppgifter om allergiska tillstånd framkallade av halotan.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

Vid försök med råttor, som exponerades för 1.000 och 5.000 ppm halotan (8.800 resp. 44.000 mg/m³) fann Bruce och Traurig (16) en övergående förlängning av interfases S-fas, d v s den period av cellcykeln då DNA-syntesen äger rum. Mitos, postmitotisk G1-fas och premitotisk G2-fas hämmades däremot inte.

Likartade resultat har rapporterats av Evenwel (47) vid undersökning av normala vävnadsceller från möss, som under 24 timmar hade exponerats för 8.000 ppm halotan (c:a 70.500 mg/m³). I samma testsystem kunde det emellertid inte påvisas någon hämning av DNA-syntesen i celler från implanterade tumörer. Såsom tidigare har redovisats under punkt 3.2. kan halotan reversibelt hämma också proteinsyntesen i kraftigt exponerade celler och vävnader.

Halotan som sådant framkallar inga mutationer vid Ames test (6, 120) eller i testsystem, där man har studerat halotanets mutagena effekt vid 8-azaguaninlocus hos kromosomer från hamsterlungceller (114). Dock har man kunna påvisa viss förhöjning av systerkromatidutbyten i lymfocyter från svin vid in vitroförsök, där lymfocytkulturerna har exponerats för ca 350.000 mg halotan per m³ (40.000 ppm) (49). Däremot har en förmodad halotanmetabolit, 2-brom-2-klor-1,1-difluoretylen, i testsystem med Salmonella typhimurium och Bacillus subtilis uppvisat mutagena egenskaper även utan metabolisk stimulering (51, 103). Också därmed kemiskt närstående förmodade halotanmetaboliter har befunnits ha mutagena egenskaper i dylika testsystem (103).

McCoy och medarbetare (86) har påvisat mutagen aktivitet i urin från anestesiloger vid test på Salmonellakulturer. Däremot har Baden och medarbetare (6) inte kunna påvisa mutagen aktivitet i ett likartat testsystem i urin från patienter som hade sövts med halotan.

Efter korttidsexposition av Drosophila melanogaster för halotan i halter upp till 35.200 mg per m³ (4.000 ppm) har ingen mutagen effekt kunnat påvisas (80). Däremot har Kramers och Burm (79) noterat en fördubbling av den spontana mutationsfrekvensen i samma testsystem efter långtidsexposition för 14.100 mg per m³ (1.600 ppm). Detta har av författarna betecknats som ett "borderline result". Att massiv halotanexponering kan framkalla viss effekt på kromosomal nivå antyds av iakttagelsen att ägg efter Drosophilahonor, som hade parats

efter uppfödning med halotanmättad sockerlösning (0,345% halotan), uppvisade disomi och nullosomi i något högre frekvens än ägg efter *Drosophilahonor*, som hade uppfötts med halotanfri sockerlösning (27). Skillnaden blev signifikant, då data från olika uppfödning försök slogs samman. Fenomenet kunde påvisas i försök där parningen inträffade inom 1-3 dygn efter exponeringsavbrott, vilket tyder på att halotaneffekten utövades på mogna oocyter. Iakttagelsen tolkas som uttryck för non-disjunction framkallad av inverkan på spindelmekanismen.

5.2. Kromosomskador

Vid undersökning av anesthesiologer och narkosköterskor (67) samt patienter som har genomgått halotananestesi (68) har man vid jämförelse med motsvarande oexponerade grupper inte kunnat påvisa någon ökad frekvens av systerkromatidutbyten i lymfocyter. Samma resultat har erhållits efter halotanexposition under en timme av ovarieceller från kinesisk hamster (123). Coate och medarbetare (28) har inte kunna påvisa någon ökad frekvens av kromosomaberrationer i spermier eller benmärgs-celler från råttor som hade exponerats för en blandning av 8,8 mg halotan per m³ (1 ppm) och 90 mg lustgas per m³ (50 ppm) under 60 dagar.

6. KARCINOGENA EFFEKTER

Anestesipersonal är alltid blandexponerad för flera narkosgaser samt även för substanser av annan natur. Eventuella avvikelser i tumörmorbiditeten eller tumörmortaliteten hos dylika populationer jämfört med riksgenomsnitt eller oexponerade referenspopulationer kan därför inte sammankopplas med en enstaka narkosgas, t ex halotan. Det kan dock noteras, att Bruce och medarbetare (15) vid en prospektiv kohortstudie som löpte mellan åren 1967-71 och omfattade medlemmar i American Society of Anesthesiologists inte har kunnat bekräfta en tidigare framförd misstanke (14), att anesthesiologer skulle drabbas av överdödlighet i cancer i lymfatisk och retikuloendothelial vävnad. Inom anesthesiologgruppen förekom en lägre

mortalitet än förväntat på basen av mortaliteten bland livförsäkringsinnehavare i ett mycket stort amerikanskt försäkringsbolag. Även tumörmortaliteten var lägre än förväntat både totalt och med avseende på leukemi.

I en omfattande undersökning (30), där man genom en enkätstudie har jämfört kancermorbiditeten bland amerikansk sjukvårdspersonal med och utan narkosgasexposition, kunde det inte påvisas några signifikanta skillnader med avseende på den totala cancerförekomsten bland män. Däremot uppvisade narkosgasexponerade kvinnor en tendens till ökad kancermortalitet med ratkvoter av storleksordningen 1,5 - 2. Resultatet är emellertid svårbedömt, eftersom bortfallet bland kvinnorna var 42% inom de exponerade grupperna och hela 57% inom de oexponerade grupperna. Det förekom fler fall av leukemi och lymfom i exponerade än oexponerade grupper men skillnaden är inte statistiskt signifikant.

Vid en undersökning (36), där förekomsten av tumörsjukdom hos narkosköterskor i Michigan har undersökts i en brevenkät, och där förväntningsvärden har beräknats på basen av data erhållna ur ett cancerregister i Connecticut, påvisades 7 fall av andra kancertyper än hudcancer under 1971 mot förväntat något över 2 fall. Denna skillnad är signifikant på 5%-nivån, men validiteten är tveksam mot bakgrund av de stora olikheterna mellan studie- och referenspopulationerna. De sju cancerfallen var fördelade mellan sex olika organsystem, och det framkom således ingen anhopning av specifika tumörtyper inom den exponerade gruppen.

Doll och Peto (43) har inte påvisat någon total canceröverdödlighet bland anesthesiologer i förhållande till den totala läkarkohorten i en prospektiv kohortstudie täckande perioden 1951-71 och omfattande manliga engelska läkare över 35 års ålder. Vid analysen har man infört en korrektion för skillnaden i rökvanor mellan olika läkarkategorier. Endast pankreaskancer uppvisade en liten överfrekvens som är signifikant på 5%-nivån (5 observerade fall mot 1,7 förväntade).

Eftersom det inte kunde påvisas någon överfrekvens av pankreaskancer bland "part-time anaesthetists" (1 observerat fall mot 2,7 förväntade) misstänker författarna, att iakttagelsen kan vara slumpbetingad. Överfrekvens av pankreaskancer har inte heller påvisats i andra epidemiologiska undersökningar.

Förekomst av cancer bland barn till personer med yrkesmässig anestesigasexposition har studerats av Corbett och medarbetare (35), men observerade fall var alltför få (4 tumörfall totalt) för att någon meningsfull riskbedömning skulle vara möjlig.

Vid exposition av råtthonor under 104 veckor för en blandning av 88 mg halotan per m³ (10 ppm) och 900 mg lustgas per m³ (500 ppm) har några karcinogena effekter ej kunnat påvisas (29).

7. EXPOSITIONSINDIKATORER

7.1. Lufthalter

Provsamling kan ske i gastät glasspruta (57, 58), i s k "Saran-bags" av polyvinylidenklorid (59), eller genom adsorption på olika medier (18, 60, 72, 90). Det bör observeras att halotan kan adsorberas på väggarna till provsamlingsbehållare, varför prover som har samlats på detta sätt bör analyseras omedelbart.

Halotan kan analyseras med olika metoder såsom gaskromatografi (57, 58, 59, 115), IR-spektrofotometri (21), genom potentiometrisk titrering av fluorväte med en fluorkänslig elektrod efter kondensation i köldfälla och pyrohydrolys av halotanet (19) samt genom masspektroskopi (122). Se även appendix II.

7.2. Biologiska indikatorer

Upptag av halotan i organismen kan detekteras genom analys av halotanhalt i alveolarluft (57, 58). Denna metod förutsätter att analysen utförs i omedelbar anslutning till expositionen.

Vid laboratorieförsök har det framkommit att koncentrationen av trifluorättiksyra i blod kan avspegla expositionsgraden då "steady state" har uppnåtts. Under dessa betingelser motsvaras ca 45 mg halotan per m³ (5 ppm) i inandningsluften av ca 2,5 µg trifluorättiksyra/ml blod (38). Det föreligger även en tendens till ökad bromidhalt i blod (71) och urin (41) hos operationssalspersonal efter arbete med halotananestesi. Rent praktiskt föreligger det emellertid stora svårigheter att bedöma expositionsgraden med ledning av metabolitanalyser. Sålunda uppnås inte "steady state" beträffande trifluorättiksyrakoncentrationen i blod förrän efter ca en veckas daglig halotanexposition (38).

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Effekter av engångsexponering

8.1.1. Akut övergående effekt: Vid akut exposition för höga halter av halotan inträder en snabbt reversibel medvetslöshet, vars djup varierar med expositionsgraden. Halotan har praktiskt taget inga lokalirriterande effekter vid koncentrationer som ger upphov till akut medvetslöshet. Dessa egenskaper har gjort halotan till en av de viktigaste narkosgaserna för djup narkos i samband med kirurgiska ingrepp.

Malign hypertermi är en sällsynt komplikation till narkos och kan utlösas av diverse narkosmedel, däribland halotan, hos därtill predisponerade individer (42). Halotanutlöst hypertermi har även beskrivits inom veterinärmedicinen (88, 117).

8.1.2. Bestående skada: Effekten av oral halotantillförsel har redovisats under 1.1.2.

Efter accidentell tillförsel av 9 ml (16,8 g) halotan intravenöst på en frisk 42-årig man inträdde döden efter ca 3 timmar trots intensivvård (10). Den omedelbara dödsorsaken var lungödem, som sannolikt hade utlösts av en direkt toxisk effekt på lungkärlen.

Anisimova och medarbetare (4) har bestämt LC50- och LD50-halterna för halotan vid försök på råttor, möss och marsvin efter 4 timmars exponeringstid. Resultaten framgår av följande tabell:

	LC50 (mg/m ³)	LD50 (oralt) (mg/kg)
Möss	93.600	-
Råtta (hanar)	120.000	
Råtta (honor)	96.000	
Råtta (ej könsspecificerat)		5.680
Marsvin	-	6.000

8.2. Effekter av långvarig exponering

8.2.1. Övergående effekt: Vid en undersökning omfattande 84 anesthesiologer som exponerades för halotanhalt av storleksordningen 100 - 200 mg/m³ (11 - 22 ppm) angavs huvudvärk av 75%, trötthet av 55% och "allmän svaghet" som tilltog under arbetsdagen av 28% (4). Det framgår inte klart i vad mån de undersökta anesthesiologerna även var exponerade för andra narkosgaser än halotan.

Korttilla och medarbetare (77) har genomfört ett antal psykometriska tester på 19 narkosköterskor inom en timme efter avslutat arbete och jämfört resultaten med motsvarande undersökning på 11 sjuksköterskor utan kontakt med narkosgaser. Narkosköterskornas exposition värderades genom bestämning av halotanhalt i utandningsluft som var i genomsnitt 130 och 90 mg per m³ (15 ppm och 10 ppm) 15 respektive 30 minuter efter expositionsavbrott. Någon skillnad mellan de båda grupperna kunde inte påvisas. Däremot befanns frivilliga försökspersoner utan anestesiarbete som under 3,5 minuter hade exponerats för 88 mg halotan per m³ (10 ppm) i lustgas-oxygenblandning få en

signifikant nedsättning av testresultaten, trots att de hade lägre halotanhalt i utandningsluften än narkosköterskorna. Resultaten antyder att yrkesbetingad halotanexposition kan resultera i en ökad tolerans mot detta ämne.

8.2.2. Bestående effekt: Beträffande i litteraturen redovisade skador på olika organsystem framkallade av halotan hänvisas till punkt 3 (organeffekter).

Det har genomförts åtskilliga undersökningar, där man har studerat förekomsten av olika symtom hos anestesipersonal inom sjukvården. I några arbeten, där avvikelser från det normala har iakttagits, har orsaken av författarna bedömts vara yrkesmässig exposition för halotan (7, 11, 69). Anestesipersonal är emellertid som regel utsatt för en mycket komplicerad blandexposition för olika anestesimedel, andra kemiska substanser som förekommer inom sjukvården och även för påfrestande miljöfaktorer av icke-kemisk natur som kan påverka det subjektiva välbefinnandet, exempelvis oregelbunden arbetstid och psykisk påfrestande framkallad av andra arbetsfaktorer än halotanexposition. Det är därför svårt att sammankoppla exposition för ett enstaka narkosmedel med iakttagelser gjorda vid gruppundersökningar av denna typ.

9. FORSKNINGSBEHOV

Epidemiologiska undersökningar har som regel genomförts på sjukvårdspersonal utsatt för blandexpositioner där halotan har ingått som en komponent vid sidan av andra narkosgaser såsom lustgas, eter eller enfluran. Inte sällan avspeglar dessa undersökningar effekter av expositionsnivåer, som var aktuella under 1950-talet fram till första hälften av 1970-talet. Som en följd av förbättrad anesthesiologisk teknik har den genomsnittliga expositionsnivån för narkosgaser i samband med operationsarbete successivt sjunkit i de skandinaviska länderna under hela denna period samt även därefter.

Mot denna bakgrund måste det bedömas vara angeläget att noggrannare studera effekten av exposition för halotan i koncentrationer av den storleksordning, som numera är aktuell vid narkos- och operationsarbete. Man bör även prioritera utveckling av nya eliminationstekniska åtgärder karakteriserade av god effektivitet i kombination med låg kostnad och enkelhet i handhavandet.

10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Halotan används praktiskt taget alltid i kombination med lustgas och i sällsynta fall i kombination med andra narkosgaser, medan helt renodlad halotannarkos är utomordentligt sällan förekommande. Frånsett korta moment i narkosernas inledningskede brukar halotanhalten i den tillförda oxygen-lustgasblandningen sällan överskrida 1 - 2%. Den samtidiga lustgashalten brukar vara av storleksordningen 50 - 70%. Eftersom halotan och lustgas blandas med varandra i narkosutrustningen innan de tillförs patienten och sprids till omgivningen, kommer de luftburna halotan- och lustgashalterna att samvariera med varandra i samband med narkosgivning. Halotanemissionen i operationssalar brukar som regel vara 1 - 2% av den samtidiga lustgasemissionen. Under pågående narkos kommer sålunda 180 mg lustgas per m³ (100 ppm) (nu gällande hygieniskt gränsvärde för detta ämne) endast sällan att åtföljas av högre halotanhalter än 20 mg per m³ (2 ppm). Spridning av halotan frikopplad från lustgas kan förekomma i samband med läckage från narkosapparatur samt vid fyllning, rengöring och justering av halotanförgasare.

Det känsligaste organet vid korttidsexposition är centrala nervsystemet. Vid kontrollerade akuta försök på människa, där effekten har registrerats medelst psykometriska tester, har försökspersonerna som regel exponerats för en blandning av halotan och lustgas. Inga reproducerbara effekter har påvisats vid expositions nivåer under 90 mg halotan per m³ (10 ppm) kombinerat med 900 mg lustgas per m³ (500 ppm). Vid akutförsök där frivilliga försökspersoner har exponerats för enbart

halotan, har mätbara effekter inte påvisats vid expositions-nivåer av storleksordningen 880 - 1.300 mg per m³ (100 - 150 ppm) (109) upp till 1.750 mg per m³ (200 ppm) (32).

Leverpåverkan i form av övergående transaminasstegring förekommer ibland efter halotannarkos (44), medan höggradig lever-skada är en sällsynt komplikation även efter narkosframkallande exponeringsnivåer (22). Leverpåverkan i samband med halotanexponering i arbetsmiljöer är uppenbarligen mycket sällsynt. Under mer än två decennier har det över hela världen rapporterats endast ett par kasuistiska meddelanden (9, 75) av dylik karaktär.

Vid bedömning av långtidseffekter framkallade av halotanexposition bör i första hand beaktas effekten på reproduktionsorgan och graviditetsutfall liksom risken för genotoxiska skador.

Tabell 1. Samband mellan exponering/dos och effekt för halotan hos människa.

Halt	Exp. tid	Effekt	Ref.
35 ml (65 g)	per os	Död inom 12 timmar	111
1.760 mg/m ³	2,5 tim.	Ingen effekt på komplex reaktionstid	32
290 mg/m ³	-	Medianvärde för lukt-tröskel.	48

I enstaka djurförsök har man kunnat påvisa effekter på gonaderna efter långvarig exposition för 90 - 200 mg halotan per m³ (10 - 20 ppm) tillsammans med 900 mg lustgas per m³ (500 ppm) (3, 28). Vid djurförsök har ökad missbildningsfrekvens

kunnat påvisas först då honorna har exponerats för anestetiska halotankoncentrationer under känslig graviditetsfas. Mätbar effekt på fostervikt framkommer vid exposition för 8.800 mg halotan per m³ (1.000 ppm) (121), vilket även medför påverkat allmäntillstånd hos djurhonorna i form av sänkt kroppsvikt.

Tabell 2. Samband mellan exposition och effekt för halotan (djurförsök).

Halt (mg/m ³)	Exp. tid	Djur	Effekt	Ref
120.000	Akut inhalation, 4 tim	Råtta	LC50	4
96.000	"-	Råtta	LC50	4
93.600	"-	Mus	LC50	4
70.500	20 timmar	Mus	Ingen ökad frekvens av patologiska spermatozoer	81
28.200	8 tim. dagl. under graviditetsdag 8-12	Råtta	Ingen teratogen eller teratotoxisk effekt	97
14.100	8 tim. dagl. hela graviditeten (21 dygn)	Råtta	Nedsatt fostervikt	97
4.400	8 tim/dag, 5 dgr/vecka i 4 veckor	Råtta	Elektronmikroskopiska förändringar i CNS och njurar	24, 25, 26
1.230	1-3 månader	Marsvin	Ökad fettinlagring i lever	53
1.024	"Kroniskt försök"	Råtta	Testisatrofi	3
90	8 tim/dag, 5 dgr/vecka i 8 veckor	Råtta	Ringa elektronmikroskopiska förändringar i CNS och njurar	24, 25, 26
6000 mg/kg	Akut oral tillförsel	Marsvin	LD50	4
5680 mg/kg	Akut oral tillförsel	Råtta	LD50	4

Vid studier på bakteriekulturer och insekter har halotan i sig självt visat sig sakna eller ha mycket ringa genotoxisk aktivitet. En övergående förlångsammning av DNA-syntesen utan inverkan på mitoserna har påvisats hos gnagare som har exponerats för halotanhalter strax under anestetiska koncentrationer. Däremot kan vissa möjliga halotanmetaboliter framkalla kromosomaberrationer i modellsystem.

Det har i flera undersökningar framkommit att narkosgasexponerade yrkeskategorier inom sjukvården kan få en mätbart ökad missfallsbenägenhet. I några undersökningar har det även framkommit en tendens till ökad missbildningsfrekvens bland barn till kvinnlig narkospersonal. Dessa yrkesgrupper är emellertid utsatta för en komplicerad blandexposition, där expositionen för andra narkosgaser (framför allt lustgas) ofta är väsentligt högre än för halotan.

11. SAMMANFATTNING

Halotan. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbet och Hälsa 1984:17

Halotan är en av de oftast använda narkosgaserna. Det används praktiskt taget alltid i kombination med lustgas, och under narkos brukar halotanemissionen vara 1 - 2% av den samtidiga lustgasemissionen.

Det känsligaste organet vid korttidsexponering är CNS. Vid bedömning av långtidsexponering bör möjlig inverkan på reproduktionsorgan och graviditetsutfall beaktas, liksom eventuell risk för genotoxiska skador.

På grund av förekommande blandexposition är det svårt att sammankoppla ökad frekvens av graviditetskomplikationer bland kvinnlig narkospersonal till exposition för ämnet halotan. Dessa yrkesgrupper är alltid exponerade även för andra narkosgaser, andra substanser som förekommer inom sjukvården och även för påfrestande miljöfaktorer av icke-kemisk natur.

Nyckelord: Akuteffekt, exponering, halotan, hygieniskt gränsvärde, kronisk effekt, narkosgas.

12. ENGLISH SUMMARY

Halothane. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1984:17

Halothane is one of the most commonly used anaesthetic gases because of its lack of irritant properties and because it is not flammable or explosive. It is almost always used in combination with nitrous oxide. During anaesthetic work the emission of halothane is usually 1-2 per cent of the coexistent emission of nitrous oxide. In public health atmospheric pollution by pure halothane occurs through leakage from anaesthetic machines and when halothane vaporizers are filled, cleaned and adjusted.

The organ most susceptible to acute halothane exposure is the central nervous system. Exposure to halothane at concentrations under 90 mg/m^3 (10 ppm) plus 900 mg nitrous oxide per m^3 (500 ppm) does not induce reproducible effects identifiable in psychometric tests. When volunteers were exposed to pure halothane vapour, no measurable effects were recorded at concentrations of $880 - 1760 \text{ mg/m}^3$ (100 - 200 ppm).

When the consequences of chronic exposure to halothane are estimated, special attention should be devoted to the possible effects on reproductive organs, the outcome of pregnancies and the possible occurrence of genotoxic effects. Several animal experiments disclosed an effect on the gonads after long-term exposure of the animals to $90 - 180 \text{ mg/m}^3$ (10 - 20 ppm) in combination with 900 mg/m^3 (500 ppm) nitrous oxide. An increase in the malformation rate did not appear until the dams were exposed to anaesthetic concentrations of halothane during a sensitive phase of their pregnancy. In animal experiments, foetal weights were only influenced when exposure levels were high enough to affect the weight of the dams. In

experiments on bacterial cultures and insects, halothane alone displayed no or only limited genotoxic activity.

It is difficult to establish any link between an increased incidence of pregnancy complications in female anaesthetic staff and exposure to halothane. This occupational category is also exposed to other anaesthetic gases, other substances found in hospitals and non-chemical environmental hazards.

Key words: Acute effect, anaesthetic gas, chronic effect, exposure, halothane, threshold limit value.

In Swedish, 132 references.

REFERENSER

1. Ahlgren FH: The effect of halothane anesthesia on heart function during normovolemia and hypovolemia in the dog. *Acta Anaesthesiol Scand* 22 (1978) 93-97.
2. Airaksinen MM: Toxicity of the metabolites of halothane. *Progr Anaesthesiol Proc World Congress Anaesthesia*, (1970) 326-329.
3. Anisimova IG: Gonadotoxic and embryotoxic actions of fluothane. *Gig Sanit* 4 (1981) 21-24 (ryska).
4. Anisimova IG, Blagodarnaya OA, Krechkovskii EA, Sakharova LN, Nikitenko TK: Toxicological characteristics of fluothane. *Gig Truda* 3 (1980) 36-37 (ryska).
5. Askrog V, Harvald B: Resultater av genetiske undersøgelser over dansk anaestesipersonal. *Nord Med* 83 (1970) 177-178.
6. Baden JM, Brinkenhoff M, Wharton RS, Hitt BA, Simmon VF, Mazze RI: Mutagenicity of volatile anesthetics: Halothane. *Anesthesiology* 45 (1976) 311-318.
7. Bardzik J, Przeździak J, Bardzik I: Immunoglobulins in persons with long-term exposure to halothane. *Anaesth Resus Inten Therap* 3 (1975) 285-290.
8. Basford AB, Fink BR: The teratogenicity of halothane in the rat. *Anesthesiology* 29 (1968) 1167-1173.
9. Belfrage S, Ahlgren I, Axelson S: Halothane hepatitis in an anaesthetist. *Lancet* 2 (1966) 1466-1467.
10. Berman P, Tattersall M: Self-poisoning with intravenous halothane. *Lancet* 1 (1982) 340.
11. Blagodarnaya OA, Popova TB, Snegova GV, Nevskaya YM, Podoba EV, Volkova IM, Komarova TO, Shatskaya NN, Manzhosova GB, Pavlovskaya GS: Comprehensive clinicohygienic and psychophysiological evaluation of the work and health of anesthetists. *Gig Tr Prof Zabol* 6 (1981) 9-13 (ryska, engelsk sammanfattning).
12. Brody GL, Sweet RB: Halothane anaesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology* 24 (1963) 29-37.
13. Bruce DL, Bach MJ: Effects of trace anaesthetic gases on behavioural performance on volunteers. *Br J Anaesth* 48 (1976) 871-876.
14. Bruce DL, Eide KA, Linde HW, Eckenhoff JE: Causes of death among anesthesiologists: A 20-year survey. *Anesthesiology* 29 (1968) 565-569.
15. Bruce DL, Eide KA, Smith NJ, Seltzer F, Dykes MHM: A prospective survey of anesthesiologist mortality, 1967-1971. *Anesthesiology* 41 (1974) 71-74.
16. Bruce DL, Traurig HH: The effect of halothane on the cell cycle in rat small intestine. *Anesthesiology* 30 (1969) 401-405.
17. Bunker JP, Blumenfeldt CM: Liver necrosis after halothane anesthesia: Cause or coincidence? *N Engl J Med* 268 (1963) 531-534.
18. Burm AG, Spierdijk J: A method of sampling halothane and enflurane present in trace amounts in ambient air. *Anesthesiology* 50 (1979) 230-233.
19. Bösch H: Die Bestimmung des Narkosemittels Fluothane in Raumluft. *Sichere Arbeit* 28:4 (1975) 17-19.

20. Cahalan MK, Johnson BH, Eger EI: Relationship of concentrations of halothane and enflurane to their metabolism and elimination in man. *Anesthesiology* 54 (1981) 3-8.
21. Campbell RL, Hannifan MA, Reist PC, Gregg PM, Hill C: Exposure to anesthetic waste gas in oral surgery. *J Oral Surg* 35 (1977) 625-630.
22. Carney FMT, Van Dyke RA: Halothane hepatitis: A critical review. *Anesth Analg (Cleve)* 51 (1972) 135-160.
23. Cascorbi HF, Blake DA, Helrich M: Differences in the biotransformation of halothane in man. *Anesthesiology* 32 (1970) 119-123.
24. Chang LW, Dudley AW, Jr, Katz J: Pathological changes in the nervous system following in utero exposure to halothane. *Environ Res* 11 (1976) 40-51.
25. Chang LW, Dudley AW, Jr, Lee YK, Katz J: Ultrastructural changes in the nervous system after chronic exposure to halothane. *Exp Neurol* 45 (1974) 209-219.
26. Chang LW, Dudley AW, Jr, Lee YK, Katz J: Ultrastructural changes in the kidney following chronic exposure to low levels of halothane. *Am J Pathol* 78 (1975) 225-232.
27. Clements J, Todd NK: Halothane and non-disjunction in *Drosophila*. *Mut Res* 91 (1981) 225-228.
28. Coate WB, Kapp RW, Jr, Lewis TR: Chronic exposure to low concentrations of halothane-nitrous oxide: Reproductive and cytogenetic effects in the rat. *Anesthesiology* 50 (1979) 310-318.
29. Coate WB, Ulland BM, Lewis TR: Chronic exposure to low concentrations of halothane-nitrous oxide: Lack of carcinogenic effect in the rat. *Anesthesiology* 50 (1979) 306-309.

30. Cohen EN, Brown BW, Bruce DL, Cascorbi HF, Corbett TH, Jones TW, Whitcher CE: Occupational disease among operating room personnel. A national study. Report of an Ad Hoc Committee on the effects of trace anesthetics on the health of operating room personnel. *American Society of Anesthesiologists. Anesthesiology* 41 (1974) 321-340.
31. Cohen EN, Trudell JR, Edmunds HN, Watson E: Urinary metabolites of halothane in man. *Anesthesiology* 43 (1975) 392-401.
32. Cook TL, Smith M, Starkweather JA, Winter PM, Eger EI: Behavioral effects of trace and subanesthetic halothane and nitrous oxide in man. *Anesthesiology* 49 (1978) 419-424.
33. Corbett TH: Retention of anesthetic agents following occupational exposure. *Anesth Analg (Cleve)* 52 (1973) 614-618.
34. Corbett TH, Ball GL: Respiratory excretion of halothane after clinical and occupational exposure. *Anesthesiology* 39 (1973) 342-345.
35. Corbett TH, Cornell RG, Endres JL, Lieding K: Birth defects among children of nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 41 (1974) 341-344.
36. Corbett TH, Cornell RG, Lieding K, Endres JL: Incidence of cancer among Michigan nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 38 (1973) 260-263.
37. Curelaru I, Stanciu S, Nicolau V, Fuhrer H, Iliescu M: A case of recovery from coma produced by the ingestion of 250 ml of halothane. *Br J Anaesth* 40 (1968) 283-288.
38. Dallmeier E, Henschler D: Halothan-Belastung am Arbeitsplatz im Operationssaal. *Dtsch Med Wochenschr* 106 (1981) 324-328.

39. Dalsgaard-Nielsen J, Gormsen J: Effects of halothane on platelet function. *Thromb Haemost* 44 (1980) 143-145.
40. Dalsgaard-Nielsen J, Risbo A, Simmelkjaer P, Gormsen J: Impaired platelet aggregation and increased bleeding time during general anaesthesia with halothane. *Br J Anaesth* 53 (1981) 1039-1042.
41. Desbaumes E, Imhoff C: Effects of halothane emissions on surgical theater personnel. *Beckman Info (Geneve)* 1 (1975) 35-38.
42. Dodd MJ, Phattiyakul P, Silpasuvan S: Suspected malignant hyperthermia in a strabismus patient. A case report. *Arch Ophthalmol* 99 (1981) 1247-1250.
43. Doll R, Peto R: Mortality among doctors in different occupations. *Br Med J* 1 (1977) 1433-1436.
44. Dundee JW, Fee JPH, McIlroy PDA, Black GW: Prospective study of liver function following repeat halothane and enflurane. *J R Soc Med* 74 (1981) 286-291.
45. Döring HJ: Reversible and irreversible forms of contractile failure caused by disturbances by general anesthetics in myocardial ATP utilization. *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism* (Ed: A. Fleckstein & N.S. Dhalla). University Park Press. Baltimore 1975, Vol. 5, 395-403.
46. Eger EI, Lundgren C, Miller SL, Stevens WC: Anesthetic potencies of sulfur hexafluoride, carbon tetrafluoride, chloroform and ethrane in dogs. *Anesthesiology* 30 (1969) 129-135.
47. Evenwel RF, Kelzer HJ, van Putten LM: Preferential inhibition of DNA synthesis in mouse hemopoietic cells by halothane. *Cancer Res* 36 (1976) 3156-3159.

48. Flemming DC, Johnstone RE: Recognition thresholds for diethyl ether and halothane. *Anesthesiology* 46 (1977) 68-69.
49. Förster M, v. Butler I: Mutagene Effekte des Halothans. II. Erhöhung des Schwesterchromatidaustauschrate an in vitro behandelten Schweinelymphozyten. *Z Tierzüchtg Züchtgsbiol* 99 (1982) 257-260.
50. Gamberale F, Svensson G: The effect of anesthetic gases on the psychomotor and perceptual functions of anesthetic nurses. *Work Environ Health* 11 (1974) 108-113.
51. Garro AJ, Phillips RA: Mutagenicity of the halogenated olefin, 2-bromo-2-chloro-1,1-difluoroethylene, a presumed metabolite of the inhalation anesthetic halothane. *Mut Res* 54 (1978) 17-22.
52. Genestal M, Jorda MF, Guittard P, Caval E, Cathala B, Lareng L: Traitement d'un cas d'état de mal asthmatique par l'halothane. *Nouv Presse Med* 9 (1980) 3360-3361.
53. Gerardi AU, Morozzi A, Bunetti P: Sull'influenza dell'esposizione cronica a vapori anestetici nell'organismo vivente. *Atti Accad Anat Chir* 67 (1976) 319-359.
54. Göthe C-J: Toxikologiska problem vid eldbekämpning med speciell inriktning på eldsläckningsvätskor av halokar-bontyp. *Produktkontrollnämnden, D-nr 228/73* (1973).
55. Göthe C-J, Dahlgren B-E, Hallén B, Olander L, Övrum P: Narkosgaser som yrkesrisk. Vad kan vi göra för att eliminera riskerna? *Läkartidningen* 73 (1976) 2553-2563.

56. Göthe C-J, Hoffman O: The consequences on pregnancies of smoking and occupational exposure to anaesthetic gases. Proc "IVth Swedish-Yugoslav Days on Occupational Medicine", Ohrid, May 1976, Alkaloid, Skopje, (1977) 11-27.
57. Göthe C-J, Övrum P, Hallén B: Exposition för narkosgaser och etanol vid arbete i operationssalar. Arbete och Hälsa (Sthlm), 1976:10 (1976) 20 pp.
58. Göthe C-J, Övrum P, Hallén B: Exposure to anesthetic gases and ethanol during work in operating rooms. Scand J Work Environ Health 2 (1976) 96-106.
59. Hallén B, Ehrner-Samuel H, Thomason M: Measurements of halothane in the atmosphere of an operating theatre and in expired air and blood of the personnel during routine anaesthetic work. Acta Anaesthesiol Scand 14 (1970) 17-27.
60. Halliday MM, Anderson J: Determination of halothane in operating theatre air by using a passive organic vapour dosimeter. Analyst 105 (1980) 289-292.
61. Halsey MJ: Physicochemical properties of inhalational anaesthetics. General Anaesthesia 1 (1980) 45-65.
62. Halsey MJ, Green CJ, Monk SJ, Doré C, Knight JF, Luff NP: Maternal and paternal chronic exposure to enflurane and halothane: Fetal and histological changes in the rat. Br J Anaesth 53 (1981) 203-215.
63. Hammer JA, Rannels DE: Effects of halothane on protein synthesis and degradation in rabbit pulmonary macrophages. Am Rev Respir Dis 124 (1981) 50-55.

64. Harris DL, Bice DE, Mauderly JL: The effects of halothane and sodium pentobarbital on specific immune mechanisms in the lung. Annual Report of the Inhalation Toxicology Research Institute. Lovelace Biomedical and Environmental Research Institute (1978) 402-405.
65. Haun CC, Vernot EH, Geiger DL, McNerney JM: The inhalation toxicity of pyrolysis products of bromochloromethane (CH_2BrCl) and bromotrifluoromethane (CBrF_3). Am Ind Hyg Assoc J 30 (1969) 551-558.
66. Hunter JM, Jones RS, Snowdon SL, Utting JE: Cardiovascular and renal effects of enflurane and halothane in the dog. Res Vet Sci 31 (1981) 177-181.
67. Husum B, Wulf HC: Sister chromatid exchanges in lymphocytes in operating room personnel. Acta Anaesthesiol Scand 24 (1980) 22-24.
68. Husum B, Wulf HC, Niebuhr E: Sister chromatid exchanges in lymphocytes after anaesthesia with halothane or enflurane. Acta Anaesthesiol Scand 25 (1981) 97-98.
69. Ivanova S, Panova Z: A study of the health status of hospital staff exposed to anaesthetics. Letopisi Hig-Epidemiol Sluzba (Sofia) 9 (1976) 42-44 (bulgariska).
70. Johnstone M: The human cardiovascular response to fluothane anaesthesia. Br J Anaesth 28 (1956) 392-410.
71. Johnstone RE, Andrews R, Brummund W, Jr: Bromide concentrations of anaesthetists. Anesthesiology 43 (1975) 128.
72. Kavanagh S, Miller SL, Seal J, Stevens AJ, Swale J, Reaveley DA: An evaluation of the Porton diffusion sampler for long-term monitoring of halothane vapour concentrations. Ann Occup Hyg 23 (1980) 133-146.

73. Kennedy GL, Jr, Smith SH, Keplinger ML, Calandra JC: Reproductive and teratologic studies with halothane. *Toxicol Appl Pharmacol* 35 (1976) 467-474.
74. Kessler G, Schöntag G: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über die abortive Wirkung chlorierter Kohlenwasserstoffinhalationsnarkotika. *Prakt Anästh* 13 (1978) 162-165.
75. Klatskin G, Kimberg DV: Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist. *N Engl J Med* 280 (1969) 515-522.
76. Knill-Jones RP, Rodrigues LV, Moir DD, Spence AA: Anaesthetic practice and pregnancy. Controlled survey of women anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1 (1972) 1326-1328.
77. Korttila K, Pfäffli P, Linnoila M, Blomgren E, Hänninen H, Häkkinen S: Operating room nurses' psychomotor and driving skills after occupational exposure to halothane and nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 22 (1978) 33-39.
78. Korttila K, Tammisto T, Ertama P, Pfäffli P, Blomgren E, Häkkinen S: Recovery, psychomotor skills, and simulated driving after brief inhalational anesthesia with halothane or enflurane combined with nitrous oxide and oxygen. *Anesthesiology* 46 (1977) 20-27.
79. Kramers PGN, Burm AGL: Mutagenicity studies with halothane in *Drosophila melanogaster*. *Anesthesiology* 50 (1979) 510-513.
80. Krechkovsky EA, Shkvar LA: On the mutagenic effect of fluothane. *Eksp Khir Anesteziol* 5 (1973) 72-73 (ryska, engelsk sammanfattning).

81. Land PC, Owen EL, Linde HW: Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology* 54 (1981) 53-56.
82. Lansdown ABG, Pope WDB, Halsey MJ, Bateman PE: Analysis of fetal development in rats following maternal exposure to subanesthetic concentrations of halothane. *Teratology* 13 (1976) 299-303.
83. Lee KS, Park SS: Effect of halothane, enflurane and nitrous oxide on tracheal ciliary activity in vitro. *Anesth Analg (Cleve)* 59 (1980) 426-430.
84. Lehane JR, Jordan C, Jones JG: Influence of halothane and enflurane on respiratory airflow resistance and specific conductance in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 52 (1980) 773-781.
85. Lindenbaum J, Leifer E: Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *N Engl J Med* 268 (1963) 525-530.
86. McCoy EC, Hankel R, Rosenkranz HS, Giuffrida JG, Bizzari DV: Detection of mutagenic activity in the urines of anesthesiologists: A preliminary report. *Environ Health Perspect* 21 (1977) 221-223.
87. MacEwen JD: Toxicology of pyrolysis products of halogenated agents. In "An Appraisal of Halogenated Fire Extinguishing Agents". Proc. of a Symposium, Apr 11-12, 1972 held at National Academy of Sciences, Washington, D.C. (1972) 53-58.
88. McGrath CJ, Rempel WE, Jessen CR, Addis PB, Crimi AJ, Ruff J: Protection from halothane-induced porcine malignant hyperthermia syndrome by Droperidol. *Lab Anim Sci* 30 (1980) 992-996.

89. Marier JR: Halogenated hydrocarbon environmental pollution: The special case of halogenated anesthetics. *Environ Res* 28 (1982) 212-239.
90. Mazur JF, Podolak GE, Esposito GG, Rinehart DS, Glenn RE: Evaluation of a passive dosimeter for collection of 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane and 2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether in hospital operating rooms. *Am Ind Hyg Assoc J* 41 (1980) 317-321.
91. Mazze RI, Calverley RK, Smith NT: Inorganic fluoride nephrotoxicity: Prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 46 (1977) 265-271.
92. Miller ED, Kistner JR, Epstein RM: Whole-body distribution of radioactively labelled microspheres in the rat during anesthesia with halothane, enflurane, or ketamine. *Anesthesiology* 52 (1980) 296-302.
93. Montgomery JB: The effect of halothane on the newborn infant delivered by Caesarean section. *Br J Anaesth* 33 (1961) 156-160.
94. Morr-Strathmann U, Morr H: Influence of inhalation anaesthetics on bronchomotor tone - Animal experiments on vago-vagal reflex bronchoconstriction. *Acta Anaesthesiol Scand (Suppl.)* 71 (1979) 39-42.
95. Olander L: Operationsrums ventilationsstandard. Lustgas-koncentrationer i operationsrum. *Arbete och Hälsa* 3 (1974) 41 pp.
96. Paronetto F, Popper H: Lymphocyte stimulation induced by halothane in patients with hepatitis following exposure to halothane. *N Engl J Med* 283 (1970) 277-280.

97. Pope WDB, Halsey MJ, Lansdown ABG, Simmonds A, Bateman PE: Fetotoxicity in rats following chronic exposure to halothane, nitrous oxide, or methoxyflurane. *Anesthesiology* 48 (1978) 11-16.
98. Price HL, Dripps RD: General anesthetics. II. Volatile anesthetics: Diethyl ether, divinyl ether, chloroform, halothane, methoxyflurane, and other halogenated volatile anesthetics. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (Ed. L.S. Goodman & A. Gilman), 4:e uppl. Mc Millan, London, (1980) 79-92.
99. Raventós J: The action of fluothane - a new volatile anaesthetic. *Br J Pharmacol* 11 (1956) 394-410.
100. Rehder K, Forbes J, Alter H, Hessler O, Stier A: Halothane biotransformation in man: A quantitative study. *Anesthesiology* 28 (1967) 711-715.
101. Reinhold P, Audick W, Bohn G: Verlauf des Blutspiegels von Halothan und Enfluran in der Abflutungsphase. *Z Rechtsmed* 87 (1981) 75-84.
102. Reynolds ES, Moslen MT: Halothane hepatotoxicity: Enhancement of polychlorinated biphenyl pretreatment. *Anesthesiology* 47 (1977) 19-27.
103. Sachdev K, Cohen EN, Simmon VF: Genotoxic and mutagenic assays of halothane metabolites in *Bacillus subtilis* and *Salmonella typhimurium*. *Anesthesiology* 53 (1980) 31-39.
104. Schöntube EK, Schädlich MO: Beobachtungen über EEG-Veränderungen bei Anästhesisten infolge ihres Aufenthaltes in halan- und distickstoffoxiddhaltiger Operationsluft. *Z Gesamte Hyg* 18 (1972) 575-580.

105. Schöntube EK, Schöntube M: Halothane-Syndrom. Über die Möglichkeit der Allergie durch 1,1,1-Trifluor-2-brom-2-chloräthan (Halan). *Anaesthesist* 22 (1973) 329-333.
106. Siegers C-P, Biltz H, Wächter S: Einfluss von Äthanol, Dithiocarb, Diäthylmaleat und Phenobarbital auf die metabolische Elimination von Halothan bei Ratten. *Anaesthesist* 28 (1979) 373-377.
107. Siegers C-P, Mackenroth T, Wächter S, Younes M: Effects of thyroid dysfunction on the metabolism of halothane, enflurane and methoxyflurane in rats. *Pharmacology* 22 (1981) 41-46.
108. Smith G, Ledingham IM: The influence of halothane anaesthesia on oxygen toxicity. *Br J Anaesth* 43 (1971) 553-560.
109. Smith G, Shirley AW: Failure to demonstrate effect of trace concentrations on nitrous oxide and halothane on psychomotor performance. *Br J Anaesth* 49 (1977) 65-70.
110. Smith BE, Usubiaga LE, Lehrer SB: Cleft palate induced by halothane anesthesia in C-57 black mice. *Teratology* 4 (1971) 242.
111. Spencer JAE, Green NM: Suicide by ingestion of halothane. *JAMA* 205 (1968) 112-113.
112. Stene JK, Laravuso RB, Burns B: Changes in lung membrane diffusing capacity for oxygen produced by halothane. *Anesthesiology* 56 (1982) 97-106.
113. Stirt JA, Berger JM, Roe SD, Ricker SM, Sullivan SF: Halothane-induced cardiac arrhythmias following administration of aminophylline in experimental animals. *Anesth Analg (Cleve)* 60 (1981) 517-520.

114. Sturrok J: Lack of mutagenic effect of halothane or chloroform on cultured cells using the azaguanine test system. *Br J Anaesth* 49 (1977) 207-210.
115. Tunstall ME, Hawksworth GM: Halothane uptake and nitrous oxide concentration. Arterial halothane levels during Caesarean section. *Anaesthesia* 36 (1981) 177-182.
116. Vaismann AI: Über Arbeitszustände in den Operationsräumen und derer Einfluss auf die Gesundheit der Anesthesiologen. *Eksp Khir Anest* 12 (1967) 44-49 (ryska, tysk översättning).
117. Waldron-Mease E, Klein LV, Rosenberg H, Leitch M: Malignant hyperthermia in a halothane-anesthetized horse. *J Am Vet Med Assoc* 179 (1981) 896-898.
118. Valente T, Pane L, Chiapperini D: Studio dell'efficienza del campionamento su carbone attivo del difluorometil-2-cloro-1,1,2-difluoro etil etere e del 1,1,1-trifluoro-2-cloro-2-bromo etano e sua applicazione in alcune sale operatorie. *Ann Ist Super Sanita* 14 (1978) 497-502.
119. Wartell SA, Christopherson R, Watkins CA, Rannels E: Inhibition of synthesis of lung proteins by halothane. *Mol Pharmacol* 19 (1981) 520-524.
120. Waskell L: A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mut Res* 57 (1978) 141-153.
121. Wharton RS, Mazze RI, Baden JM, Hitt BA, Dooley JR: Fertility, reproduction and postnatal survival in mice chronically exposed to halothane. *Anesthesiology* 48 (1978) 167-174.
122. Whitcher CE, Cohen EN, Trudell JR: Chronic exposure to anesthetic gases in the operating room. *Anesthesiology* 35 (1971) 348-353.

123. White AE, Takehisa S, Eger EI, Wolff S, Stevens WC: Sister chromatid exchanges induced by inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 50 (1979) 426-430.
124. Virtue RW, Payne KW: Postoperative death after fluothane. *Anesthesiology* 19 (1958) 562-563.
125. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. *Arbeitsmedizininformation* 5 (1978).
126. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt (1960).
127. Hygieniska gränsvärden. ASS Författningssamling AFS:8, Liber Tryck, Sthlm (1981).
128. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier. Bilag til publikation nr 62: Hygiejniske graensevaerdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
129. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P. No 145, Voorburg (1981).
130. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1981).
131. Technische Regeln für gefährliche Arbeitsstoffe (TRGA). *Bundesarbeitsblatt*, 10 (1982) 37-71.
132. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1983-84. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1983).

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av halotan i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref.
BRD	40	5	1982		131
Danmark	40	5	1981		128
DDR	50 150		1979	T	125
Nederländerna	40	5	1981		129
Norge	40	5	1981		130
Schweiz	40	5	1980		126
Sverige	40	5	1982		127
USA (ACGIH) ¹⁾	400	50	1983-84		132

T = takvärde

1) förväntad ändring

Appendix II

Vid provsamling i spruta eller annan uppsamlingsbehållare bör analys ske omgående p g a risk för halotanadsorption på behållarens väggar. Halotan kan även adsorberas på olika medier som aktivt kol (60, 72, 90, 118) och Porapac Q (18). Eluering av halotan från adsorptionsmediet kan ske med lösningsmedel som hexan (72), koldisulfid (60, 118) eller genom termisk desorption (18).

Vid gaskromatografisk analys används med fördel flamjonisationsdetektor. Separation kan utföras i kolonn packad med 20% SE-30 på Chromosorb W (59) eller 2% Fractronil II på Chromosorb G (57, 58). Det finns även beskrivet en metod att analysera luftburet halotan genom kondensation i köldfälla följt av pyrohydrolys vid 1.100°C samt potentiometrisk bestämning av fluorväte med en fluorkänslig elektrod (19).

Kontinuerlig registrering av luftburna halotanhalter kan utföras medelst IR-spektrofotometri (21).