

1984:

25. **Gudrun Hedberg och Kjell Niemi:** Tankbilförarens arbetsmiljö. En ergonomisk och arbetsfysiologisk studie.
26. **Bengt Sjögren, Vitauts Lidums, Marianne Håkansson och Lars Hedström:** Aluminium i luft och urin vid svetsning i aluminium.
27. **Carl-Göran Ohlson, Christer Hogstedt, Jaak Kiviloog och Gunnar Thiringer:** Validering av frågeformulär för luftvägs-symtom.
28. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 50. Benomyl.
29. ICOST. International Conference on Organic Solvent Toxicity. Stockholm October 15-17, 1984. Abstract book.
30. **Johnny Hedendahl, Ewa Jacobsson, Ulf Landström**  
Lägreffrekvent buller och rena toner i hytter. III. Lägreffrekvent buller och rena toner i trä-, plåt- och murade hytter.
31. **Göran Blomquist och Gunnar Ström:** Fördelning av mögelsvampskonidier i polymera tvåfasssystem.
32. **Ingvar Skare, Lars Arnarp, Torgil Bergström, Rolf Johansson och Thomas Johnson**  
Analysteknik för kontroll av höga gashalter på tryckflaskor
33. **Eva Kristiansen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 51. Fenol.
34. **Jan Rudling:** Utvärdering och bedömning av exponeringsmätningar vid olika tolkningar av nivågränsvärdet.
35. **Gunnar Ahlberg jr, Bernt Bergström, Pirkko Einistö, Christer Hogstedt och Marja Sorsa**  
Mutagen exponering i kemisk industri — screening med urinprov
36. **Kai Savolainen**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 52. Kloroformklorid
37. **Elvy Lagerstedt, Hans Sylwan:** Nyckelordsförteckning till Arbete och Hälsa för tiden 1972—juli 1984.
38. **Per Malmberg, Gullevi Ahling, Torsten Altrén, Sverker Höglund och Urban Palmgren**  
Sjukdomar orsakade av inandad mikrobiellt damm i lantbruksmiljö. Medicinsk, mikrobiologisk och jordbruks-teknisk inventering.  
Förslag till motåtgärder.
39. **Rolf Alexandersson, Göran Hedenstierna, Birgitta Kolmodin-Hedman och Gunnar Rosén.**  
Lungfunktion och subjektiva besvär vid yrkesmässig exponering för formaldehyd.

40. **Rolf Alexandersson, Per Gustavsson, Göran Hedenstierna, Gunnar Rosén och Ester Randma.**  
Diisocyanater-NDI  
Lungfysiologiska undersökningar på personal i gummiindustri.
41. **Steinar Øvrebo**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.  
53. Metanol
42. **Lars Eklund, Steve Kihlberg and David E O'Connor:**  
Vibration levels along the support handle of a portable angle grinder.
43. Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 5.
44. Scientific basis for Swedish Occupational Standards. V.
45. **Åsa Kilbom, Margareta Liew, Elisabeth Lagerlöf och Elisabet Broberg:**  
Ergonomisk studie av muskuloskeletala sjukdomar anmälda som arbetsskador.
46. **Timo Kauppinen:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 54. Klorfenoler.
47. **Bengt-Olov Hallberg, Jan Rudling, Annika Hultman och May Hultengren:**  
En metod för aktiv och passiv provtagning av svaveldioxid i luft med impregnerade filter
48. **Mikael Goldstein och Anders Kjellberg:**  
Ljudstyrkan hos olika typer av buller. En utvärdering av olika frekvensvägningmetoder.
49. **Christer Hogstedt, Leif Aringer och Annika Gustavsson:**  
Etylenoxid och cancer — litteraturoversikt och uppföljning av två epidemiologiska studier.
50. **Gunnar Rosén, Björn Bergström och Ulla Ekholm:**  
Formaldehydexponering på arbetsplatser i Sverige.

1985:

1. **Ulf Hallne:**  
Undersökning av gasbågs svetsares exponering för ozon och kväveoxider vid svetsning med olika skyddsgaser.
2. **Gudrun Hedberg:**  
Förarens arbetsmiljö i samband med närdistribution. En ergonomisk och arbetsfysiologisk studie.
3. **Jan-Erik Hansson, Lars Eklund, Steve Kihlberg, Anders Kjellberg, Ingemar Sternerup, Anders Utter, Klas Weman och Carl-Erik Östergren:**  
Vibrationsexponering vid bilreparationsarbete. Jämförelse av verktyg och arbetsmetoder.
4. **Jan Alexander:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 55. Akrylnitril.

ARBETE OCH HÄLSA 1985:34

1985:34

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

62.

ETYLENGLYKOLMONOALKYLETRAR OCH DERAS ACETATER

Helgi Gudbergsson

Helsingfors, november 1985

ISBN 91-7464-277-4  
ISSN 0346-7821

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.

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
Björn Gylseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Anna Maria Seppäläinen	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna

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.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivande av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värdering av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av läkare Helgi Gudbergsson, Institutet för arbetshygien, Helsingfors. Sakari Someroja, Institutet för arbetshygien, Helsingfors, har varit behjälplig vid utarbetande av appendix II.

Referent: A M Seppäläinen, Institutet för arbetshygien, Helsingfors.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 1985-03-27 antagits som dess dokument.

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

	Sid
BAKGRUND	8
FYSIKALISKA OCH KEMISKA EGENSKAPER	8
TOXIKOLOGI	12
1. METABOLISK MODELL	12
1.1. Upptag	12
1.1.1. Andningsorgan	12
1.1.2. Mag-tarmkanal	13
1.1.3. Hud	13
1.2. Distribution	14
1.3. Biotransformation	14
1.4. Eliminering	17
1.5. Biologiska halveringstider	18
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	18
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	19
3. AKUTTOXICITET	22
4. ORGANEFFEKTER	24
4.1. EGME	24
4.1.1. Hud och slemhinnor	24
4.1.2. Andningsorgan	25
4.1.3. Lever	25
4.1.4. Njurar	25
4.1.5. Blod och blodbildande organ	26
4.1.6. Mag-tarmkanal	28
4.1.7. Hjärta och blodkärl	28
4.1.8. Centrala nervsystemet	28
4.1.9. Perifera nervsystemet	30
4.1.10. Reproduktionsorgan	30
4.1.11. Foster	32
4.2. EGEE	33
4.2.1. Hud och slemhinnor	33
4.2.2. Andningsorganen	33
4.2.3. Lever	34
4.2.4. Njurar	34
4.2.5. Blod och blodbildande organ	35
4.2.6. Mag-tarmkanal	36

	Sid
4.2.7. Hjärta och blodkärl	36
4.2.8. Centrala nervsystemet	36
4.2.9. Perifera nervsystemet	36
4.2.10. Reproduktionsorgan	36
4.2.11. Foster	38
4.3. EGBE	39
4.3.1. Hud och slemhinnor	39
4.3.2. Andningsorgan	40
4.3.3. Lever	40
4.3.4. Njurar	40
4.3.5. Blod och blodbildande organ	41
4.3.6. Mag-tarmkanal	42
4.3.7. Hjärta och blodkärl	42
4.3.8. Centrala nervsystemet	42
4.3.9. Perifera nervsystemet	42
4.3.10. Reproduktionsorgan	42
4.3.11. Foster	43
4.4. EGMEA	43
4.4.1. Hud och slemhinnor	43
4.4.2. Andningsorgan	43
4.4.3. Lever	43
4.4.4. Njurar	43
4.4.5. Blod och blodbildande organ	44
4.4.6. Mag-tarmkanal	44
4.4.7. Hjärta och blodkärl	44
4.4.8. Centrala nervsystemet	44
4.4.9. Perifera nervsystemet	44
4.4.10. Reproduktionsorgan	44
4.4.11. Foster	44
4.5. EGEEA	44
4.5.1. Hud och slemhinnor	44
4.5.2. Andningsorgan	45
4.5.3. Lever	45
4.5.4. Njurar	45
4.5.5. Blod och blodbildande organ	45
4.5.6. Mag-tarmkanal	45

	Sid
4.5.7. Hjärta och blodkärl	45
4.5.8. Centrala nervsystemet	46
4.5.9. Perifera nervsystemet	46
4.5.10. Reproduktionsorgan	46
4.5.11. Foster	46
4.6. EGBEA	46
4.6.1. Hud och slemhinnor	46
4.6.2. Andningsorgan	47
4.6.3. Lever	47
4.6.4. Njurar	47
4.6.5. Blod och blodbildande organ	47
4.6.6. Mag-tarmkanal	47
4.6.8. Hjärta och blodkärl	47
4.6.8. Centrala nervsystemet	47
4.6.9. Perifera nervsystemet	47
4.6.10. Reproduktionsorgan	47
5. ALLERGI	48
6. GENOTOXISKA EFFEKTER	48
6.1. Mutationer i modellsystemet	48
6.2. Kromosomskador	48
7. CARCINOGENA EFFEKTER	49
8. EXPONERINGSINDIKATORER	49
8.1. Lufthalter	49
8.2. Biologiska indikatorer	49
9. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	49
10. FORSKNINGSBEHOV	54
11. DISKUSSION OCH VÄRDERING	54
12. SAMMANFATTNING	57
13. ENGLISH SUMMARY	58
14. LITTERATURFÖRTECKNING	69
Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft.	84
Appendix II. Provtagning och analysmetoder	89
Appendix III. Dokument tidigare utgivna av Nordiska expertgruppen.	92

## BAKGRUND

### Användningsområden

Etylenglykolmonoalkyletrar och deras ättiksyraestrar förekommer under många varumärken (t.ex. Cellosolve<sup>R</sup>, Oxitol<sup>R</sup>, Dowanol<sup>R</sup>, Poly-solv<sup>R</sup>, Ektasolve<sup>R</sup>). Detta dokument handlar om de sex av dessa, som oftast förekommer i industrin: Mono-metyl-, monoetyl- och monobutyletrar av etylenglykol samt acetaterna av dessa. De är lösliga i vatten (azeotrop - konstantkokande - blandning) och många organiska lösningsmedel utom etylenglykolmonoetyleteracetat, som endast delvis är lösligt i vatten och etylenglykolmonobutyleteracetat, som är svårslösligt i vatten. De används allmänt som lösningsmedel i flera målarfärger och tryckfärger, samt i färgningsprocesser för textilier och läder. De används också för avfärgning, rengöring och avfettning. Man använder dem även som extraktionsmedel, t.ex. för antibiotika. De används mycket i filmindustrin. De ingår i många hydrauliska vätskor och i bonvax. De används som "tillsatsmedel" i oljor och som utgångsmaterial för produktion av herbicider och "mjukgörare" (Shell Industrial Chemicals, 1981).

### FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Data är framtagna ur flera verk, därav skillnader i uppgifterna (52, 97, 114, 117).

Kemiskt namn	<u>etylenglykolmonometyleter</u>
Förkortning	EGME
CAS-nummer	109-86-4
Synonymer	<u>2-metoxietanol</u> , metylglykol, metylcellosolv, etylenglykolmetyleter, glykolmetyleter
Bruttoformel	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>
Strukturformel	CH <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH
Allmän beskrivning (20°C)	färglös vätska med bitter smak och behaglig lukt

Molekylvikt	76,11
Densitet (20°C/4°C)	0,962-0,966
Kokpunkt (101,3 kPa)	123,4-125,5°C
Ångtryck (25°C)	9,7 mmHg (1,3 kPa)
Mättnadskoncentration (25°C)	39,8 g/m <sup>3</sup> (1,28%)
Omräkningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa)	1 ppm = 3,11 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,322 ppm

Kemiskt namn	<u>etylenglykolmonoetyleter</u>
Förkortning	EGEE
CAS-nummer	110-80-5
Synonymer	<u>2-etoxietanol</u> , etylglykol, etylcellosolv, cellosolv, etylenglykoletyleter, glykoletyleter
Bruttoformel	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>
Strukturformel	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH
Allmän beskrivning (20°C)	färglös vätska med bitter smak och behaglig lukt
Molekylvikt	90,12
Densitet (20°C/4°C)	0,929-0,931
Kokpunkt (101,3 kPa)	133,5-136,5°C
Ångtryck (25°C)	5,3 mmHg (0,71 kPa)
Mättnadskoncentration (25°C)	27,9 g/m <sup>3</sup> (0,76%)
Omräkningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa)	1 ppm = 3,68 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,272 ppm

Kemiskt namn	<u>etylenglykolmonobutyleter</u>
Förkortning	EGBE
CAS-nummer	111-76-2
Synonymer	<u>2-butoxietanol</u> , butylglykol, butylcellosolv
Bruttoformel	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>
Strukturformel	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH

Allmän beskrivning (20°C)	färglös vätska med behaglig lukt
Molekylvikt	118,18
Densitet (20°C/4°C)	0,899-0,903
Kokpunkt (101,3 kPa)	168-173°C
Ångtryck (25°C)	0,88 mmHg (0,12 kPa)
Mättnadskoncentration (25°C)	4,5 g/m <sup>3</sup> (0,093%)
Omräkningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa)	1 ppm = 4,83 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,207 ppm
Kemiskt namn	<u>etylenglykolmonometyleteracetat</u>
Förkortning	EGMEA
CAS-nummer	110-49-6
Synonymer	<u>2-metoxietyl-acetat</u> , metylglykol-acetat, metylcellosolvacetat
Bruttoformel	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>
Strukturformel	CH <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C-CH <sub>3</sub> O
Allmän beskrivning (20°C)	färglös vätska med bitter smak och esterliknande behaglig lukt
Molekylvikt	118,13
Densitet (20°C/4°C)	1,001-1,005
Kokpunkt (101,3 kPa)	137-152°C
Ångtryck (20°C)	2,0-3,7 mmHg (0,6-1,0 kPa)
Mättnadskoncentration (25°C)	15-20 g/m <sup>3</sup> (0,31-0,60%)
Omräkningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa)	1 ppm = 4,83 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,207 ppm
Kemiskt namn	<u>etylenglykolmonoetyleteracetat</u>
Förkortning	EGEEA
CAS-nummer	111-15-9
Synonymer	<u>2-etoxietylacetat</u> , etylglykolacetat, cellosolvacetat
Bruttoformel	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>

Strukturformel	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C-CH <sub>3</sub> O
Allmän beskrivning (20°C)	färglös vätska med esterliknande, behaglig lukt, löslig i vatten till 23% (vikt/vikt)
Molekylvikt	132,16
Densitet (20°C/4°C)	0,970-0,973
Kokpunkt (101,3 kPa)	145-165°C
Ångtryck (20°C)	2,8 mmHg (0,38 kPa)
Mättnadskoncentration (25°C)	11,3-14,6 g/m <sup>3</sup> (0,21-0,27%)
Omräkningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa)	1 ppm = 5,40 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,185 ppm
Kemiskt namn	<u>etylenglykolmonobutyleteracetat</u>
Förkortning	EGBEA
CAS-nummer	112-07-2
Synonymer	<u>2-butoxietylacetat</u> , butylglykolacetat, butylcellosolvacetat
Bruttoformel	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>
Strukturformel	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C-CH <sub>3</sub> O
Allmän beskrivning (20°C)	Färglös vätska med svag behaglig lukt. Svårslöslig i vatten.
Molekylvikt	160,21
Densitet (20°C/4°C)	0,946-0,948
Kokpunkt (101,3 kPa)	186-194°C
Ångtryck (20°C)	0,29 mmHg (0,04 kPa)
Omräkningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa)	1 ppm = 6,54 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,153 ppm

## TOXIKOLOGI

## 1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

I arbetsmiljösammanhang sker upptaget framför allt genom andningsorganen från ånga eller aerosoler och genom huden vid direktkontakt med etylenglykoletrar i vätskeform. Hudupptaget underlättas av att dessa är lösliga i både vatten och fett.

1.1.1. Andningsorgan

Föreliggande information visar att alla sex substanserna absorberas genom lungorna men detaljinformation saknas.

EGME: I en del beskrivna förgiftningsfall skedde upptaget huvudsakligen genom lungorna även om ett visst upptag genom huden ej kunde uteslutas (30, 39, 93, 123). Vid exponering av djur för EGME i gasform har man konstaterat patologiska förändringar i vävnader hos hund (120), råttor (50, 100) och mus (73, 119). Vid exponering av råttor för 10300 mg/m<sup>3</sup> EGME i inandningsluft har stigande halter påvisats i plasma; 2,8 mmol/l efter en timme, 8,4 mmol/l efter 6 timmar och 19,5 mmol/l efter 8 timmar (25).

EGEE: Exponering genom inhalation har i djurförsök framkallat vävnadsskador (45, 119).

EGBE: I ett laboratorieförsök exponerades 4 försökspersoner för 470 mg/m<sup>3</sup> (98 ppm) och 3 försökspersoner för 940 mg/m<sup>3</sup> (195 ppm) etylenglykolmonobutyleter under 8 timmar. I urinen från de första 24 timmarna påvisades 6-300 mg butoxiättiksyra (14).

Exponering via andningsluften framkallade i djurförsök vävnadsskador (14, 64, 66, 119, 120).

EGMEA: Förgiftningssymtom uppkom hos olika djurslag efter inhalation (40).

EGEEA: Kanin visade förgiftningssymtom efter inhalation av EGEEA (108).

EGBEA: Kanin visade förgiftningssymtom efter inhalation av EGBEA (108).

1.1.2. Mag-tarmkanal

Alla sex substanserna resorberas genom mag-tarmkanalen. Uppgifter för människa finns i form av förgiftning efter förtäring och för råttor i form av LD<sub>50</sub> uppgifter (tabell 1). Detaljerade studier saknas.

EGME: I två beskrivna förgiftningsfall uppträdde symtomen 8 resp 18 timmar efter förtäring av 100 ml EGME (89). Patienterna tillfrisknade helt.

EGEE: En klinisk förgiftning har beskrivits efter förtäring av okänd mängd EGEE (35).

1.1.3. Hud

Dermal LD<sub>50</sub> redovisas i tabell 1.

Förgiftningsfall och djurförsök tyder på upptag genom huden. Uppgifter om hudupptag finns från försök med human epidermis in vitro i 8 timmar (31).

EGME: Förgiftningsfall har rapporterats efter hudupptag (91). Absorption genom human epidermis in vitro beräknas till 2,82 mg/m<sup>2</sup> per timme (31).

EGEE: Absorption genom human epidermis in vitro beräknas till 0,796 mg/m<sup>2</sup> per timme (31).

EGBE: Absorbktion genom human epidermis in vitro beräknas till 0,198 mg/m<sup>2</sup> per timme (31).

EGMEA: Uppgifter saknas.

EGEEA: Absorbktion genom human epidermis in vitro var liknande absorbktionen för EGEE (31). Guest och medarbetare har värderat hudupptag för EGEEA från ett experiment med hund som 110 nmol/cm<sup>2</sup> per min över en 60 minuters period (41).

EGBEA: I kaninförsök med EGEEA och EGBEA absorberas 4 gånger mera av den kortare molekylerna på viktbasis efter applikation av motsvarande mängder (108) (jfr EGEE och EGBE).

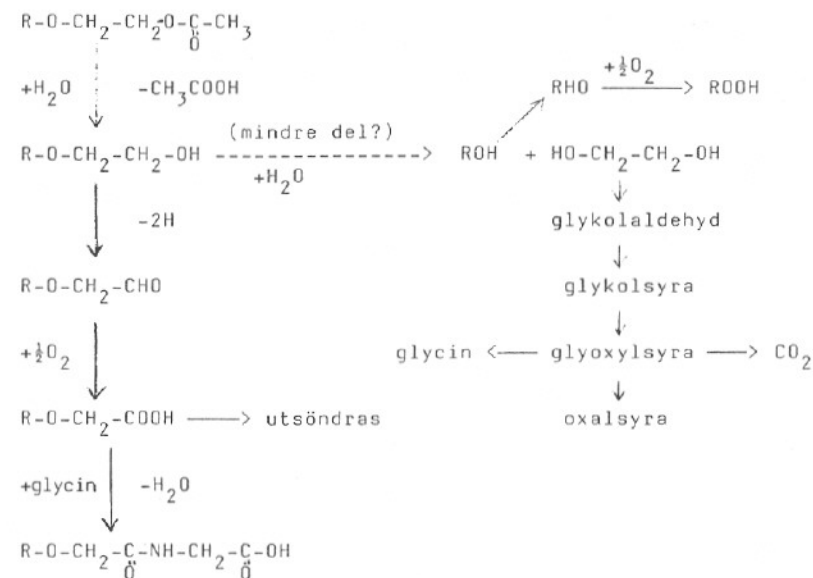
### 1.2. Distribution

Uppgifter finns endast från djurförsök och då endast för EGME. En timme efter en intraperitoneal injektion (1 mg/kg kroppsvikt) till råttor var fördelningen likformig över plasma, hjärna, lungor och lever medan koncentrationen i subkutant fett endast var en tiondedel av halten i de andra organen (25). Efter peroral engångstillförsel av <sup>14</sup>C-EGME till råttor, 0,66 g/kg (8,7 mmol/kg), var aktiviteten efter 48 tim högst i blodet. Ingen ackumulering i parenkymatösa organ förekom. Aktiviteten i organ var högst i levern, 0,66 av aktiviteten i blodet och i njurarna 0,35. I fettväv var aktiviteten 0,05 av blodets aktivitet (76).

### 1.3. Biotransformation

Esterbindningen i acetaterna, EGMEA, EGEEA och EGBEA, hydrolyseras in vivo till motsvarande alkohol (EGME, EGEE och EGBE) och ättiksyra (106). Etylenglykoletrarnas alkoholgrupp oxideras vidare med hjälp av alkoholdehydrogenas till motsvarande aldehyd och sen till motsvarande syra (metoxi-, etoxi- och butoxiättiksyra), som elimineras via njurarna som sådan eller som alkoxiacetylglycin.

Enligt Goodman och Gilman är eterbindningen i dietyleter relativt stabil in vivo (37). Några författare har framhållit att eterbindningen i etylenglykolmonoalkyletrarna möjligen kan sönderdelas in vivo. I så fall ombildas etylenglykol till oxalsyra (62). När det är fråga om EGME kan enligt denna hypotes demetylering ske med hjälp av mikrosomal demetylas (16) och metanol, formaldehyd och myrsyra bildas. Experiment på hundar (120) och fynd från ett förgiftningsfall (89) talar för att etylenglykol kan frisättas.



Figur 1. Biotransformation av etylenglykolmonoalkyleteracetater och etylenglykolmonoalkyletrar.



EGME är substrat för alkoholdehydrogenas in vitro (11, 109). Man har bestämt  $^{14}\text{C}$ -utsöndringen i urinen hos råttor efter injektion av 1 mmol ( $^{14}\text{C}$ )EGME/kg. Det visade sig att 50-60% av aktiviteten återfanns i urinen inom 48 timmar och största delen (80-90%) i metoxiättiksyra (76). Endast i ett av två förgiftningsfall kunde oxalsyra påvisas i urinen. I detta fall kunde metanol inte påvisas i urinen (89). Wiley och medarbetare fann varken ökad mängd oxalsyra eller myrsyra i urinen från två hundar, som injicerats med EGME (121). Werner och medarbetare exponerade två hundar för ca. 2300 mg EGME/m<sup>3</sup> (7 t/d, 5 d/v i 12 veckor) och fann ökad mängd oxalatkrystaller i urinen hos den ena hela tiden men inte hos den andra. Hos två kontrollhundar förekom kalciumoxalat i urin i ganska små mängder av och till (120).

EGEE är också en primär alkohol och därför i teorin substrat för alkoholdehydrogenas. Etoxiättiksyra har påvisats i urin hos råttor efter peroral tillförsel och efter inhalation av EGEE (56). Man har bestämt  $^{14}\text{C}$ -utsöndringen i urinen hos råttor efter en oral dos av ( $^{14}\text{C}$ ) EGEE (230 mg/kg kroppsvikt). Det visade sig att 76-80% av aktiviteten återfanns i urinen inom 96 timmar och största delen (73-76% av given dos) i etoxiättiksyra och N-etoxiacetylglycin (20). I ett förgiftningsfall med EGEE kunde man inte konstatera vare sig oxalat i urinen eller etanol eller metanol i blodet (35). Oxalatkrystaller kunde inte heller påvisas hos råttor vid peroral tillförsel av EGEE under två år (77). Hos hund fann Werner och medarbetare avsevärt ökad mängd kalciumoxalatkrystaller i urin vid inhalation av ca. 3000 mg EGEE/m<sup>3</sup> (2 djur, 7 timmar per dag, 5 dagar i veckan, 12 veckor, 2 kontroller) (120).  $^{14}\text{C}$ -utsöndringen i form av  $^{14}\text{CO}_2$  i exhalerad luft har man bestämt både efter en oral dos av (etoxi-1- $^{14}\text{C}$ )EGEE och (etanol-1,2- $^{14}\text{C}$ )EGEE. 11,7% av aktiviteten återfanns i  $^{14}\text{CO}_2$  efter etoxi-märkt EGEE och 4,6% av aktiviteten efter etanol-märkt EGEE (20).

EGBE är också en primär alkohol. Man har påvisat butoxiättiksyra i urinen efter inhalation av EGBE hos kanin, marsvin, hund, apa, människa (14) och råttor (14, 57). I ett experiment

påvisades ökning av oxalatkrystaller i urinen hos två hundar, som exponerades för 2000 mg EGBE/m<sup>3</sup> (7 t/d, 5 d/v, 12 veckor, 2 kontroller) (120).

EGMEA: uppgifter saknas.

EGEEA och EGBEA: Vid histologisk undersökning av njurar från försöksdjur (råttor och kanin), som varit exponerade för EGEEA och EGBEA kunde inga oxalatkrystaller påvisas i tubuli (108).

#### 1.4. Eliminering

Etylenglykolmonoalkyletrarna elimineras sannolikt huvudsakligen via urinen i form av alkoxiättiksyra (metoxi-, etoxi-, butoxiättiksyra).

EGME: Vid peroral engångstillförsel till djur av 76 mg/kg av EGME märkt med  $^{14}\text{C}$  återfanns 50-60% av aktiviteten i urinen huvudsakligen i form av metoxiättiksyra och 12% exhalerades i form av  $^{14}\text{CO}_2$  inom 48 timmar. Endast 0,4% av dosen återfanns oförändrad i exhalerad luft, vilket talar emot eliminering av ämnet oförändrat (76). Vid exponering av 25 råttor för 10.300 mg EGME/m<sup>3</sup> (3317 ppm) steg plasmahalten i sex timmar linjärt från 2,8 till 8,4 mmol/l men fördubblades under de nästa två timmarna (19,4 ± 1,8 mmol/l). Författaren fann att re-exponering ökade plasmahalten med 50% över halten efter engångsexponering (plasmahalterna efter två fyratimmars exponeringsperioder med 24 timmars intervall var 6,7 resp 9,6 mmol/l) och han framhöll att detta tyder på begränsning elimineringskapaciteten (25).

EGEE: 30% av en oral engångsdos av EGEE till råttor utsöndrades i urin som etoxiättiksyra och N-etoxiglycin inom 24 tim, både efter en 9,3 mg dos och en 93 mg dos EGEE (56). 73-76% av en oral engångsdos (230 mg/kg kroppsvikt) av ( $^{14}\text{C}$ )EGEE utsöndrades i urin som etoxiättiksyra och N-etoxiglycin i ett annat experiment med råttor på 4 dygn (96 timmar) (20).

EGBE: Variationen i urinhalter av butoxiättiksyra hos djur och människor är stor efter ekvivalent EGBE exponering (14).

EGEEA: 20% av en i.v. engångsdos av ( $^{14}\text{C}$ )EGEEA till hund (1 mg/kg kroppsvikt) utsöndrades i urin inom 4 timmar och 61% inom 24 timmar (41).

### 1.5. Biologiska halveringstider

Inga uppgifter finns om halveringstider hos människa.

EGME: Vid intraperitonealinjektion till råttor (1,0 mg/kg) var EGME påvisbar under 4 timmar i blod och 7 timmar i urin. Efter en timme var ämnet jämnt fördelat i hjärna, lever, lungor och plasma. Halveringstiden i kroppen var 1 - 2 timmar (25). Efter en oral dos på 76 mg/kg  $^{14}\text{C}$ -EGME återfanns mer än hälften av aktiviteten i urinen inom 48 timmar, medan 18% av aktiviteten fanns kvar i råttorna efter 48 timmar och 12% hade exhalerats. Resultatet var nästan samma för en dos om 660 mg/kg (8,7 mmol/kg) (76).

EGEE: Efter en oral engångsdos om 230 mg/kg kroppsvikt av (etoxi- $^{14}\text{C}$ )EGEE och samma dos (etanol- $^{14}\text{C}$ )EGEE till råttor beräknades den biologiska halveringstiden till  $9,9 \pm 1,5$  timmar för (etoxi- $^{14}\text{C}$ )EGEE och  $12,5 \pm 1,9$  timmar för (etanol- $^{14}\text{C}$ )EGEE (20).

EGEEA: Efter en i.v. engångsdos av ( $^{14}\text{C}$ )EGEEA till hund (1 mg/kg kroppsvikt) beräknades den biologiska halveringstiden till 7,9 timmar (41).

Inga uppgifter finns om de andra ämnena.

### 1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Två förgiftningsfall har beskrivits där den ena av två män, som hade druckit etylenglykolmonometyleter hade en ökad oxal-syrainhalt i plasma och utsöndrade oxalat i urinen. De behand-

lades båda med etanolinfusion. Författaren spekulerade att eftersom resultat från experiment tyder på att etanoloxidation kan öka  $\text{H}_2\text{O}_2$  produktion kunde etanolbehandlingen ha stimulerat biotransformationen av etylenglykol till oxalat via katalas (89). Biotransformationen av etylenglykolmonoalkyletrar kan hypotetiskt påverkas av etanol på två sätt: 1) Etanol som intas samtidigt med etylenglykolmonoalkyleter kan tävla om alkoholdehydrogenasen med en ökad O-dealkylering av etanol som följd. I så fall kunde den toxiska bilden påminna om den toxiska bilden för etylenglykol. Blair och Vallee har visat att maximal reaktionshastighet för EGME, EGEE och etylenglykol som substrat för alkoholdehydrogenas är 0,4 jämfört med etanol som 1,0 (Absorbansändring/min och mg) (11).

2) Alkohol inducerar alkoholdehydrogenas och kan på detta sätt underlätta biotransformationen av etylenglykolmonoalkyletrarna, som å andra sidan kan öka de akuttoxiska effekterna därför att alkoxiättiksyran troligen är den viktigaste toxiskt aktiva metaboliten åtminstone när det gäller exponering av den storlek, som förekommer i arbetsmiljön (20, 33, 34) (se toxikologiska mekanismer). Både kronisk etanolkonsumtion och yrkesexponering för alkoholer kan i teorin åstadkomma detta.

## 2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Några nya experiment tyder på, att alkoxiättiksyra är den viktigaste toxikologiskt aktiva metaboliten (20, 33, 34).

EGME: Metoxiättiksyra orsakar samma intoxikationsbild hos råttor som EGME och kan därför vara den toxiskt aktiva metaboliten när det gäller EGME-exponering (75). Vid oral tillförsel till råttor i ett annat experiment var 2-metoxiättiksyra och EGME i ekvimolära doser lika toxiska (34).

I ett experiment med råttor påvisades att blockering av alkoholdehydrogenas med pyrazol förebyggde helt toxisk påverkan på testis av en dos EGME som var 500 mg/kg per dag och som i en annan grupp råttor gav störning av mitokondrier i spermato-cyter. Behandling med disulfiram eller pargylin, som är alde-

hyd-dehydrogenasinhämmare, innan EGME tillfördes minskade inte dessa skador (33). In vitro har etoxiättiksyra men inte EGME effekt på spermatoocyter i cellkultur i en koncentration som svarar till plasmakoncentrationen efter en 500 mg/kg oral engångsdos av EGME (33).

Några forskare har framhållit att biotransformation till etylenglykol och dess produkter kan spela en roll som toxikologisk mekanism (50, 89) samt även att produktion av metanol, formaldehyd och myrsyra från EGME kan vara betydelsefull (105).

Savolainen fann tecken på hämning av energimetabolismen i gliacellerna i råttans hjärna efter EGME-inhalation (100).

Den hematologiska effekten av EGME i försöksdjur har man ansett bero på direkt depressiv effekt på benmärgen. Detta antagande har man baserat på observationer i långtidsförsök med djur: Vid tillräckligt hög exponering minskade alla typer av blodkroppar även om förändringar inte kunde påvisas i benmärgen (74). Globulin i råttserum reducerades vid EGME-exponering samtidigt som B-lymfocyterna minskade i antal. Hämning av det cellulära immunsvaret kan förväntas, därför att T-lymfocyterna också hade minskat (73). Lymfocytopeni ses också efter EGBE, men EGBE osakar inte toxiska förändringar i benmärg som kan tyda på att lymfocytopeni efter glykoletrar uppstår från direkt påverkan på thymus eller lymfocyter i blodet (38). Samtidig intravenös injektion av subletal dos av EGME och av bakteriellt endotoxin på möss medförde en kraftig ökning av känsligheten för endotoxinet. Detta skulle kunna bero på en acidosisinducerande verkan av EGME eller på hämning av RNA- och proteinsyntes (36).

Hämning av celldelning har diskuterats som mekanismen vid påverkan på testiklarna av EGME och EGEE (79). I en studie med oral tillförsel av EGME och 2-metoxiättiksyra visades att dessa ämnen påverkade meiotiska celler i råttans testiklar. Författarna påvisade ökad eliminering av zink i urin och minskning i testiklarnas zinkhalter samtidigt med mikro-

skopiska förändringar i testiklarna, och eftersom zink vanligen inkorporeras aktivt i spermernas membran, kunde störning i zinkmetabolismen vara en faktor i etylenglykol-etrars toxiska effekt på testiklar (34).

I ett experiment med Sertoli-celler från råttor in vitro har man upptäckt att 3 och 10 mM metoxiättiksyra men inte EGME minskar laktatackumulering efter inkubation i 6, 9 och 12 timmar. Detta anser författarna vara en möjlig orsak till EGMEs hämmande påverkan på spermatogenes in vivo (10). I samma experiment fann man inte effekt på protein-syntes.

Eftersom gentoxicitet inte har påvisats har man sökt efter andra förklaringar för glykoletrarnas teratogenicitet. Det har påvisats att EGME stör cell-cell-kommunikation in vitro (mera än EGEE och EGBE) i koncentrationer, som inte är cytotoxiska. Detta är en möjlig teratogenisk mekanism för EGME (63). I ett annat experiment med humana embryonalceller kunde man inte påvisa störning i cell-cell-kommunikation från EGME, men EGME visades vara cytotoxiskt för cellerna i de doser som man använde (0,13-0,30 M) (116).

EGEE: I ett experiment där ekvimolära doser av 2-etoxiättiksyra och EGEE tillfördes till råttor i föda var de lika toxiska och påverkade meiotiska celler i råttans testiklar (34).

Efter en oral dos 230 mg/kg kroppsvikt (etanol-1,2-<sup>14</sup>C)EGEE var etoxiättiksyra det enda radioaktiva ämnet som upptäcktes i testis hos råttan i ett experiment som varade 4 dygn (20).

EGBE: Natriumbutoxiacetat orsakar större fragilitet i erytrocyter in vitro än EGBE. Detta har man tolkat så att butoxiättiksyra är den toxikologiskt mest aktiva metaboliten efter EGBE exponering (14).

Duprat och Gradiski samt Grant och medarbetare anser, att den patologiska förändringen av njure hos försöksdjur efter EGBE exponering beror på hemolys (32, 38).

EGMEA, EGEEA, EGBEA: Det har framhållits, att den toxiska verkan av etylenglykolmonoalkyletrars acetater härrör från motsvarande eter efter hydrolys, eftersom den toxikologiska bilden är densamma för acetatet som för etern (12, 97). Man kan på samma sätt framhålla med hänvisning till beskrivna experiment att den toxiskt aktiva metaboliten för EGMEA är metoxiättiksyra (34, 75), den toxiskt aktiva metaboliten för EGEEA är etoxiättiksyra (34) och den toxiskt aktiva metaboliten för EGBEA är butoxiättiksyra (14).

Truhaut och medarbetare anser, att den patologiska förändringen i njure efter exponering för EGEEA och EGBEA beror på hemolys (108).

### 3. AKUTTOXICITET

LD<sub>50</sub> värdena vid oral engångstillförsel till råttor anges i tabell 1 och de dermala LD<sub>50</sub> värdena för kanin i tabell 2. EGBE är enligt djurförsöken den mest akuttoxiska. Försök med EGBE på människa tyder på att EGBE inte har så stark effekt på människa som på djur (14). Ett dödsfall finns rapporterat efter intag av en okänd mängd EGME som efteråt uppskattades till 200 ml blandad med alkohol. Man beskrev albuminuri, uremi och post mortem degenerativa förändringar i njure samt fettlever (122). Akut CNS-depression samt njurtoxicitet har beskrivits efter oralt intag av ca. 100 ml EGME (89) och ca. 40 ml EGEE, som också orsakade leverskada (35). I tabell 3 anges LC<sub>50</sub>.

Tabell 1. LD<sub>50</sub>-PLD vid peroral engångstillförsel till råttor

Ämne	Dos i g/kg (mmol/kg)		
	Hanar	Honor	Ref.
EGME		3,3-3,4 (43-45)	(14)
EGEE	5,0 (56)	5,4-5,9 (60-65)*	(14)
		3,3 (37)	(61)
		4,5 (50)	(105)
EGBE	1,5-2,8 (13-24)*	1,6-2,8 (14-24)*	(105)
EGMEA		3,4 (29)	(102)
EGEEA	3,9 (30)	2,9 (22)	(108)
	5,1 (39)		(13)
EGBEA	3,0 (19)	2,4 (15)	(108)
	7,0 (44)		(104)

\*) Flera olika bestämningar 1938-1955. Seriernas storlek ej angivna.

För olika försöksdjur, mus, råttor, marsvin och kanin, ligger LD<sub>50</sub> vid peroral engångstillförsel i området 1,6 - 5,2 g/kg kroppsvikt. Variationerna mellan olika undersökningar är betydande (105).

Tabell 2. LD<sub>50</sub>-PLD vid dermal applikation på kanin

Ämne	Dos i g/kg (mmol/kg)	Ref
EGME*	1,3 (19)	(14)
EGEE*	3,6 (40)	(14)
EGBE*	0,5-0,6 (4)	(14)
EGMEA*	5,3 (44)	(102)
EGEEA	10,5 (80)	(108)
EGEEA	10,3 (78)	(13)
EGBEA	1,5 (9)	(108)
EGBEA*	1,5 (9)	(104)

\* Range Finding Test

Tabell 3. LC<sub>50</sub>-bestämning

Ämne	Djur	Exptid	mg/m <sup>3</sup>	(mmol/m <sup>3</sup> )	ppm	Ref
EGME	mus	7 t	4600	( 61)	1480	(118)
EGEE	mus	7 t	6700	( 74)	1820	(118)
EGBE	mus	7 t	3400	( 29)	700	(118)
"-	råtta	4 t	2300	( 19)	470	(26)
EGEEA	kanin	4 t	>11000	(>80)	>2000	(108)
	råtta		>11000	(>80)	>2000	(108)
EGBEA	"-	4 t	>2600	(>16)	>400	(108)

## 4. ORGANEFFEKTER

## 4.1. EGME

## 4.1.1 Hud och slemhinnor

Vid exponeringar som uppmätts till 240 mg EGME/m<sup>3</sup> (76 ppm) + 215 ppm etanol uppkom konjunktivitretning med sveda och rodnad samt vidgade kärl i slemhinnan (39, 93).

Vid direktapplicering i konjunktivalsäcken är EGME irriterande både hos människa (71) och djur (15, 40). Exponering för 2300 mg/m<sup>3</sup> (750 ppm) gav irritation i ögonen hos hund (120).

EGME är irriterande på nässlemhinnan (40). Hos hund uppkom lätt ökad slemsekretion vid exponering för 2300 mg/m<sup>3</sup> (750 ppm) (120).

EGME har inte befunnits vara hudirriterande för människa vid direktkontakt (40, 97). I djurförsök anges den ha varit obetydligt hudirriterande (15).

## 4.1.2. Andningsorgan

Inga uppgifter finns för människa.

Vid LC<sub>50</sub> studier på mus (se tabell 3) angavs lungskador och njurskador ha varit dödsorsak (118).

## 4.1.3. Lever

Uppgifter om skada på människa föreligger inte.

I studier av LD<sub>50</sub> bestämningar på mus och råtta konstaterades hos djur som dött ibland tecken på "lätt leverskada" (97, 98). Hos hund som inhalerat 2300 mg/m<sup>3</sup> (750 ppm) EGME 7 tim/dag 5 dagar/vecka kunde inga säkra patologiska leverförändringar konstateras (120). Hos råttor som inhalerat 970 mg/m<sup>3</sup> (310 ppm) 7 tim/dag 5 dagar/vecka i 5 veckor noterades sänkt "cytoplasmic density" hos 50% av djuren. Fyndet gick tillbaka när exponeringen upphört. Dess betydelse är okänd (119).

## 4.1.4. Njurar

Vid två fall av klinisk förgiftning med allvarliga CNS-symtom efter förtäring av ca 100 ml EGME påvisades proteinuri hos båda samt oliguri, albuminuri och oxaluri och förhöjt serumkreatinin hos en av två. Båda tillfrisknade inom 3 respektive 4 veckor (89). Hos en man, som var yrkesexponerad för EGME i en månad via hud och i mindre grad lungor, förekom hemoglobin i urin (91).

I djurförsök har njurpåverkan varit ringa efter engångstillförsel i samband med LD<sub>50</sub> studier (58, 61). Peroral tillförsel till kanin under 7 dagar av 96 mg (0,1 ml)/kg kroppsvikt gav övergående albuminuri; 480 mg (0,50 ml)/kg kroppsvikt gav albuminuri, hematuri och förde till döden (40).

#### 4.1.5. Blod och blodbildande organ

EGME har mindre benägenhet att ge hemolys än de övriga. Vid exponering av råttor för  $6200 \text{ mg/m}^3$  (2000 ppm) under 4 tim visade erythrocyterna i blodprov taget omedelbart efter exponeringen nedsatt osmotisk resistens. Exponering för  $3100 \text{ mg/m}^3$  (1000 ppm) gav inte detta resultat (14).

Exponering i industrimiljö av sådan grad att förgiftningstillstånd med allvarliga centralnervösa symtom uppkom medförde sänkning av blodets halt av hemoglobin, röda blodkroppar och vita blodkroppar. Rekonstruktion av exponeringen i dessa fall (se tabell 4) visade från 80-190 mg EGME/ $\text{m}^3$  till mycket höga halter, även hudexponering hade möjligen förekommit. Förändringarna var helt reversibla (39, 93, 123).

Pancytopeni och märgdepression förekom hos två textilarbetare, som använde EGME för att rensa en tryckcylinder med händerna utan skyddshandskar. Lufthalten var  $25 \text{ mg/m}^3$  (8 ppm). Monoklorbensen förekom också i luften i låga halter (15 ppm) och kan möjligen ha bidragit till sjukdomsbilden. Exponeringstiden var ca 1 respektive 3-4 månader. I båda fallen återställdes arbetarna helt (91).

Makrocytisk anemi med minskat antal röda och vita blodkroppar samt onormal vit blodbild (diff) förekom efter 8 månaders exponering hos en arbetare i mikrofilmindustrin, 40 timmar i veckan, för  $57-180 \text{ mg/m}^3$  EGME i luft samt någon dermal exponering daligen. Luftexponeringens tidvägda medelvärde var  $109 \text{ mg/m}^3$  (35 ppm), också MEK och PGME (propylenglykolmonometyleter) förekom i små mängder i luften. Efter 17 månader upptäckte man också sänkning av trombocyter. Mannen blev flyttad från exponering och blodbildningen var helt normal efter en månad (21).

I ett offset-tryckeri undersöktes 7 arbetare efter det att en man, som arbetade på samma avdelning insjuknat. De var alla yrkesexponerade för dipropylenglykolmonometyleter, EGME,  $\text{C}_3$

och  $\text{C}_4$  substituerade bensenderivat, några alkoholer, MEK, trikloretan och andra substanser samt för UV-ljus. Patienten hade pancytopeni som inte läktes på två månader och man fann små mängder av blastceller i blodet. I benmärg fann man inga tecken på malignitet och inga tecken på myelofibros, men benmärgen var mycket hypoplastisk. Mannen dog under behandling med cytotoxika. Sju andra arbetare undersöktes, medan 2 inte undersöktes. Av de 7 hade 3 myeloid hypoplasi samt en PAS-positiv granulär substans intercellulärt och förändring i fettbildningen på många områden. Man fann ringsideroblaste hos 2 av dessa 3 män. Man mätte dipropylenglykolmonometyleter men inte EGME. Författarna diskuterar att dipropylenglykolmonometyleter kunde vara orsaken till förgiftningarna men pekar också på EGME, bensenderivatet och möjligen biverkan av UV-exponeringen (24).

En grupp industriarbetare som exponerades för 17 - 26 mg EGME/ $\text{m}^3$  (5,4 - 8,5 ppm) hade inga förändringar i blodbildningen (22).

Tillförsel till mus peroralt av 0,5 g/kg dagl 5 d/vecka i 5 veckor gav granulocytopeni men ingen påverkan på röda blodkroppar (79). Vid exponering av kanin och råttor 6 t/dag 5 dagar/vecka i upp till 12 veckor gav  $90 \text{ mg/m}^3$  (30 ppm) och  $300 \text{ mg/m}^3$  ingen förändring av blodbildningen hos kanin medan  $900 \text{ mg/m}^3$  (300 ppm) gav sänkning av Hb, antal röda, hematokrit, antal vita och antal trombocyter hos kanin. Hos råttor uppkom sänkning endast av vita blodkroppar och trombocyter vid exponering för  $900 \text{ mg/m}^3$  (300 ppm) (74).

I inhalationsförsök med EGME på råttor och möss har man påvisat minskat antal T-celler i thymus och T- och B-celler i mjälte och lymfknutar, samt minskning av blodets globulinfraktion. Teoretiskt blir följden störd cellulär och humoral immunrespons. Dessa störningar framkom vid exponering för  $900 \text{ mg/m}^3$  (300 ppm) 6 timmar per dag i 9 dagar under en 11 dagars period (73). I ett annat inhalationsexperiment med råttor och kaniner noterades signifikant nedsatt thymusvikt hos båda

djurarterna och båda könen vid exponering för 900 mg/m<sup>3</sup> EGME (74).

I ett experiment på möss tillfördes djuren EGME eller huvudmetaboliten metoxiättiksyra oralt under två veckors tid, totalt 250, 500 eller 1000 mg/kg kroppsvikt. Man observerade 48% minskning i thymus efter 500 och 1000 mg/kg men inte ändringar i cellularitet i benmärg. Inga signifikanta ändringar observerades i cellmedierad immunitet in vitro, och immunrespons mot *Listeria monocytogenes*-bakterier ändrades inte in vivo (49).

Hos råttor var mjälten förstörd efter exponering för 1240 mg/m<sup>3</sup> under 6 t/dag, 5 dagar/vecka i 2 veckor (100).

Möss som behandlades med EGME och sedan injicerades med L1210 tumörceller intraperitonealt fick signifikant mindre leukemi än kontroller. Detta tolkades som preventiv effekt eller stimulerande effekt på immunsystemet (53).

#### 4.1.6. Mag-tarmkanal

Vid exponering för höga halter i industrimiljö med förgiftningsbilder har beskrivits magirritation och illamående (93). Intag av EGME tillsammans med alkohol har givit hemorrhagisk gastrit (122).

#### 4.1.7. Hjärta och blodkärl

Ingen information påträffad.

#### 4.1.8. Centrala nervsystemet

Uppgifter om lukttröskeln varierar. Den anges vara 2,8 mg/m<sup>3</sup> (0,9 ppm) hos Verschueren (117). En forskare har bestämt luktgränsen till 190 mg/m<sup>3</sup> (60 ppm) (67) och en annan till ca 7 mg/m<sup>3</sup> (2,3 ppm) men med standarderror på 26 (3).

Fall av toxisk encephalopati efter exponering för EGME finns beskrivna i litteraturen. Detta ämne har länge varit använt i industrin och är uppenbart mera toxiskt än EGEE. Man har beskrivit följande symptom på CNS-depression hos EGME-exponerade: Sömnighet, letargi, allmän svaghet, desorientering, total personlighetsförändring från intelligensnedsättning till demens och letargi samt nocturi (93). På den skjortfabrik där två dylika fall hade förekommit fann man, att endast åtta av 19 arbetare var symptomfria vad nervsystemet beträffar. Rekonstruktion av exponeringen visade 240 mg EGME/m<sup>3</sup> (76 ppm) och 410 mg etanol/m<sup>3</sup> (215 ppm) (39). I dessa fall beskrevs också huvudvärk och hallucinationer. Neurologisk undersökning visade anisocori, positiv Romberg, ataxi, hyperaktiva reflexer, fotklonus och tonusökning i muskulaturen (39, 93). År 1963 inträffade en annan liknande "epidemi" i en plastfabrik. Sex män av 38 insjuknade efter 2 -7 månaders exponering med i stort sett samma symptom. Nu beskrev man till och med, att de föll i sömn under arbetet, att de hade personlighetsförändringar och förvirring, nedsatt aptit och anorexi, ataxi och tremor, impotens och nedsatt hörsel. Simulerade lufthalter var 190 - 12.300 mg/m<sup>3</sup> (61 -3960 ppm). Exponeringstiden var 9 - 10 timmar/dag, sex dagar i veckan. Hudexponering hade möjligen också förekommit. Alla tillfrisknade men tvivel förelåg om återhämtningen var fullständig i två fall (123).

Två fall inträffade 1973 efter hudexponering på ett textiltryckeri, där man hade bytt ut aceton mot EGME i en rensningsprocess. Arbetarna använde EGME för att rensa en tryckcylinder med händerna utan skyddshandskar. Låga lufthalter av EGME (25 mg/m<sup>3</sup>) och monoklorbensen (70 mg/m<sup>3</sup>) förekom också. Exponeringstiden var 1 respektive 3-4 månader. Också här beskrev man sömnighet, letargi, nedsatt hörsel och anorexi samt agitation hos den ena patienten och hos den andra letargi, ataxi, glömska, huvudvärk, konfusion, anorexi, illamående, kräkningar och okontrollerad nocturi. Undersökning visade somnolens hos den ena och hos den andra fann man nedsatt koncentration, orientering, minne samt agitation och positiv "hand flap". Rombergs prov osäkert. För övrigt gav den neurologiska

undersökningen intet patologiskt. Dessa patienter tillfrisknade när exponeringen upphörde (91). En man som var yrkes-exponerad för 109 mg/m<sup>3</sup> (35 ppm TWA) 40 timmar i veckan i 8 månader samt hudexponerad för EGME varje dag blev trött och sov 2 timmar/dygn extra. Man fann endast ändringar i blodet (se 4.1.5.). Resultat av en neurologisk läkarundersökning var normal. Han tillfrisknade när exponeringen upphörde (21).

Vid peroral förgiftning hos två män, som drack ca. 100 ml EGME beskrev man konfusion, desorientering och agitation (89).

Hos råttor har man i hjärnans gliacellfraktion funnit en dosrelaterad ökad aktivitet av surt proteinas, NADPH-diaforas och 2'3'-cyklisk-nukleotid-3'fosfohydrolas efter inhalation under en vecka av 160 mg/m<sup>3</sup> (2,1 mikromol/l) och högre lufthalter. Lägre lufthalter testades inte i detta experiment. Efter två veckor förekom dosrelaterad minskning av succinatdehydrogenas-aktiviteten. Två veckor efter den sista exponeringen hade de två sistnämnda enzymaktiviteterna normaliserats i förhållande till kontrollerna, medan aktiviteten av surt proteinas minskade och NADPH-diaforasaktiviteten ökade ännu mer. Författaren diskuterar demyelinisering och remyelinisering samt störningar i gliacellernas energimetabolism i relation till dessa enzymreaktioner (100).

#### 4.1.9. Perifera nervsystemet

Ingen information påträffad.

#### 4.1.10. Reproduktionsorgan

Vid en tvärsnittsundersökning av en personalgrupp exponerad dagligen för 17 - 27 mg EGME/m<sup>3</sup> (tidvägt medelvärde = 5,4 - 8,5 ppm) hade sex exponerade något mindre testiklar än 9 kontroller. Undersökning av sperma gav inga skillnader. Den undersökta gruppen var endast en liten del av de exponerade. Uppgifter om exponeringstid saknades (22).

Det har visats att engångsexponering för 1940 mg EGME/m<sup>3</sup> i inandningsluft 4 timmar (625 ppm) har effekt på spermatoocyter i råttans testiklar: man iakttog minskad spermatogenes 2 veckor efter exponeringen (28).

Exponering för 3100 mg EGME/m<sup>3</sup> 6 t/dag i 9 dagar gav helt utsläckt spermatogenes hos möss och råttor. Exponering för 930 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) hade inte denna effekt (73). I senare undersökningar med exponering av råttor och kaniner för 90, 310 och 930 mg EGME/m<sup>3</sup> (30, 100 och 300 ppm) under 13 veckor konstaterades en kraftig, dosrelaterad minskning av testes vid försökets slut och degeneration av spermatogenesen på alla doserna. Vid dosen 90 mg/m<sup>3</sup> (30 ppm) var testes hos kaniner mindre hos två av fem djur och noterades tubulusdegeneration hos ett djur av fem. Vid lufthalten 310 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) var testes mindre hos fyra djur av fem och iaktogs tubulusdegeneration hos 2 djur av 5 (74).

När råtthonor under 6 t/dag, 5 dagar/vecka i 13 veckor exponerats för upp till 930 mg EGME/m<sup>3</sup> (300 ppm) och därefter parades med obehandlade hanar blev utfallet normalt. När hanar, som exponerats på samma sätt för 930 mg/m<sup>3</sup> därefter parades med obehandlade honor fick dessa inga ungar. Efter exponering för 90 och 310 mg/m<sup>3</sup> (30 och 100 ppm) blev utfallet normalt. När de sterila hanarna åter parades 23 veckor efter avslutad exponering hade 55% återvunnit sin fertilitet (43, 94). I ett annat försök med exponering av hanrättor 6 t/dag i 10 dagar gav dosen 930 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) men inte dosen 310 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) skador på spermio-genesen och nedsatt fertilitet (29).

Daglig peroral tillförsel till mushanar av 250 mg/kg 5 dagar/vecka i 5 veckor gav testikelatrofi (79).

Peroral tillförsel till prepubertala råttor av 50 mg/kg kroppsvikt och dag i upp till 11 dagar gav inga effekter på spermio-genesen. Rubbingar uppträdde vid dosen 100 mg/kg och träffade fr a de spermatoocyter som var i celldelningsstadium



(stadium XIV) och de primära spermatocyterna (stadium I-III) (20).

I ett försök att evaluera de mest känsliga cellerna i råttornas testiklar använde man 150 mg/kg och dag, 5 d/vecka och undersökte histologin dag 1, 2, 4, 7 och 10 efter första dosen. Det visades att premeiotiska och meiotiska spermato-cyter var de mest känsliga. Man iakttog nekrotiska förändringar i dessa celler redan 24 timmar efter en dos hos en del av djuren med en effekt på spermatogenes som ökade varje dag. I ett annat experiment visade samma forskargrupp att vid 100 mg/kg och dag i 5 dagar (totaldos ca 7 mmol/kg) det förekom minskning i fertiliteten hos hanråttor 5 veckor efter det att exponeringen upphört. Man tolkade detta som effekt på spermatisering i senare stadier (17). Morfologiska ändringar i spermatisering på senare stadier och spermatogonier förekom inte och heller inte ändringar i sertoli-cellernas funktion (18, 19).

#### 4.1.11. Foster

Uppgifter rörande människa saknas.

Vid peroral tillförsel av EGME till mushonor under dag 7 - 14 av dräktigheten konstaterades ökad fosterdödlighet vid dosen 250 mg/kg och högre, sänkt fostervikt vid dosen 125 mg och högre, ökad frekvens av lätta skelettanomalier vid dosen 31 mg och mer. Grövre missbildningar iaktogs först på dosen 250 mg (78).

Vid exponering av råtthonor för 930 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) under dräktighetsdag 6 - 17 föddes inga levande ungar. På dosen 370 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) blev antalet ungar per kull reducerat och deras vikt och viabilitet nedsatta. Däremot iaktogs inga yttre missbildningar (26).

I ett annat försök exponerades Fischer 344 honråttor dag 6-15 av graviditeten för upp till 160 mg EGME/m<sup>3</sup> (50 ppm). Vid den högsta dosen (160 mg/m<sup>3</sup>) konstaterades lätt fetotoxicitet, men författarna ansåg inte EGME teratogent vid denna dos (42).

Hos kaniner (New Zealand White) exponerade för 0, 9, 30 och 160 mg EGME/m<sup>3</sup> (0, 3, 10 och 50 ppm) dag 6-18 av graviditeten 6 t/dag kunde minskad kroppsvikt jämfört med kontroller endast konstateras vid den högsta dosen men viss återhämtning skedde efter exponeringens slut. En signifikant ökning av resorptioner, lägre kroppsvikt och försenad förbening konstaterades hos fostren. Vid 160 mg/m<sup>3</sup> hade 63% av fostren missbildningar, mest i skelett, hjärta, blodkärl, mjälte och njurar. 11% resorptioner av fostren iaktogs vid 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm), som var en signifikant ökning men EGME ansågs inte vara teratogent vid denna exponeringsnivå för kaniner (42).

Dräktiga råttor (Sprague-Dawley) exponerades för 8 mg EGME/m<sup>3</sup> dag 7-13 eller 14-20 i graviditeten. Man iakttog störningar i hjärnans halter av acetylkolin, dopamin, norepinephrin och serotonin samt beteenderubbningar hos ungarna jämfört med kontroller (81). Detsamma iaktogs hos ungarna från hanråttor, som exponerades för 8 mg EGME/m<sup>3</sup> (25 ppm) 7 timmar/dag i 6 veckor (82).

#### 4.2. EGEE

##### 4.2.1. Hud och slemhinnor

Exponering av människa för höga lufthalter gav övergående irritation i ögonen (40).

I djurförsök gav applicering av EGEE på bindehinnan hos kanin lätt, snabbt övergående smärtreaktion, lätt konjunktivalirritation och lätt, snabbt övergående hornhinneirritation (115).

Inga uppgifter föreligger om hudreaktioner hos människa. I djurförsök ger långvarig och upprepade hudkontakt endast lätt hudirritation hos kanin (115).

##### 4.2.2. Andningsorganen

Uppgifter angående människa saknas.

Marsvin, som exponerats för 22.000 mg/m<sup>3</sup> (6000 ppm) under en timme, 11.000 mg/m<sup>3</sup> (3000 ppm) under 4 timmar eller 1800 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) under 24 timmar visade inga tecken på skador men vid exponering under längre tid eller för högre lufthalter uppkom skador i lungorna som inte beskrivits närmare (97).

#### 4.2.3. Lever

I ett akut förgiftningsfall efter förtäring utvecklades en hepatit som läkte ut, patienten var alkoholist (35).

I djurförsök har i samband med LD<sub>50</sub>-bestämningar noterats lätt, ej närmare definierad leverskada hos djur som dött (61). Lätt rubbning av leverhistologin har rapporterats efter tillförsel till råttor av 0,38 g/kg kroppsvikt subkutant dagligen under 4 veckor (105). Vid tillförsel till råttor via dricksvattnet under 90-dagar av halter som gav 0,21 g/kg kroppsvikt och dag uppkom inga iakttagbara skador, efter 0,74 g/kg kroppsvikt och dag noterades ökning av levervikten och mikroskopiskt iakttagbara förändringar. Ökad dödlighet noterades vid 1,89 g/kg kroppsvikt (103). Daglig tillförsel per sond till råttor av 0,4 g/kg kroppsvikt gav inga förändringar i leverhistologin (105). Peroral daglig tillförsel till hund av 0,19 g/kg kroppsvikt under 13 veckor gav inga påvisbara leverförändringar (105).

I ett 2-årsförsök med tillsats till fodret till råttor av 1,45% EGEE motsvarande ett dagligt intag om 0,9 g/kg kroppsvikt iaktogs inga leverskador (77).

#### 4.2.4. Njuror

Efter förtäring av 40 ml EGEE utvecklades proteinuri och hematuri, under dag 6 - 9 oliguri och därefter polyuri. Efter 2 veckor var urinmängden normaliserad. Njurfunktionen normaliserades helt (35).

I samband med LD<sub>50</sub>-bestämningar på mus noterades hematuri och njurskador hos djur som dött under försöket (61). Peroral tillförsel till kanin av 0,093 g/kg kroppsvikt 7 dagar i följd gav övergående proteinuri, 0,23 g/kg gav proteinuri och hematuri, 1,86 g/kg i två dagar gav proteinuri, hematuri och mors (40). Tillförsel med dricksvattnet till råttor av en beräknad dos om 0,21 g/kg kroppsvikt gav inga skador, 0,74 g/kg gav ökad njurvikt och mikroskopiskt iakttagbara skador. 1,89 g/kg och dag gav ökad dödlighet (103). Efter peroral tillförsel till hund av 0,19 g/kg kroppsvikt och dag under 13 veckor iaktogs en obetydlig vidgning av njurtubuli och lätt avflackning av tubulusepitelet. Hos råttor som under fyra veckor dagligen tillförts 0,4 g (0,4 ml)/kg kroppsvikt iaktogs i stället en svullnad av tubulusepitelet och en lätt förträngning av lumen (105).

#### 4.2.5. Blod och blodbildande organ

För människa saknas uppgifter.

Tillförsel till råttor med sond av 0,73 g/kg kroppsvikt och dag under 13 veckor gav minskning av hemoglobinhalt och blodkroppsvolymen. Hundar, som på samma sätt tillförts 0,19 g/kg kroppsvikt under 5 veckor fick en lätt sänkning av hemoglobinhalt och blodkroppsvolymen (105). Tillförsel till mus peroralt av 2,0 g/kg 5 dagar/vecka i 5 veckor gav en leukopeni men påverkade inte erytrocyterna (79). Vid nästa dos, 4,0 g/kg dog djuren före blodprov. Kanin som exponerades för 1470 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) 6 t/dag, 5 d/vecka under 13 veckor fick en sänkning av hemoglobinhalt, hematokrit och antal röda blodkroppar (9).

Hos råttor, som exponerats för 460 mg/m<sup>3</sup> (125 ppm) under fyra timmar visade röda blodkropparna i ett blodprov taget omedelbart efter exponeringen nedsatt osmotisk resistens (ökad fragilitet), som var snabbt övergående (14). 370 mg EGEE/m<sup>3</sup> (100 ppm) 6 t/dag, 5 d/vecka i 13 veckor gav ingen ändring hos kanin och inte heller 1470 mg/m<sup>3</sup> hos råttor (9).

Möss som behandlades med EGEE och sedan injicerades med L1210 tumorceller intraperitonealt fick signifikant mindre leukemi än kontroller. Detta tolkades som preventiv effekt eller stimulerande effekt på immunsystemet (53).

#### 4.2.6. Mag-tarmkanal

Inga relevanta uppgifter har påträffats.

#### 4.2.7. Hjärta och blodkärl

Uppgifter saknas.

#### 4.2.8. Centrala nervsystemet

Amoore och Hautala anger luktgränsen  $10 \text{ mg/m}^3$  (2,7 ppm med en standarderror på 9,0) (3).

I ett förgiftningsfall inträdde efter förtäring av 40 ml EGEE snabbt medvetandeförlust. Vid undersökning konstaterades försvagade muskelreflexer, ljusstela pupiller, tonisk-kloniska kramper. Efter uppvaknande var patienten orolig, förvirrad och hade retrograd amnesi. Under en period förelåg acidosis och temperaturstegring. Vid utskrivningen från sjukhus efter 6 veckor klagade patienten fortfarande över ökad uttrötthet, sömnlöshet och perifera parestesier. Bilden komplicerades av att patienten var alkoholist (35).

#### 4.2.9. Perifera nervsystemet

Uppgifter saknas.

#### 4.2.10. Reproduktionsorgan

Pålitliga uppgifter saknas för människa.

För att undersöka effekt på fertilitet hos möss parades hanar och honor under tillförsel av 0,5%, 1% och 2% EGEE i dricks-

vatten i 14 veckor. Man iakttog nedsatt fertilitet vid 1% och 2%. Dessa möss parades sedan med han- och honkontroller och både hanar och honor från 1%- och 2%-grupperna hade nedsatt fertilitet. Närmare undersökning påvisade testisatrofi och ändringar i sperma hos hanar men inga specifika ändringar iaktogs hos honorna (60).

Försök med tillförsel till råttor av 1,45% EGEE till fodret, motsvarande ett upptag av 0,9 g/kg kroppsvikt och dag (97) gav ödem och degenerativa förändringar i testestubuli hos 2/3 av djuren (77). Tillförsel till möss av 1,0 och 2,0 g/kg kroppsvikt 5 dagar/vecka i 5 veckor gav dosrelaterad minskning av testesvikten (79).

Daglig peroral tillförsel till råttor av 0,5 g/kg under 11 dagar medförde testikelatrofi och reducerad spermiogenes vilket 0,25 g/kg inte gjorde (34).

Daglig peroral tillförsel till råttor under 13 veckor av 0,19 g/kg kroppsvikt gav interstitiellt ödem i testestubuli och minskad spermieproduktion (105).

Peroral tillförsel av 936 mg EGEE/kg kroppsvikt per dag till Long Evans-råttor i 5 dagar medförde nedsatt spermatogenes vid 7 veckor och total återhämtning efter 14 veckor (92). Long Evans-råttor exponerades också för 936 mg/kg per dag, 5 d/vecka under 6 veckor. Nu förekom minskat antal spermatider och ökat antal abnormala spermatider under vecka 5. Spermidernas motilitet var också nedsatt under senaste veckan. Där iaktogs inga ändringar i Leydig celler, Sertoli celler eller spermatogonia som förklarar återhämtningen i den akuttoxiska studien (124).

Vid peroral tillförsel av EGEE till unga icke könsmogna hanar råttor under 11 dagar uppkom skada först på dosen 500 mg/kg kroppsvikt och dag. Inga effekter iaktogs efter dosen 250 mg/kg. Man beskrev också att spermatocyter i stadium XIV i spermatogenesen var de mest känsliga och därefter spermatocyter i stadium I-III som för EGEE (23).

Inhalation av 1470 mg EGEE/m<sup>3</sup> (400 ppm), 6 t/dag, 5 d/vecka under 13 veckor gav lätt fokal degeneration i testistubuli hos 3 av 10 kaniner. Samma exponering gav inga förändringar hos 10 hanrättor och 370 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) gav inga förändringar hos 10 kaniner (9).

Inhalation av 2400 mg/m<sup>3</sup> (650 ppm) 7 tim/dag, 5 d/vecka i 3 veckor före graviditet hade ingen effekt på fertilitet hos honrättor (5).

Exponering av råtta för 370 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) gav lätt ökning av dräktighetens längd men inga andra effekter (86). Peroral daglig tillförsel till mus av 125 mg EGEE/kg kroppsvikt under dräktighetsdag 6 - 15 gav signifikant förlängning av dräktigheten (44).

#### 4.2.11. Foster

Uppgifter saknas för människa.

Vid exponering av råtta för 370 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) under gestationsdagarna 14 - 20 förlängdes gestationen men inga missbildningar uppkom hos ungarna. Vid samma exponering under dag 7 - 13 uppkom störningar i hjärnans halt av acetylkolin, dopamin och noradrenalin. Vidare iaktogs beteenderubbningar hos ungarna. Exponering för 740 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) resulterade i ökad fosterdödlighet och skelettanomalier (5, 86). Exponering av råtta för 2800 mg/m<sup>3</sup> (765 ppm) under gestationsdag 1 - 19 medförde döden för alla foster (5, 44). Exponering av kanin för 590 mg/m<sup>3</sup> (160 ppm) och högre lufthalter under gestationsdag 1 - 18, 7 tim/dag medförde ökad fosterdödlighet och anomalier. Vid exponering för 2300 mg/m<sup>3</sup> (615 ppm) överlevde inga foster och inte heller alla mödrarna (5, 45)

När dräktiga rättor inhalerade 920 mg EGEE/m<sup>3</sup> (250 ppm) under dag 6-15 i graviditeten 6 t/dag medförde det toxiska effekter på fostren. Vid denna exponeringsnivå förekom flera missbildningar än hos kontroller men inte "on litter basis", varför

EGEE inte ansågs vara teratogent vid denna nivå hos rättor. Vid 640 mg/m<sup>3</sup> (175 ppm) 6 t/dag på dag 6-18 i graviditeten hos kaniner iaktogs signifikant flera skelettala missbildningar hos fostren än som förekom hos kontroller. En unge hade kardiovaskulära missbildningar i EGEE-gruppen (27).

Applikation på huden hos råtta under gestationsdag 7 - 16 gav vid stora doser som medförde förgiftningssymtom hos mödrarna 100% fosterdöd. Lägre doser (10 mmol per dag) gav nedsatt antal ungar, lägre födelsevikt samt skelettanomalier och kardiovaskulära missbildningar (48).

Peroral tillförsel till mus av 0,1 g/kg och dag (100 µl/dag) under gestationsdag 1 - 18 hade ingen skadlig effekt men tillförsel till råtta av samma dos under gestationsdag 1 - 21 gav ökat antal skelettaberrationer. Inga svåra missbildningar iaktogs. Hos råtta noterades ökad fosterdödlighet på dosen 0,1 g/kg och dag och högre (105).

#### 4.3. EGBE

##### 4.3.1. Hud och slemhinnor

Vid experimentell exponering under 4 tim av människa för 480, 550 och 940 mg EGBE/m<sup>3</sup> (100, 113 och 195 ppm) noterades ögonirritation samt irritation och slemsekretion i näsan. Lufthalten 940 mg/m<sup>3</sup> bedömdes av försökspersonerna icke kunna accepteras för långtidsexponering (14).

Applicering av EGBE på bindehinnan i djurförsök gav initial smärtreaktion, påtaglig bindehinneirritation och lätt hornhineskada (97). Exponering av hund för 2000 mg/m<sup>3</sup> (415 ppm) gav lätt ökning av sekretionen i konjunktiva och näsa (120).

Uppgifter om hudirritation saknas för människa.

Långvarig, upprepad applicering på kaninhud gav endast en mycket lätt irritation (111).

#### 4.3.2. Andningsorgan

Uppgifter saknas för människa.

Blödöverfyllnad och förtjockning av alveolväggar som uppgavs likna interstitiell pneumoni iaktogs hos kanin efter perkutan förgiftning med EGBE (32). Betydelsen av dessa resultat är osäker eftersom resultaten gäller djur som dött under försöket.

Hos en av två hundar som exponerats för 2000 mg/m<sup>3</sup> (415 ppm) 7 t/d 5 dagar/vecka i 12 veckor noterades kronisk bronkit och interstitiell pneumoni. Författaren är tveksam om detta fynd kan ha berott på exponeringen (120).

#### 4.3.3. Lever

Vid exponering av möss för 3700 mg/m<sup>3</sup> (770 ppm) i 7 tim i samband med LC<sub>50</sub>-bestämningar noterades att leverskada var sällsynt hos de djur som överlevt (119). Tillförsel parenteralt av stora doser har framkallat leverskada hos råttor (14). Perkutan applicering på råttor av 0,11 - 0,22 g/kg kroppsvikt angavs framkalla små nekroser i levern med mesenkymal reaktion och inkonstant steatos. Djur som överlevt 0,12 g/kg företedde 14 dagar senare inga förändringar i levern (32). Beskrivningarna är dock ytterst summariska.

Utfodring av råttor under 2 år med tillsats av 1,45% EGBE till fodret medförde inga leverskador (77).

#### 4.3.4. Njurar

Uppgifter saknas för människa.

I ett inhalationsförsök exponerades hundar för 2000 mg/m<sup>3</sup> (415 ppm) 7 tim/dag 5 dagar/vecka i 12 veckor. Ureahalten i blod steg kontinuerligt under exponeringstiden och normaliserades igen under vecka 13 (120).

Vid hudapplikation på kanin av 110 mg/kg och högre fann man hos djur som dog hypertrofiska njurar och "hemoglobinuri-nefropati". Endast 2 djur av 6 överlevde och hos dem fann man inga njurförändringar dag 15 efter försökets slut (32). Exponering av råttor för 370 mg/m<sup>3</sup> (77 ppm) 6 t/dag, 5 d/vecka i 13 veckor gav inga njurskador (26).

#### 4.3.5. Blod och blodbildande organ

Hos människa upptäcktes ingen ändring i erytrocyternas osmotiska resistens (fragilitet) efter exponering i 4 och 8 tim för 470 och 940 mg/m<sup>3</sup> (98 resp 195 ppm). Samma exponering gav hos råttor signifikant nedsättning av osmotiska resistensen, som iaktogs redan vid 300 mg/m<sup>3</sup> (14).

Efter perkutan exponering av kanin noterades förstörad mjälte och histologisk bild som var förenlig med hemolys (32). I experiment på råttor påvisades ingen ändring av röda blodkropparnas osmotiska resistens efter exponering av råttor för 370 mg/m<sup>3</sup> (77 ppm) 6 t/d, 5 d/vecka i 13 veckor. Vid försökets slut noterades en liten men signifikant minskning av antalet röda blodkroppar och hemoglobinhalt hos honor men inte hos hanar. Förändringen normaliserades snabbt efter exponeringens slut (26).

Daglig tillförsel per os till mus 5 d/vecka i 5 veckor av 500 mg/kg kroppsvikt gav anemi men påverkade inte den vita blodbilden (79). Exponering av råttor för 1200 mg/m<sup>3</sup> (245 ppm) 6 t/dag i 9 dagar gav kraftig sänkning av erytrocyttantal och hemoglobinhalt samt utsvämning i blodet av omogna röda blodkroppar (26).

Hanråttor, som tillfördes 500 eller 1000 mg EGBE/kg kroppsvikt i vatten dagligen i 4 dagar (ca 4x4 och 4x8 mmol/kg) fick lymfocytopeni och thymusatrofi samt hemolytisk anemi med extramedullär hemopoies i mjälte och benmärg men det påvisades inga toxiska förändringar verken i benmärg eller testiklar. Ändringarna var reversibla (38).

#### 4.3.6. Mag-tarmkanal

Relevanta uppgifter saknas.

#### 4.3.7. Hjärta och blodkärl

Relevanta uppgifter saknas.

#### 4.3.8. Centrala nervsystemet

Uppgifterna om luktgräns varierar. Amoore och Hautala anger 0,5 mg/m<sup>3</sup> (0,1 ppm från ett experiment) och Lykova anger 2,5 mg/m<sup>3</sup> (0,5 ppm) (3,66). Lukten anges vara obehaglig vid 190 mg/m<sup>3</sup> (40 ppm) och anges vara intolerabel vid 290 mg/m<sup>3</sup> (60 ppm) (97).

Uppgifter om centralnervösa effekter saknas.

#### 4.3.9. Perifera nervsystemet

Uppgifter saknas.

#### 4.3.10. Reproduktionsorgan

Vid peroral tillförsel till mus 5 dagar/vecka i 5 veckor gav dosen 1,0 g/kg ingen ändring av den relativa testesvikten, men mikroskopiska testisförändringar iaktogs hos 1 av 5 möss. Vid dosen 2,0 g/kg dog alla djuren före försökets slut och blev inte undersökta (79). Exponering av råttor för 370 mg/m<sup>3</sup> (77 ppm) 6 tim/dag 5 dag/vecka i 13 veckor medförde varken förändring av testesvikten eller vid histologisk undersökning påvisbara förändringar (26). 1200 mg/m<sup>3</sup> (250 ppm), 7 t/dag, 5 d/vecka, 6 veckor som ökade lever- och njurvikt hos råttor medförde inga histologiska ändringar i testiklarna (112). Man iakttog inga förändringar i testis hos marsvin som exponerades för 2400 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) 7 t/dag, 5 d/vecka under 6 veckor men exponeringen medförde ökad dödlighet (14).

#### 4.3.11. Foster

Efter exponering av dräktiga råttor för 970 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) 7 tim/dag under gestationsdag 7 - 14, som gav förgiftningssymtom hos honorna, påvisades inga missbildningar (84).

Råttor exponerades för 120, 240, 480 och 970 mg EGBE/m<sup>3</sup> under graviditetsdagar 6-15 och kaniner under graviditetsdagar 6-18. Hos råttorna gav 480 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) förgiftningssymtom hos honorna (nedsatt vikt och anemi), minskat antal foster (embryotoxicitet) och minskat antal levande foster (fetotoxicitet) och rubbningar i förbening men inga missbildningar iaktogs. Inga effekter iaktogs vid 240 mg/m<sup>3</sup>. Hos kaniner medförde 970 mg/m<sup>3</sup> förgiftningssymtom hos honorna samt embryotoxicitet men inte fetotoxicitet och inga teratogena effekter. 480 mg/m<sup>3</sup> hade ingen effekt på kanin (110). Applikation av 0,9 mmol EGBE på huden hos råtta 4 gånger dagligen på graviditetsdag 7-16 medförde inga embryotoxiska, fetotoxiska eller teratogena effekter (46).

#### 4.4. EGMEA

##### 4.4.1. Hud och slemhinnor

Uppgifter för människa saknas.

Upprepad applikation av EGMEA på huden har i djurförsök ej givit ret effekt. Exponering för luft mättad med EGMEA gav endast obetydlig slemhinneirritation i djurförsök (40).

##### 4.4.2-3. Andningsorgan. Lever

Information saknas.

##### 4.4.4. Njurar

Upprepad exponering under 8 tim för 2500 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) gav albuminuri och förändringar i tubuli hos katt, kanin, marsvin och mus (40).

4.4.5. Blod och blodbildande organ

Information för människa saknas.

Upprepad exponering för 1100 mg/m<sup>3</sup> (270 ppm) 4-6 tim/dag i 5 dagar gav minskning av Hb och antal röda blodkroppar hos katt (40). Peroral tillförsel av 1,0 g/kg 5 d/v i 5 veckor gav leukopeni hos mus (79). Carpenter rapporterar att efter inhalation av 160 mg EGMEA/m<sup>3</sup> (32 ppm) i 4 timmar förekommer signifikant ökad fragilitet av röda blodkroppar hos råttor (14).

4.4.6-7. Mag-tarmkanal. Hjärta och blodkärl

Uppgifter saknas.

4.4.8-9. Centrala nervsystemet. Perifera nervsystemet

Uppgifter saknas.

4.4.10. Reproduktionsorgan

Uppgifter angående människa saknas.

Daglig tillförsel till mus under 5 dagar/vecka i 5 veckor av 0,5 g/kg kroppsvikt gav signifikant testesatrofi (79).

4.4.11. Foster

Uppgifter saknas.

4.5. EGEEA4.5.1. Hud och slemhinnor

Uppgifter för människa saknas.

Direktapplikation på kaninhud gav mycket svag irritation (108).

Direktapplikation på ögats bindehinna gav ingen irritation (40, 108).

4.5.2-3. Andningsorgan. Lever

Uppgifter saknas.

4.5.4. Njurar

Vid exponering av råttor och kaniner för 1100 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) 4 tim/dag 5 dagar/vecka i 10 månader påvisades mycket lätta tubulära förändringar hos hanar men inte hos honor (108).

4.5.5. Blod och blodbildande organ

Erfarenheter för människa saknas.

Exponering av råttor för 1100 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) 4 t/dag, 5 dagar/vecka i 10 månader gav inga ändringar i blodbilden (108). Carpenter rapporterar att efter inhalation av 340 mg/m<sup>3</sup> (62 ppm) förekom ökad fragilitet av röda blodkroppar efter 4 timmars exponering hos råttor (14).

Signifikant minskning av blodets hemoglobinhalt förekom hos kaniner som exponerades för 2200 mg EGEEA/m<sup>3</sup> under graviditetsdagarna 6-18, 6 timmar/dag (27).

Peroral daglig tillförsel till mus av 2,0 g/kg kroppsvikt 5 dagar/vecka i 5 veckor gav granulocytopeni (79).

4.5.6-7. Mag-tarmkanal. Hjärta och blodkärl

Inga uppgifter påträffade.

4.5.8-9. Centrala nervsystemet. Perifera nervsystemet

Uppgifter saknas.

4.5.10. Reproduktionsorgan

Peroral tillförsel till mus av 1,0 g/kg kroppsvikt och dag 5 d/vecka i 5 veckor gav signifikant testikelatrofi (79).

4.5.11. Foster

Missbildningar förekom hos fostren efter att kaniner hade exponerats för 2200 mg/m<sup>3</sup> 6 tim/dag under graviditetsdagarna 6-18. 540 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) 6 tim/dag graviditetsdagarna 6-18 orsakade rubbningar i förbening och minskad vikt hos ungarna (27).

Vid exponering av råttor för 3300 mg/m<sup>3</sup> (600 ppm) 7 tim/dag under gestationsdag 7 - 15 konstaterades reducerad fostervikt samt missbildningar i skelett och hjärta. Inga detaljer ges (87).

Applikation på hud av 2,6 mmol EGEEA 4 gånger per dag på graviditetsdag 7-16 hos råttor medförde minskad vikt hos honorna, embryotoxicitet och fetotoxicitet (minskat antal levande foster) samt ökade missbildningar av organ och skelett jämfört med kontroller (46).

4.6. EGBEA4.6.1. Hud och slemhinnor

Uppgifter för människa saknas.

I försök med kanin har svag hud- och slemhinneirriterande effekt konstaterats vid direktapplikation (15, 108).

4.6.2-3. Andningsorgan. Lever

Uppgifter saknas.

4.6.4. Njurar

Inhalationsförsök med kanin och råtta med exponering för 660 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) 4 tim/dag, 5 dagar/vecka i 10 månader gav ingen hematuri. Vid histologisk undersökning av njurarna konstaterades obetydliga förändringar hos både exponerade och kontroldjur (108).

4.6.5. Blod och blodbildande organ

Efter exponering som ovan noterades inga förändringar i perifera blod bilden (108).

4.6.6-7. Mag-tarmkanal. Hjärta och blodkärl

Inga uppgifter påträffade.

4.6.8. Centrala nervsystemet

Uppgifter om lukttröskel saknas.

Uppgifter om skador saknas.

4.6.9. Perifera nervsystemet

Uppgifter saknas.

4.6.10. Reproduktionsorgan

Uppgifter saknas.



## 5. ALLERGI

Kontaktdermatit har rapporterats från EGMEA. EGMEA gav allergisk reaktion vid lapptestning hos en patient, som hade fått eksem på näsan från nya glasögon. EGMEA hade varit använt vid tillverkningen av dessa (55). Andra uppgifter finns inte om allergi.

## 6. GENOTOXISKA EFFEKTER

6.1. Mutationer i modellsystem

Uppgifter finns endast för EGME och EGEE.

EGME har testats med jästsvamp med och utan postmitokondriell fraktion och inte befunnits vara mutagen (1) och med 6 undergrupper av Salmonella typhimurium (TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100 och TA 102) med och utan metabolisk aktivering med samma resultat (68, 69 70).

EGEE gav ingen ökad mutationsfrekvens vid testning i 5 undergrupper av Salmonella typhimurium (TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 och TA 100) med och utan metabolisk aktivering (68, 72). EGEE var inte mutagent i E.coli scl-4-73 (106).

6.2. Kromosomskador

EGME gav negativt resultat i "UDS"-prov ("Unscheduled DNA syntes") (70) men EGME möjligen positiv i låga halter (112).

Ingen ökning av kromosomaberrationerna i benmärg hos råttor kunde iaktas efter exponering 7 tim/dag i fem dagar för 1560 EGME mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) (70).

EGEE ökar "Sister chromacid exchange" ("SCE") i hamsterovarial-celler ("CHO"-celler) med och utan metabolisk aktivering (68) medan EGME var negativ i "SCE"-prov (112).

EGEE inducerar kromosomskador i "CHO"-celler utan metabolisk aktivering men inte med metabolisk aktivering (68).

## 7. CARCINOGENA EFFEKTER

Uppgifter saknas.

## 8. EXPONERINGSINDIKATORER

8.1. Lufthalter

Glykoletrar i luft absorberas i kolrör och analyseras gas-kromatografiskt efter extraktion, jfr APPENDIX II.

8.2. Biologiska indikatorer

I ett experiment med 2 män applicerades EGME på hud (12,5 cm<sup>2</sup>) och EGME i blod kunde mätas 2 timmar efteråt. Författarna konkluderade att helblod kunde användas för biologisk monitoring av EGME exponering (80).

Genom oxidering av de aktuella etylenglykolalkyletrarna bildas motsvarande alkoxiättiksyra som påvisats i urinen i djurförsök (56, 57, 76). Hos människa har utsöndringen av butoxiättiksyra efter inhalation av EGME visat stora kvantitativa variationer.

Vid inhalation av etylenglykolalkylesteracetat kan man vänta att efter hydrolysen av esterbindningen den uppkomna etylenglykolalkyletern oxideras som ovan och att motsvarande alkoxiättiksyra utsöndras i urinen. Bestämning av alkoxiättiksyra i urinen kan vara en möjlig biologisk exponeringsindikator men det finns för närvarande inte tillräcklig information för värdering av denna möjlighet för praktiskt bruk.

## 9. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

EGME har mycket obetydlig hudretande verkan och mycket lätt slemhinneretande verkan.

Skador på lungorna har i djurförsök iakttagits först vid doser i dödligt dosområde. Likaså har lätt leverskada efter engångsdos först iakttagits vid doser omkring LD<sub>50</sub>. Inandning av 2300 mg/m<sup>3</sup> under lång tid gav inga leverskador hos hund. Skador i lever och lunga uppkommer således först vid mycket höga exponeringar.

I njure påvisades lätta, helt reversibla skador vid allvarliga kliniska förgiftningar efter förtäring. I industrimiljö har någon gång mycket kraftig exponering visats ge övergående albuminuri. I djurförsök har noterats allvarlig njurskada först vid höga doser. Vid lägre doser har endast lätt reversibel påverkan noterats.

Påverkan på perifera blodets sammansättning har påvisats i ett par fall med kliniska förgiftningssymtom efter mycket kraftig industriell exponering. Alla typerna av blodkroppar påverkades. Tillståndet var helt reversibelt. I en tvärsnittsstudie med exponering 17 - 26 mg/m<sup>3</sup> påvisades inga reaktioner. I djurförsök påverkas blodkroppshalten i blodet först vid exponering omkring 930 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm).

Omedelbart efter 4 t exponering av råttor för 620 mg/m<sup>3</sup> var erythrocyternas osmotiska resistens nedsatt.

Centrala nervsystemet är det organ från vilket påverkan först ger sig tillkänna genom trötthet, yrselkänsla etc. Det finns inga studier utförda som tillåter bedömning av de lufthalter som kan ge dessa symtom. I en studie har man vid rekonstruktionsförsök uppmätt 240 mg EGME/m<sup>3</sup> (76 ppm) + 410 mg etanol/m<sup>3</sup> (215 ppm), men den kan ha varit högre. Hudresorptionen tillkommer.

I djurförsök synes testiklarna vara det känsligaste målorganet. Exponering för 90 mg/m<sup>3</sup> (30 ppm) under 13 veckor leder till minskning av spermiogenesen och degeneration av tubuli-epitel. Skadan ökar med tilltagande dos. Vid upphörd exponering kan dock skadan gå tillbaka.

Inverkan på fosterutvecklingen iaktas när honrättor under dräktigheten exponerats för 160 mg/m<sup>3</sup>.

Uppgifter saknas om allergiserande verkan och man har inte påvisat någon mutagen verkan. Cancerogen verkan har inte undersökts.

Sammanfattningsvis påverkas centrala nervsystemet och fortplantningsorganen i första hand vid exponering för EGME och det är dessa effekter som bör läggas till grund för diskussionen om hygienisk standard. Effekterna på blod och blodgivande organ bör också beaktas.

EGEE har mycket obetydlig - ingen hudirriterande effekt och endast ringa retverkan på slemhinnorna.

Skador på lungorna uppkommer först vid exponering för höga halter i luften i närheten av dödande halt. Lätt leverpåverkan har noterats vid långtidstillförsel av 0,7 g/kg. Doser av samma storleksordning har i långtidförsök givit minskning av blodets hemoglobinhalt och av hematokritvärdet och leukopeni. Reversibel albuminuri och lätta njurskador har iakttagits hos hund och råttor efter långtidstillförsel peroralt av storleksordningen 0,4 g/kg kroppsvikt och dag.

Exponering av råttor under 4 tim för 460 mg/m<sup>3</sup> medförde sänkt osmotisk resistens hos erythrocyterna i blodprov taget omedelbart efter exponeringens slut.

I höga halter har EGEE narkotisk verkan i djurförsök. Iakttagelser på människa som tillåter någon värdering saknas. Centralnervösa symtom uppträder vid klinisk förgiftning.

På grund av narkotisk verkan torde man kunna förvänta symtom från centrala nervsystemet som bör diskuteras även om studier inte föreligger som tillåter en värdering av de exponeringsnivåer vid vilka de kan uppträda.

Skador på testiklar och spermier har rapporterats efter långtidsexponering av råttor för 190 mg/m<sup>3</sup> och total utsläckning av spermiogenesen och infertilitet efter exponering för 930 mg/m<sup>3</sup>. Peroral tillförsel till mus av 1000 mg/kg kroppsvikt gav testikelatrofi och skada på spermiogenesen.

Fosterdödlighet och missbildningar har iakttagits efter exponering av dräktiga honor för omkring 370 mg/m<sup>3</sup>. Viktigt är att notera att fosterskador har noterats också efter perkutan exponering av djuren.

Man har inte påvisat någon allergiserande eller mutagen verkan. Cancerogen verkan har inte undersökts.

För diskussion av hygienisk standard torde inverkan på centrala nervsystemet, fortplantningsorgan och foster i första hand komma i fråga.

EGBE är föga - inte hudirriterande. Exponering för 550 mg/m<sup>3</sup> ger hos människa irritation i ögon och näsa.

I andningsorgan och lever har skador konstaterats först vid doser av dödande storlek. Förändringarna är reversibla hos överlevande djur.

Exponering för 470 mg/m<sup>3</sup> gav ökad erytrocytfragilitet hos råttor men ej hos människa. Långtidstillsförsök med exponering för 370 mg/m<sup>3</sup> gav signifikant lätt sänkning av hemoglobinhalten, som var snabbt reversibel efter försöket.

Uppgifter om skador på centrala nervsystemet och perifera nervsystemet saknas.

Daglig oral tillförsel till mus av 1000 mg/kg under 5 veckor medförde inga testikelskador. Exponering av råttor för 372 mg/m<sup>3</sup> i 13 veckor medförde inga testikelskador.

Exponering av gravida honor för 970 mg/m<sup>3</sup> gav inga fosterskador.

Inga uppgifter föreligger om allergiserande, mutagena och cancerogena effekter.

EGMEA är obetydligt slemhinneirriterande, ej hudirriterande.

I djurförsök har exponering för 2500 mg/m<sup>3</sup> medfört albuminuri och ej närmare beskrivna förändringar i njurarna. En veckas daglig exponering av katt för 1100 mg/m<sup>3</sup> gav lätt leukopeni. Vid långtidstillförsel gav 1000 mg/kg leukopeni.

Långtidstillförsel till mus av 500 mg/kg kroppsvikt gav testikelskador.

Kontaktallergi har rapporterats i ett fall.

EGEEA. Mycket svagt irriterande på hud och slemhinnor.

Långtidsexponering för 1100 mg/m<sup>3</sup> gav endast lätta tubulära förändringar i njurarna.

Daglig tillförsel under 5 veckor av 2000 mg/kg gav lätt leukopeni. Reduktion av testikelvikt och skada på spermiogenesen uppkom efter tillförsel av 1 g/kg kroppsvikt och dag. Exponering av gravida råtthonor för 3300 mg/m<sup>3</sup> gav reducerad fostervikt och missbildningar i skelett och hjärta.

Tids- och dosrelationerna studerades i prepubertala råttor efter peroral tillförsel. Dosen 50 mg/kg kroppsvikt och dag i upp till 11 dagar gav inga effekter på spermiogenesen. Rubbingar uppträdde vid dosen 100 mg/kg och skadorna träffade fr a de primära spermatocyterna. Vid tillförsel av EGEE på samma sätt iaktogs effekter först på dosen 500 mg/kg kroppsvikt och dag men inga effekter på 250 mg/kg (23).

EGBEA har obetydlig - ingen irriterande verkan på hud och slemhinnor.

Långtidsexponering för 660 mg/m<sup>3</sup> gav endast mycket obetydliga förändringar i njurarna.

#### 10 FORSKNINGSBEOHÖV

Informationerna om etylenglykolmonoalkyletrar och acetater av dessa är mycket ofullständiga, t ex om bestående neurotoxisk skada och om möjlighet för bestående skada i bencmarg, lymfatisk vävnad och testiklar. Sparsam information finns om EGBES och ingen om EGBEAs effekt på foster och testiklar. Vidare information behövs om biotransformation och eliminering. Epidemiologiska kohortstudier saknas nästan helt och hållet. Vidare behövs undersökningar över metabolismen och toxikologiska mekanismer och lämpliga metaboliter för biologisk monitoring.

#### 11. DISKUSSION OCH VÄRDERING

De här diskuterade substanserna företer stora likheter. Acetaterna biotransformeras rimligen till resp etrar som i sin tur i huvudsak vidare transformeras till motsvarande alkoxiättiksyra som utsöndras med urinen antingen direkt eller konjugerad. I mindre utsträckning sker en vidarearbetning till bl a CO<sub>2</sub> som exhaleras. Möjlighet finns för bildning av etylenglykol som kan ge oxalsyra men av gjorda undersökningar att döma synes denna biotransformationsväg vara av helt underordnad betydelse. Alkoxiättiksyror anses vara de toxiskt aktiva metaboliterna.

Effekterna av tillförsel av de olika substanserna är i stora drag desamma även om vissa avvikelser från ett gemensamt mönster kan förekomma. Dessa kan bero på otillräckliga undersökningar och variationer i små undersökningsmaterial. Det är därför rimligt att göra en gemensam bedömning.

Akuttoxiciteten, jfr tab 1 - 3, har i djurförsök genomgående visat sig vara låg. Vissa variationer föreligger mellan olika studier men detta kan till största delen förklaras av att man bestämt PLD som ungefär motsvarar LD<sub>50</sub> men med en mycket större spridning. När toxiskt verksam dos anges i mol visar det sig att toxiciteten av EGBE är betydligt högre än av EGME och EGEE som har ungefär samma toxicitet. Acetaternas toxicitet är ungefär densamma som alkoholernas. Också här är butylföreningen mest toxisk.

Erfarenhetsmaterialet från exponering av människa på olika sätt är mycket litet och effekten av exponering i industriell miljö mycket ofullständigt belyst. Diskussionen om hygienisk standard måste därför i allt väsentligt baseras på erfarenheter från djurförsök.

Skador på lungor och lever har av och till iakttagits efter tillförsel av mycket stora doser, i allmänhet i området kring LD<sub>50</sub>, effekter som inte har någon aktualitet i här aktuella sammanhang.

I fall av klinisk allvarlig förgiftning hos människa efter förtäring av monoalkylglykoletrar har noterats inverkan på njurarna med nedsatt urinmängd - anuri, proteinuri samt ökad retention i blodet av urinämne och serumkreatinin. I fall som gick till läkning gick också njursymtomen helt tillbaka. Vid så kraftig exponering i industrimiljö att symtom från nervsystemet uppkommit har ibland konstaterats proteinuri, som varit reversibel.

I djurförsök har konstaterats olika grader av proteinuri och vid histologisk undersökning av njurarna patologiska förändringar av olika grad fr.a. i tubulusdelen. När exponeringen upphörde gick dessa lätta förändringar snabbt tillbaka. Den i tab 4 redovisade doserna gav effekter som var reversibla. De tidigaste effekterna, lätt proteinuri, kan knappast användas för individualkontroll på grund av stor variabilitet.

Vid så kraftig exponering i industrimiljö att subjektiva symtom från centrala nervsystemet iakttagits har förändringar i perifera blodet noterats i form av minskat antal vita blodkroppar, fr.a. av de granulerade, nedsatt hemoglobinkoncentration och antal röda blodkroppar och trombocytopeni. Reaktionen var reversibel. I djurförsök har i första hand leukopeni och i andra hand anemi iakttagits vid längre tids daglig tillförsel av 1/2 - 1/7 av LD<sub>50</sub>.

De narkotiska effekterna har i djurförsök visat sig vara ringa. Vid allvarliga kliniska förgiftningar har noterats allvarlig inverkan på centrala nervsystemet ända till medvetslöshet. I industriell miljö med förutsättningar för kraftig exponering, dock inte belagd, har noterats centralnervösa symtom.

Även om symtomen synes ha varit reversibla är de givetvis av betydelse vid diskussion för gränsvärdesättning, detta så mycket mer som experimentella undersökningar på djur visat att exponeringen kan ge förändringar i olika enzymaktiviteter i centrala nervsystemet.

Viktigast för diskussion av hygieniskt gränsvärde torde de i djurexperiment påvisade effekterna på manliga gonaderna och på foster vara även om man inte har några erfarenheter från människa. Halter i luften så låga som 90 mg/m<sup>3</sup> (EGME) har vid längre tids exponering framkallat skador på spermiogenes och 155 mg/m<sup>3</sup> (EGME) nedsatt fertilitet. Även om förändringarna åtminstone i viss mån är reversibla är de av största betydelse. Liknande effekter har i andra försök erhållits vid peroral tillförsel av ca 0,2 g/kg kroppsvikt. Om den mindre effekt som påvisats för EGME beror på små försöksserier, är slumbbetin-gad, kan inte avgöras. Toxiciteten av acetaterna kan inte bedömas närmare på grund av otillräckligt material.

Vid exponering av dräktiga försöksdjur har noterats förlängning av dräktigheten, minskad fosterstorlek, skelettanomalier, nedsatt antal utvecklade ungar, nedsatt perinatal viabilitet,

markerade missbildningar och död av alla foster, allt med tilltagande dos. Inverkan på fosterutvecklingen får man redan vid tillförsel av så låga doser som 0,03 g/kg kroppsvikt (EGME) eller exponering för 150 mg/m<sup>3</sup> (EGME).

Man har inga experimentella stöd för mutagena eller cancerogena effekter.

Eftersom erfarenheter från människa som kan läggas till grund för diskussion om hygieniskt gränsvärde saknas måste man utgå från resultaten från djurexperiment. Av dominerande betydelse blir då effekterna på gonaderna och på fosterutvecklingen. Viktig är också inverkan på centrala nervsystemet även om man inte kan ställa den i relation till dosen. Man har att räkna med negativa effekter också på blodbildningen, på njurarna och kanske på levern, men dessa effekter kan inte ha någon dominerande betydelse vid diskussionen.

Det är svårt att beskriva arbetarnas exponering eftersom etylenglykolmonoalkyletrar och acetater absorberas lätt via hud. Det är därför av speciellt intresse att utveckla metoder för biologisk monitorering av dessa substanser.

## 12. SAMMANFATTNING

Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1985:34, sid 1-94.

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur, som är relevant som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Diskussionen bör baseras på tänkbara effekter på testiklar och foster eftersom skador på dessa förekommer i försöksdjur vid relativt låga lufthalter. Därutöver bör inverkan på centrala nervsystemet, blodet och njurarna beaktas.

124 referenser.

Nyckelord: etylenglykolmonoetyleter, etylenglykolmonometyleter, etylenglykolmonobutyleter, cellosolver, cellosolvacetater, exponering, hygieniska gränsvärden.

### 13. ENGLISH SUMMARY

Ethylene glycol monoethers and their acetates. Nordic Expert Group for documentation of occupational exposure limits. Arbete och Hälsa 1985:34, pp. 1-94.

Survey of the literature on ethylene glycol monoalkyl ethers and their acetates to be used as a background for the discussion of occupational exposure limits. Properties, absorption, biotransformation, elimination, toxicologic mechanisms, toxicity, effects on individual organs and the embryo, the relation of exposure and effect of ethylene glycol monomethyl ether (EGME), ethylene glycol monoethyl ether (EGEE), ethylene glycol monobutyl ether (EGBE), ethylene glycol monomethyl ether acetate (EGMEA), ethylene glycol monoethyl ether acetate (EGEEA) and ethylene glycol monobutyl ether acetate (EGBEA) are discussed separately. The acetates are hydrolysed in vivo to produce the ethers. The ether or 2-alkoxyalcohol is metabolized mainly to alkoxy acetic acid which seems to be the most important toxic substance. Reports from industry, mainly on EGME intoxications resulting in a fall in red and white blood cell counts, CNS-symptoms and effects on the kidneys are unsuitable as a background for the discussion of occupational exposure limits because these glycol ethers penetrate the skin readily. An accurate description of worker exposure is difficult. Extensive results from animal experiments show that EGME, EGEE, EGMEA and EGEEA have reproductive and embryotoxic effects at relatively low levels of exposure. An exception is EGBE and EGBEA which so far have not been proven teratogenic and reproduction-toxicity has only been shown in doses toxic to mothers, these being more toxic than the other compounds on a molar basis. Animal experiments must therefore be used as a background for the

discussion of occupational exposure limits. Effects on CNS, blood and kidney should however also be kept in mind.

Because of the reasons discussed above it is of special interest to develop a method for biological monitoring of these substances.

In Swedish, 124 references.

Key words: Cellosolves, ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether, cellosolve acetates, review, occupational exposure limits.

Tabell 4. Samband mellan exponering och effekt för EGME hos människa.

Dos mg/m <sup>3</sup>	ppm	Kön	Tid	Effekt	Ref
17- 27 8t/d (TWA)	5,4 8,5 8t/d (TWA)	40 män (25 kont- roller)	Yrkes- exponerade	Inga statistiskt signifikanta för- ändringar i antal röda och vita blodkroppar.	(22)
		6 män (9 kont- roller)		Normal storlek av testiklar och normal sperma jäm- fört med kontroller.	
25 och avse- värd hud- kon- takt	8	2 män	1 månad och 4 mån yrkes- exponerade	Reversibel pancytopeni märgdepression. Letargi, konfusion anorexi (Monoklorbensen förekom 15 ppm)	(91)
110 8t/d (TWA) någon hud- kontakt	35 8t/d (TWA)	1 man	Yrkes- exponerad 40 t/v 19 mån	Efter 8 mån trött- het, makrocytär anemi med minskat antal röda och vita blodkroppar. Vid 17 mån minskat antal trombocyter.	(21)
80- 240 samt hud- kontakt	25- 76	19 män 16-26 åriga	1-112 v yrkes- exponerade	CNS-symtom hos 11/19. Minskning av röda blodkroppar hos 6. Minskat antal mogna granulocyter hos nästan alla. Minskning i trombo- cyter hos åtminstone 7. (Ingen bensen förekom men etyl- alkohol 70-215 ppm och metylalkohol 5-16 ppm).	(39)
190- 12300 samt hud- kontakt 9-10 t/d	61- 3960 9-10 t/d	38 män	Kontinu- erligt exponerade i 5-7 mån 6 d/v	6 insjuknade med CNS-depressions- symtom och 4 av dessa hade anemi och minskat antal granulocyter. 32 män undersöktes inte. (M-carbitol förekom också).	(123)

Tabell 5. Samband mellan exponering och effekt för EGME i djurexperiment.

Dos mg/m <sup>3</sup>	ppm	Djurart	Kön	Tid	Effekt	Ref
80 7t/d	25	Råtta	Honor	Grav- dgr 7-13 eller 14-20	Rubbningar i hjärnans halter av acetylkolin. dopamin, nor- adrenalin och serotonin. Förändrat resul- tat i beteendetest hos ungarna.	(81,82)
90 6t/d	30	Kanin	Honar	5 d/v 13 v	Mindre testes hos 2 av 5 djur och tubulus- degeneration hos 1 av 5 djur.	(74)
160 6t/d	50	Mus	Honor	Grav- dgr 6-15	Unilateral testis- hypoplasi hos en del av ungarna	(42,43)
160 6t/d	50	Kanin	Honor	Grav- dgr 6-18	Minskat antal levande foster. Missbildningar i skelett, hjärta och blodkärl, mjälte och njurar. Nedsatt fostervikt och försenad förbening.	(42,43)
160 6t/d	50	Råtta	Honor	Grav- dgr 6-15	Lätt foster- toxicitet. Inga miss- bildningar	(42,43)
160 7t/d	50	Råtta	Honor	Grav- dgr 7-15	Missbildningar	(87)
310 6t/d	100	Råtta	Honar	5 d/v 13 v	Mikroskopiska ändringar i testes	(74)

Dos mg/m <sup>3</sup>	ppm	Djurart	Kön	Tid	Effekt	Ref
620 7t/d	200	Råtta	Honor	Grav- dgr 7-15	Embryoletal exponering	(87)
930 6t/d	300	Råtta	Honar	10 dgr	Degenerativa förändringar i testestubuli samt thymusatrofi och minskat antal vita och röda blodkroppar och minskad hemoglobin- halt.	(28,29)
930 6t/d	300	Råtta Mus	Honar	9 dgr under en 11 dgr period	Minskat antal T-celler i thymus och T- och B- celler i mjälte och lymfknutar.	(73)
930 6t/d	300	Råtta	Honar	5 d/v 13 v	Infertilitet. Återhämtad fertilitet hos hos 50% efter 13-19 v utan exponering.	(42,43,94)
930 6t/d	300	Kanin	Honar	5 d/v 13 v	Testisatrofi. En del dog.	(74)
930 6t/d	300	Kanin	Honor	5 d/v 13v	Inga förändringar i reproduktions- organ. En del dog.	(74)
930 6t/d	300	Råtta	Honor	5 d/v 13 v	Ingen effekt på fertilitet efteråt.	(94)
1550 7t/d	500	Råtta	Honar	5 d	Reversibelt infertilitet.	(69)
1550 7t/d	500	Mus	Honar	5 d	Abnormal sperm- cellmorfologi.	(69)
1940 4 t	625	Råtta	Honar	En- gångs- exp	Mikroskopiska ändringar i spermatocyter och spermatog- genes 2 v efter exponering.	(28)

Tabell 6. Samband mellan exponering och effekt för EGEE i djurexperiment (inhalation).

Dos mg/m <sup>3</sup>	ppm	Djurart	Kön	Tid	Effekt	Ref
370 7t/d	100	Råtta	Honor	Grav- dgr 7-13 eller 14-20	Förändrat resultat i beteendetest. Rubbningar i hjärnans halt av acetylkolin, dopamin och nor- adrenalin.	(86)
460 4 tim	125	Råtta	Honor	4 tim	Ökad fragilitet av röda blod- kroppar (tecken på hemolys?)	(14)
590 7t/d	160	Kanin	Honor	Grav- dgr 1-18	Minskad aptit och ökad lever- vikt hos mödrar. Embryotoxiskt (resorptioner). Minskat antal levande foster. Fostermisbild- ningar (skelett, hjärta, blodkärl, m m).	(5)
650 6t/d	175	Kanin	Honor	Grav- dgr 6-18	Fostermis- bildningar.	(27)
740 7t/d	200	Råtta	Honor	Grav- dgr 1-19	Lätt toxiskt för mödrar (ökad lever-, njur-, mjälte-vikt). vikt och miss- bildningar.	(5)
920 6t/d	250	Råtta	Honor	Grav- dgr 6-15	Fostertoxiskt. Missbildningar.	(27)
1470 6t/d	400	Kanin	Honar	5 d/v 13 v	Minskat antal röda blodkroppar, nedsatt 1984 hemoglobin och hematokrit. Degeneration i testestubuli.	(9)



Dos mg/m <sup>3</sup>	ppm	Djurart	Kön	Tid	Effekt	Ref
2300 7t/d	620	Kanin	Honor	Grav- dgr 1-18	Ökad mortalitet hos mödrar. 100% fosterdöd.	(5)
2800	760	Råtta	Honor	Grav- dgr 1-19	100% fosterdöd.	(5)

Tabell 7. Samband mellan exponering och effekt för EGEE i djurexperiment.

Dos mg/kg	Djurart	Kön	Tid	Effekt	Ref
190 oralt	Hund	Hanar	Dagligen i 13 v	Mikroskopiska testisförändringar.	(105)
190 oralt	Råtta	Hanar	Dagligen i 13 v	Mikroskopiska testisförändringar.	(105)
370 s.c.	Råtta	Hanar	Dagligen i 4 v	Mikroskopiska testisförändringar.	(105)
500 oralt	Råtta	Hanar	Dagligen i 11 d	Degeneration av spermatocyter.	(33)
940	Råtta	Hanar	Dagligen i 5 d	Minskad spermato- genes efter 7 v. Ökad abnormal sperma. Total återhämtning efter 14 v.	(92)
1870 oralt	Råtta	Hanar	Dagligen i 5 d	Azospermia efter 7 v. Total åter- hämtning efter 16 v.	(92)
1000- 4000 oralt	Mus	Hanar	Dagligen 5 d/v 5 v	Testisatrofi vid 1000 och 2000 mg/kg. 4000 mg/kg letal.	(79)

Tabell 8. Samband mellan exponering och effekt för EGBE.

Dos mg/m <sup>3</sup>	Djurart	Kön	Tid	Effekt	Ref
470 550 940	Människa	2 kvinnor och 2 män  1 kvinna och 2 män	8 t  4 t	Ingen objektiv effekt vid 470. Huvudvärk dagen efter exp hos två vid 470 och en vid 940. Irriter- ande för näsa, hals och ögon vid 550 och 940 mg/m <sup>3</sup> .	(14)
260 7t/d	Råtta	Honor Hanar	5 d/v 6 v	Ökad fragilitet av röda blodkroppar.	(14)
370 6t/d	Råtta	Honor Hanar	5 d/v 13 v	Signifikant minsk- ning av röda blod- kroppar och hemo- globin efter 6 v som nästan normali- serats efter 13 v hos honor. 5% minsk- ning i RBC hos hanar. Ingen effekt på re- produktionsorgan.	(26)
480 6t/d	Råtta	Honor	Grav- dgr 6-15	Minskat antal foster och rubbningar i för- bening. Toxiskt för honorerna.	(110)
540 980 7t/d	Mus	Honar	5 d/v 6 v	Ökad fragilitet av röda blodkroppar vid 540 samt hemoglobinuri vid 980.	(14)
970 (200 ppm) 7t/d	Råtta	Honor	Grav- dgr 7-14	Ingen effekt på foster. Liten toxisk effekt på mödrar.	(87)
970 6t/d	Kanin	Honor	Grav- dgr 6-18	Toxiskt för honorerna. Minskat antal levande foster. Inga missbildn.	(110)
1200 6t/d	Råtta	Honor Hanar	9 d	Reversibelt nedsatt RBC, Hgb och MCH. Ökade retikulocyter.	(26)

Tabell 9. Samband mellan exponering och effekt för EGMEA.

Dos	Djurart	Kön	Tid	Effekt	Ref
500- 2000 mg/kg	Mus	Honar	5 d/v 5 v	Testisatrofi vid 500-2000 mg/kg 2000 mg/kg letal.	(79)
155 mg/m <sup>3</sup> inhalation (32 ppm)	Råtta	Honor	4 t	Signifikant ökad fragilitet av röda blod- kroppar	(14)

Tabell 10. Samband mellan exponering och effekt för EGEEA.

Dos mg/m <sup>3</sup>	ppm	Djurart	Kön	Tid	Effekt	Ref
335 inhalation	62	Råtta	Honor	4 t	Signifikant ökad fragilitet av röda blod- kroppar	(14)
540 inhalation 6t/d	100	Kanin	Honor	Grav- dgr 6-18	Fostertoxiskt (rubbningar i förbening och minskad vikt).	(27)
2100 inhalation 7t/d		Råtta	Honor	Grav- dgr 7-14	Missbildningar av skelett, hjärta och blod- kärl. Minskat antal levande foster.	(87)
2200 inhalation 6t/d		Kanin	Honor	Grav- dgr 6-18	Signifikant minskning i blodets Hgb- halt. Miss- bildningar.	(27)
1000 mg/kg per dag oralt		Mus	Honar	5 d/v 5 v	Testisatrofi	(79)
10 mmol per dag dermalt		Råtta	Honor	Grav- dgr 7-16	Embryotoxiskt. Fostertoxiskt. Missbildningar.	(46)

Tabell 11. Översikt över akuttoxiciteten av de olika substanserna samt de lägsta doser som i olika djurförsök över längre tid givit påverkan på känsliga organ. Inom parentes anges dosen i millimol.

		EGME	EGEE	EGBE	EGMEA	EGEEA	EGBEA
LD50 råtta	g/kg	3,3 (43)	5,0 (56)	2,2 (19)	3,4 (29)	3,5 (27)	2,7 (17)
LC50 7 tim mus	g/m <sup>3</sup>	4,6 (60)	6,7 (74)	3,4 (29)			
LC50 4 tim råtta	g/m <sup>3</sup>			2,3 (19)			
Granulocytopeni, anemi	g/kg g/m <sup>3</sup>	0,5 (7) 0,9 (12)	0,7 (8)	0,5 (4) 0,4 (3)	1,0 (8) 1,1 (9)	2,0 (15) 1,1 (8)	
Njüre	g/kg g/m <sup>3</sup>	0,1 (1)	0,4 (4)	2,0 (17)		1,1 (8)	0,7 (4)
Testes	g/kg g/m <sup>3</sup>	0,25 (3) 0,09 (1)	0,2 (2)	>1,0 (>8) >0,4 (>3)	0,5 (4)	1,0 (8)	
Foster	g/kg g/m <sup>3</sup>	0,03 (0,4) 0,16 (2)	0,1 (1) 0,4 (4)	>1,0 (>8)		3,3 (25)	

## LITTERATURREFERENSER

1. Abbondandolo A, Bonatti S, Corsi C, Corti G, Florio R, Leporini C, Mazzaccaro A, Nieri R, Barale R, Loprieno N. The use of organic solvents in mutagenicity testing. *Mut Res* 79 (1980) 141-150.
2. Alarie Y. Dose-response analysis in animal studies: Prediction of human responses. *Environ Health Perspect* 49 (1981) 9-13.
3. Amoores JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3 (1983) 272-290.
4. Andrew FD, Bushbom RL, Cannon WC, Millder RA, Montgomery LF, Phelps DW, Sikov MR. Teratologic assessment of ethylbenzene and 2-etoxyethanol. Submitted to NIOSH under contract No. 210-79-0037. Battelle Pacific Northwest Laboratory, Richland WA (1981) 99 pp.
5. Andrew FD, Hardin BD. Development effects after inhalation exposure of gravid rabbits and rats to ethylene glycolmonoethyl ether. *Environ Health Persp* 57 (1984) 13-24.
6. Anon. Ethylene glycol monoethyl ether (2-ethoxyethanol). *Am Ind Hyg Ass J (Hygienic guide series)* 24 (1963) 288-289.
7. Anon. Ethylene glycol monoethyl ether acetate (2-ethoxyethyl acetate, ethyl ether of ethylene glycol acetate, ethyl glycol acetate). *Am Ind Hyg Ass J (Hygienic guide series)* 26 (1965) 627-629.
8. Anon. Ethylene glycol monomethyl ether (2-methoxyethanol), CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH (Revised 1970). *Am Ind Hyg Ass J (Hygienic guide series)* 31 (1970) 517-520.

9. Barbee SJ, Terrill JB, DeSousa DJ, Conaway CC. Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environ Health Persp* 57 (1984) 157-164.
10. Beatty PJ, Welsh MJ, Brabec MJ. The effect of 2-methoxyethanol and methoxyacetic acid on sertoli cell lactate production and protein synthesis in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 76 (1984) 56-61.
11. Blair AH, Vallee BL. Some catalytic properties of human liver alcohol dehydrogenase. *Biochemistry* 5 (1966) 2026-2034.
12. Browning E. Glycols and their derivatives. In: Browning E. *Toxicity of Industrial Organic Solvents*. Chapter VII. (1965) 601-623.
13. Carpenter CP. Cellosolve. *JAMA* 135 (1947) 880.
14. Carpenter CP, Pozzani UC, Weil CS, Nair JH, Keck GA, Smyth Jr HF. The toxicity of butyl cellosolve solvent. *AMA. Arch Ind Health* 14 (1956) 114-131.
15. Carpenter CP, Smyth HF. Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 29 (1946) 1363-1372.
16. Cederbaum AI, Cohen G. Oxidative demethylation of t-butyl alcohol by rat liver microsomes. *Biochem Biophys Res Commun* 97 (1985) 730-736.
17. Chapin RE, Dutton SL, Ross MD, Lamb JC. Effect of ethylene glycol monomethyl ether (EGME) on mating performance and epididymal sperm parameters in F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 5 (1985) 182-189.
18. Chapin RE, Dutton SL, Ross MD, Sumrell BM, Lamb JC. The effect of ethylene glycol monomethyl ether on testicular histology in F344 rats. *J Androl* 5 (1984) 369-380.

19. Chapin RE, Lamb JC. IV. Effects of ethylene glycol monomethyl ether on various parameters of testicular function in the F344 rat. *Environ Health Persp* 57 (1984) 219-224.
20. Cheever KL, Plotnick HB, Richards DE, Weiger NW. Metabolism and excretion of 2-ethoxyethanol in the adult male rat. *Environ Health Persp* 57 (1984) 241-248.
21. Cohen R. Reversible subacute ethylene glycol monomethyl ether toxicity associated with microfilm production: A case report. *Am J Ind Med* 6 (1984) 441-446.
22. Cook RR, Bodner KM, Kolesar RC, Vanpeenen PFD, Dickson GS, Flanagan K. A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. *Arch Environ Health* 37 (1982) 346-351.
23. Creasy DM, Foster PMD. The morphological development of glycol ether-induced testicular atrophy in the rat. *Exp Mol Pathol* 40 (1984) 169-176.
24. Cullen MR, Rado T, Waldron JA, Sparer J, Welsh LS. Bone marrow injury in lithographers exposed to glycol ethers and organic solvents used in multicolor offset and ultraviolet curing printing processes. *Arch Environ Health* 38 (1983) 347-354.
25. Dajani EZ. Studies on the toxicology and centralnervous system pharmacology of ethylene glycol monomethyl ether in rats and mice. Purdue University, Ph D, 1969. *Pharmacology*. University Microfilms International, Ann Arbor, Michigan (1983) 1-76.
26. Dodd DE, Snellings WM, Maronpot RR, Ballantyne B. Ethylene glycol monobutyl ether: Acute 9-day, and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 68 (1983) 405-414.

27. Doe JE. Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environ Health Persp* 57 (1984) 33-42.
28. Doe JE. Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment. *Environ Health Persp* 57 (1984) 199-206.
29. Doe JE, Samuels DM, Tinston DJ, De Silva Wickramaratne GA. Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 69 (1983) 43-47.
30. Donley DE. Toxic encephalopathy and volatile solvents in industry. Report of a case. *J Ind Hyg Toxicol* 18 (1936) 571-577.
31. Dugard PH, Walker M, Mawdsley SJ, Scott RC. Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Persp* 57 (1984) 193-198.
32. Duprat P, Gradiski D. Percutaneous toxicity of butyl cellosolve, ethylene glycol monobutyl ether. *IRCS Med Sci* 7 (1979) 26.
33. Foster PMD, Creasy DM, Foster JR, Gray TJB. Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Environ Health Persp* 57 (1984) 207-218.
34. Foster PMD, Creasy DM, Foster JR, Thomas LV, Cook MW, Gangolli SD. Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 69 (1983) 385-399.
35. Fucic J. Förgiftning med etylenglykolmonoetyleter (original på tjeckiska, översatt till svenska). *Pracov Lék* 21 (1969) 116-118.

36. Gartner SL. Methyl cellosolve-induced sensitization of mice to bacterial endotoxin. *Experientia* 37 (1981) 174-175.
37. Goodman LS, Gilman A, eds. The pharmacological basis of therapeutics. A textbook of pharmacological toxicology, and therapeutics for physicians and medical students. 4th ed, London 1970.
38. Grant D, Sulsh S, Jones HB, Gangolli SD, Butler WH. Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* 77 (1984) 187-200.
39. Greenburg L, Mayers MR, Goldwater LJ, Burke WJ, Moskowitz S. Health hazards in the manufacture of "fused collers". I. Exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *J Ind Hyg Toxicol* 20 (1938) 134-147.
40. Gross E. Glycols and glycol derivatives. In: Lehman KB, Flury F, eds. *Toxicology and Hygiene of Industrial Solvents*, pp 254-290. Williams & Wilkins Co, Baltimore 1943.
41. Guest D, Hamilton ML, Deisinger PJ, DiVincenzo GD. Pulmonary and percutaneous absorption of 2-propoxyethyl acetate and 2-ethoxyethyl acetate in beagle dogs. *Environ Health Persp* 57 (1984) 177-184.
42. Hanley TR jr, Yano BL, Nitschke KD, John JA. Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 75 (1984) 409-422.
43. Hanley TR jr, Young JT, John JA, Rao KS. Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits. *Environ Health Persp* 57 (1984) 7-12.

44. Hardin BD. Reproductive toxicity of the glycol ethers. *Toxicology* 27 (1983) 91-102.
45. Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health* 7, Suppl 4 (1981) 66-75.
46. Hardin BD, Goad PT, Burg JR. Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environ Health Persp* 57 (1984) 69-74.
47. Hardin BD, Lyon JP. Summary and overview: NIOSH symposium on toxic effects of glycol ethers. *Environ Health Persp* 57 (1984) 273-275.
48. Hardin BD, Niemeier, RW, Smith RJ, Kuczuk MH, Mathinos PR, Weaver TF. Teratogenicity of 2-ethoxyethanol by dermal application. *Drug Chem Toxicol* 5 (1982) 277-294.
49. Hause RV, Lauer LD, Murray MJ, Ward EC, Dean JH. Immunological studies in B6C3F1 mice following exposure to ethylene glycol monomethyl ether and its principal metabolite methoxyacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 77 (1984) 358-362.
50. Heinonen T, Vainio H. Dose-dependent toxicity of ethylene glycol monomethyl ether vapor in the rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 6 (1981) 275-280.
51. Hofbauer A. Beiträge zur Toxikologie des Äthylenoxyds und der Glykole. Inaugural Dissertation, Würtzburg, 1933.
52. Hommel G (ed).. Handbuch der gefährlichen Güter. Lieferung 3 and 4 Merkblätter 19, 20, 102, 131, 444, 445. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, N.Y. 1983..

53. Houchens DP, Ovejera AA, Niemeier RW. Effects of ethylene glycol monomethyl (EGME) and monoethyl (EGEE) ethers on the immunocompetence of allogeneic and syngeneic mice bearing L1210 mouse leukemia. *Environ Health Persp* 57 (1984) 113-118.
54. Hutson DH, Pickering BA. The metabolism of isopropylxitol in rat and dog. *Xenobiotica* 1 (1971) 105-119.
55. Jordan WP, Dahl MV. Contact dermatitis to a plastic solvent in eyeglasses. *Arch Derm* 104 (1971) 524-528.
56. Jönsson AK, Pedersen J, Steen G. Ethoxyacetic acid and N-ethoxyacetyl glycine: metabolites of ethoxyethanol (ethylcellosolve) in rats. *Acta Pharmacol Toxicol* 50 (1982) 358-362.
57. Jönsson AK, Steen G. N-butoxyacetic acid, a urinary metabolite from inhaled n-butoxyethanol (buthylcellosolve). *Acta Pharmacol Toxicol* 42 (1978).
58. Karel L, Landing BH, Harvey TS. The intraperitoneal toxicity of some glycols, glycol ethers, glycol esters and phthalates in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 90 (1947) 338-347.
59. Kawalek JC, Andrews AW. The effects of solvents on drug metabolism in vitro. *Drug Metab Dispos* 8 (1980) 380-384.
60. Lamb JC, Gulati DK, Russel VS, Hommel L, Sabharwal PS. Reproductive toxicity of ethylene glycol monoethyl ether tested by continuous breeding of CD-1 mice. *Environ Health Persp* 57 (1984) 85-90.
61. Laug EP, Calvery HO, Morris HJ, Woodard GJ. The toxicology of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol* 21 (1939) 173-201.

62. Lauwerys R. Valeur des tests urinaires dans la détermination de l'exposition aux toxiques. *Cah Med Trav* 12 (1975) 175-179.
63. Loch-Carusio R, Trosko JE, Corcos IA. Interruption of cell-cell communication in Chinese hamster V-79 cells by various alkyl glycol ethers: implications for teratogenicity. *Environ Health Persp* 57 (1984) 119-124.
64. Lomonova GV, Klimova EI. Development of adaptive responses following different poisoning regimes with ethylene glycole butyl monoether. (Original på ryska, engelsk sammanfattning). *Gig Tr Prof Zabol* 2 (1977) 38-41.
65. Loseva IE. Toxicological evaluation of the Plastiazans (monoethyl, diethyl and phenyl ethers of ethylene glycol). (Original på ryska) *CA* 84:100 331.
66. Lykova AS, Skachkov MA, Mitrofanova AI, Davydova MP, Saparmamedov ES. Data for the hygienic standardization of monoisopropyl and monobutylethers of ethylenglycol in the atmosphere. (Original på ryska, engelsk sammanfattning). *Gig Sanit* 11 (1976) 7-11.
67. May J. Geruchsschwellen von Lösemitteln zur Bewertung von Lösemittelgerüchen in der Luft. *Staub-Reinhalt-Luft* 26 (1966) 385-389.
68. McGregor DB. Genotoxicity of glycol ethers. *Environ Health Persp* 57 (1984) 97-104.
69. McGregor DB. Their II. Mutagenic Screening of 13 NIOSH priority compounds, individual compound report on 2-methoxy ethanol. Final report to NIOSH on contract No 210-78-0026 (Inveresk Research International Limited Musselburg, Scotland) (1980) 226 pp.

70. McGregor DB, Willins MJ, McDonald P, Holmström M, McDonald D, Niemeier RW. Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 70 (1983) 303-316.
71. McLaughlin RS. Chemical burns of the human cornea. *Am J Ophthalmol* 29 (1946) 1355-1362.
72. Millar JD. Glycol ethers. 2-Methoxyethanol and 2-ethoxyethanol. *NIOSH Current Intelligence Bull* 39 (1983) 1-20.
73. Miller RR, Ayres JA, Calhoun L, Young JT, McKenna MJ. Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 61 (1981) 368-377.
74. Miller RR, Ayres JA, Young JT, McKenna MJ. Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 3 (1983) 49-54.
75. Miller RR, Carreon RE, Young JT, McKenna MJ. Toxicity of methoxyacetic acid in rats. *Fundam Appl Toxicol* 2 (1982) 158-160.
76. Miller RR, Hermann EA, Langvardt PW, McKenna MJ, Schwetz BA. Comparative metabolism and disposition of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 67 (1983) 229-237.
77. Morris HJ, Nelson AA, Calvery HO. Observations on the chronic toxicities of propylene glycol, ethylene glycol, diethylene glycol, ethylene glycol monoethylether and diethylene glycol monoethylether. *J Pharmacol Exp Ther* 74 (1942) 226-273.

78. Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Yamada T, Adachi H, Nishizawa T, Ozawa H, Nakaichi M, Okuda H, Minami K, Yamazaki K. Embryotoxic effects of ethylene glycol mono-methyl ether in mice. *Toxicology* 20 (1981) 335-343.
79. Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T. Testicular atrophy in mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers. (Original på japanska, engelsk sammanfattning). *Jpn J Ind Health* 21 (1979) 29-35.
80. Nakaaki K, Fukabori S, Tada O. An experimental study on percutaneous absorption of some organic solvents. *J Sci Labour* 56 (1980) 1-9.
81. Nelson BK, Brightwell WS. Behavioral teratology of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers. *Environ Health Persp* 57 (1984) 43-46.
82. Nelson BK, Brightwell WS, Burg JR, Massari VJ. Behavioral and neurochemical alterations in the offspring of rats after maternal or paternal inhalation exposure to the industrial solvent 2-methoxyethanol. *Pharmacol Biochem Behavior* 20 (1984) 269-279.
83. Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV. Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats: maternal and behavioural teratogenic effects. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4 (1982) 387-401.
84. Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV, O'Donohue TL. Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats: neurochemical effects in the offspring. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4 (1982) 395-401.
85. Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV, O'Donohue TL. Reproductive toxicity of the industrial solvent 2-ethoxy ethanol in rats and interactive effects of ethanol. *Environ Health Persp* 57 (1984) 255-260.

86. Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV, Taylor BJ, Hornung RW, O'Donohue TL. Ethoxyethanol behavioral teratology in rats. *Neurotoxicology* 2 (1981) 231-249.
87. Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE. Comparative inhalation teratogenicity of four industrial glycol ether solvents in rats. *Teratology* 25:64 A (1982).
88. Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE, Goad PT. Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environ Health Persp* 57 (1984) 261-272.
89. Nitter-Hauge S. Poisoning with ethylene glycol monomethyl ether. *Acta Med Scand* 188 (1970) 277-280.
90. Von Oettingen WF, Jirouch EH. The pharmacology of ethylene glycol and some of its derivatives in relation to their chemical constitution and physical chemical properties. *J Pharmacol Exp Ther* 42 (1931) 355-372.
91. Ohi G, Wegman DH. Transcutaneous ethylene glycol monomethyl ether poisoning in the work setting. *J Occup Med* 20 (1978) 675-676.
92. Oudiz DJ, Zenick H, Niewenhuis RJ, McGinnis PM. Male reproductive toxicity and recovery associated with acute ethoxyethanol exposure in rats. *J Toxicol Environ Health* 13 (1984) 763-775.
93. Parsons CE, Parsons MEM. Toxic encephalopathy and "granulopenic anemia" due to volatile solvents in industry: Report of two cases. *J Ind Hyg Toxicol* 20 (1938) 124-133.



94. Rao KS, Cobel-Geard SR, Young JT, Hanley TR Jr, Hayes WC, John JA, Miller RR. Ethylene glycol monomethyl ether. II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. *Fundam Appl Toxicol* 3 (1983) 80-85.
95. Roudabush RL, Terhaar CJ, Fassett DW, Dziuba SP. Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 7 (1965) 559-565.
96. Rowe VK. Derivatives of Glycols. In: Fassett DW, Irish DD, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 2nd ed, Vol II, pp 1537-1592. John Wiley and Sons, New York 1967.
97. Rowe VK, Wolf MA. Derivatives of glycols. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd Ed, Vol 2C, pp 3909-4052. John Wiley & Sons, New York 1982.
98. Saparmamedov E. Toxicity of some ethylene glycol ethers. Single experiments. (Original på ryska) *CA* 82:133637.
99. Saparmamedov E. Comparative toxicity of monomethyl and monoethyl ethers of ethylene glycol in single and repeated tests. (Second report). (Original på ryska) *CA* 84:100426.
100. Savolainen H. Glial cell toxicity of ethylene glycol monomethylether vapor. *Environ Res* 22 (1980) 423-430.
101. Smith RL. Review of glycol ether and glycol ether ester solvents used in the coating industry. *Environ Health Persp* 57 (1984) 1-4.
102. Smyth HF, Carpenter CP. Further experience with the range finding test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind Hyg Toxicol* 30 (1948) 63-68.

103. Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data: List IV. *Arch Ind Hyg Occup Med* 4 (1951) 119-122.
104. Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data: List VI. *Am Ind Hyg Assoc J* 23 (1962) 95-107.
105. Stenger EG, Aeppli L, Muller D, Peheim E, Thomann P. Zur Toxikologie des Äthylenglykol-Monoäthyläthers. *Arzneim-Forsch* 21 (1971) 880-885.
106. Stott WT, McKenna MJ. Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylates esters by nasal mucosal carboxylesterase in vitro. *Fundam Appl Toxicol* 5 (1984) 399-404.
107. Szybalski W. Special microbiological systems. II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. *Ann NY Acad Sci* 76 (1958) 475-487.
108. Truhaut R, Dutertre-Catella H, Nguyen Phu Lich, Vu Ngoc Huyen. Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. *Toxicol Appl Pharmacol* 51 (1979) 117-127.
109. Tsai CS. Relative reactivities of primary alcohols as substrates of liver alcohol dehydrogenase. *Canad J Biochem* 46 (1968) 381-385.
110. Tyl RW, Millicovsky G, Dodd DE, Pritts IM, France KA, Fisher LC. Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fisher 344 rats and New Zealand White rabbits following inhalation exposure. *Environ Health Persp* 57 (1984) 47-68.
111. Tyler TR. Acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monobutyl ether. *Environ Health Persp* 57 (1984) 185-192.

112. Tyler TR. Review of ethylene glycol monobutyl ether toxicity testing. Union Carbide Corporation report. In: The toxicology of ethylene glycol monoalkyl ethers and its relevance to man. ECETOC Technical Report No 4. European Chemical Industry, Ecology and Toxicology Centre, Bruxelles 1982.
113. Wahlberg JE, Boman A. Comparative percutaneous toxicity of ten industrial solvents in the guinea pig. Scand J Work Environ Health 5 (1979) 345-351.
114. Weast RC, Astle MJ. CRC Handbook of chemistry and physics, 60th ed. CRC Press Inc, Boca Raton 1979.
115. Weil CS, Scala RA. Study of intra- and interlaboratory variability in the results of rabbit eye and skin irritation tests. Toxicol Appl Pharmacol 19 (1971) 276-360.
116. Welsh F, Stedman DB. Inhibition of intercellular communication between normal human embryonal palatal mesenchyme cells by teratogenic glycol ethers. Environ Health Persp 57 (1984) 125-134.
117. Verschueren K. Handbook on environmental data on organic chemicals, 2nd ed. Van Nostrand Cop, New York 1983.
118. Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF. The acute toxicity of vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. J Ind Hyg Toxicol 25 (1943) 157-163.
119. Werner HW, Nawrocki CS, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF. Effects of repeated exposures of rats to vapors of monoalkyl ethylene glycol ethers. J Ind Hyg Toxicol 25 (1943) 374-379.
120. Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF. Effects of repeated exposure of dogs to monoalkyl ethylene glycol ether vapors. J Ind Hyg Toxicol 25 (1943) 409-414.

121. Wiley FH, Hueper WC, Bergen DS, Blood FR. The formation of oxalic acid from ethylene glycol and related solvents. J Ind Hyg Toxicol 20 (1938) 269-277.
122. Young EG, Woolner LB. A case of fatal poisoning from 2-methoxyethanol. J Ind Hyg 28 (1946) 267-268.
123. Zavon MR. Methyl cellosolve intoxication. Am Ind Hyg Assoc J 24 (1963) 36-41.
124. Zenick H, Oudiz D, Niewenhuis BJ. Spermatotoxicity associated with acute and subchronic ethoxyethanol treatment. Environ Health Persp 57 (1984) 225-232.

APPENDIX I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av 2-metoxietanol (etylenglykol mono-methyleter, EGME) och dess acetat i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	år	anm	ref
Australien	80	25	1978	H	8
Belgien	80	25	1978	H	13
BRD	15 (25*)	5 (5*)	1984	H	5
Danmark	16 (24*)	5 (5*)	1985	H	3
Finland	80	25	1981	H	12
	120	40		KTV	
Island	80	25	1978	H	10
Jugoslavien	80	25	1971		8
Nederländerna	16 (24*)	5 (5*)	1985	H	7
Norge	80 (120*)	25 (25*)	1984	H	1
Polen	50		1976		8
Rumänien	40		1975	H	8
	60			T	
Schweiz	15 (120*)	5 (25*)	1985	H	15
Storbritanien	16 (16*)	5 (5*)	1985	H	16
Sverige <sup>1)</sup>	30	10	1985	H	4
	80	25		KTV	
Ungern	80		1981		2
	400			T	
USA (ACGIH)	16 (24*)	5 (5*)	1984-5	H	11
(NIOSH/OSHA)	80	25	1978	H	8
Österrike	15 (120*)	5 (25*)	1983	H	17

H = upptas genom huden  
KTV = korttidsvärde  
T = takvärde

1) Underlag för gränsvärdena för samtliga glykoletrar och deras acetater är reproduktionsstörande verkan visad i djurförsök. Vid beräkning av hygienisk effekt för blandning av glykoletrar och andra lösningsmedel skall följande värden användas.

2-Metoxietanol (metylcellosolv, metylglykol):NGV = 25 ppm (80 mg/m<sup>3</sup>) och KTV = 50 ppm (160 mg/m<sup>3</sup>).

2-Metoxietylacetat (metylglykolacetat):NGV = 25 ppm (120 mg/m<sup>3</sup>) och KTV = 50 ppm (250 mg/m<sup>3</sup>).

\*) acetat

APPENDIX I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av 2-etoxietanol (etylenglykolmonoetyl-eter, EGEE) och dess acetat i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	år	anm	ref
Australien	370	100	1978	H	8
Belgien	370	100	1978	H	13
BRD	75 (110*)	20 (20*)	1984	H	5
Danmark	19 (27*)	5	1985	H	3
DDR	350		1983		6
	700			T	
Finland	185	50	1981	H	12
	370	100		KTV	
Island	370	100	1978	H	10
Italien	370	100	1978	H	8
Japan	740	200	1980		9
Jugoslavien	540	100	1971		8
Nederländerna	19 (27*)	5 (5*)	1985	H	7
Norge	185 (270*)	50 (50*)	1984	H	1
Polen	200		1976		8
Rumänien	400		1975	H	8
	600			T	
Schweiz	75 (275*)	20 (50*)	1985	H	15
Storbritanien	370 (540*)	100 (100*)	1985	H	16
	560 (810*)	150 (150*)		10 min	
Sverige <sup>1)</sup>	70	20	1985	H	4
	190	50		KTV	
Ungern	200		1981		2
	1000			T	
USA (ACGIH)	9 (27*)	5 (5*)	1984-5	H	11
(NIOSH/OSHA)	740	200	1978	H	8
Österrike	75 (275*)	20 (50*)	1983	H	17

H = upptas genom huden  
KTV = korttidsvärde  
T = takvärde

1) Underlag för gränsvärdena för samtliga glykoletrar och deras acetater är reproduktionsstörande verkan visad i djurförsök. Vid beräkning av hygienisk effekt för blandning av glykoletrar och andra lösningsmedel skall följande värden användas.

Etylglykol: NGV = 100 ppm (350 mg/m<sup>3</sup>) och KTV = 150 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>)

Etylglykolacetat: NGV = 100 ppm (500 mg/m<sup>3</sup>) och KTV = 150 ppm (800 mg/m<sup>3</sup>)

\*) acetat

APPENDIX I. Lista över tillåtna eller rekommendera högsta halter av 2-butoxietanol (etylenglykolmonobutyleter, EGBE) och dess acetat i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	år	anm	ref
Australien	240	50	1978	H	8
Belgien	240	50	1978	H	13
BRD	100 (135*)	20 (20*)	1984	H	5
Danmark	120	25	1985	H	3
DDR	100		1981		14
	200			T	
Finland	120	25	1981	H	12
	350	75		KTV	
Island	240	50	1978	H	10
Jugoslavien	240	50	1971		8
Nederländerna	100 (135*)	20 (20*)	1985	H	7
Norge	120	25	1984	H	1
Polen	100		1976		8
Schweiz	100	20	1985	H	15
Storbritanien	240	50	1985	H	16
	720	150		10 min TWA	
Sverige <sup>1)</sup>	100	20	1985	H	4
	250	50		KTV	
Tjeckoslovakien	150		1976	H	8
Ungern	100		1981		2
	200			T	
USA (ACGIH)	120	25	1984-5	H	11
	360	75		STEL	
(NIOSH/OSHA)	240	50	1978	H	8
Österrike	100	20	1983	H	17

H = upptas genom huden  
 KTV = korttidsvärde  
 T = takvärde  
 STEL = short term exposure limit

1) Underlag för gränsvärdena för samtliga glykoletrar och deras acetater är reproduktionsstörande verkan visad i djurförsök. Vid beräkning av hygienisk effekt för blandning av glykoletrar och andra lösningsmedel skall följande värden användas.

2-Butoxietanol (butylcellosolv, butylglykol): NGV = 50 ppm (250 mg/m<sup>3</sup>) och KTV = 75 ppm (350 mg/m<sup>3</sup>).

\*) acetat

REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1984).
2. A munkavédelemről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest, 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over grænsevaerdier for stoffer og materialer 1985. ISBN 87-7534-241-3.
4. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1984:5, Liber Tryck, Stockholm (1984).
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1984. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1984). ISBN 3-527-27331-X.
6. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5 (1978) Beilage zu Heft 3, 1-18.
7. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de Nationale MAC-Commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1985.
8. 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).
9. 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).

10. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitufni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
11. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1984-85. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1984). ISBN 0-936712-54-6.
12. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
13. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.
14. Von der Obergutachtenkommission Arbeitshygiene zur Anwendung empfohlene MAK-Werte. Stand vom Dezember 1981. Beilage zu Heft 2. Arbeitsmedizininformation 9 (1982) 1-18.
15. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1984.
16. Guidance Note EH 40/85 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1985. ISBN 0-11-883516-5.
17. Maximal Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. MAK-Werte 1983. Österreichischen Gewerkschaftsbund, Gewerkschaft der Chemiarbeiter. Verlag des ÖGB Ges. m.b.H., Wien.

## APPENDIX II

### Analysmetoder för glykoletrar

Tidigare, innan gaskromatografiska metoder utvecklades, har glykoletrar analyserats med en oxidationsmetod (6). Glykoletrar oxideras med kaliumdikromat i svavelsyra. Efter upphettningen tillsättes kaliumjodid och den frigjorda joden titreras med kaliumtiosulfat. Halten av glykoletrar uträknas ur skillnaden i tiosulfatförbrukning mellan nollprovet och provet. Precisionen för luftprov har varit  $\pm 4\%$  och för vätskeprov ännu bättre. Detektionsgränsen har varit 0,1 - 0,2 ppm. Metoden är inte selektiv, men alkoholer och vanliga kolväte-lösningsmedel stör inte (7).

Glykoletrar kan bestämmas med direktvisande IR-instrument med genomströmningskuvett. Detektionsgränsen ligger på bråkdelar av ppm vid 20 m kuvettlängd (4).

Tidsvägda halter i arbetsplatsluft av ångor av glykoletrar bestäms gaskromatografiskt. Luftprover kan tas exempelvis med personburen motordriven helglasspruta. Vid anrikning används som adsorptionsmedel aktivt kol (2) eller Amberlite XAD-7 (3). Ofta förekommer glykoletrar tillsammans med andra lösningsmedel i luften. I sådana fall kan man bli tvungen att välja ett för glykoletrarna mindre lämpligt desorptionsmedel t.ex. koldisulfid. Det är särskilt viktigt att bestämma desorptionsutbytet. Man har påvisat att desorptionen kan förbättras genom att använda koldisulfid plus 2-propanol (0,5%) som desorptionsmedel (8).

Smallwood och medarbetare har utarbetat gaskromatografiska analyser av EGME, EGEE och EGBE i blod in vitro och metoxiättiksyra och etoxiättiksyra i urin in vitro. Nedre gräns för mätning i blod var 8,8 ug EGME/g blod, 5,0 ug EGEE/g blod och 4,0 ug EGBE/g blod, medan gränsen var 11,4 ug metoxiättiksyra/ml urin och 5,0 ug etoxiättiksyra/ml urin (9)

Referenser till Appendix II

1. White LD, Taylor DG, Mauer PA, Kupel RE. A convenient optimized method for the analysis of selected solvent vapors in the industrial atmosphere. Amer Ind Hyg Assoc J 31 (1970) 225.
2. NIOSH. Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Part II Standards Completion Program Validated Methods Vol. 2. Sampling Data Sheets/Methods: No. S-39.01 Methoxy Cellosolve Acetate, No. S-41.01 2-Ethoxyethyl Acetate, No. S-76.01 2-Butoxy Ethanol, No. S-79.01 Methyl Cellosolve. National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio, 1977. Vol. 5. Method No. 361.01 2-Ethoxyethanol. 1978.
3. Hansén L, Levin JO, Lindstedt G, Palmqvist U, Scullman J, Ulfvarson U. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen på listan över hygieniska gränsvärden. Arbete och Hälsa 20 (1984) 1-84.
4. 1979 OSHA Concentration limits for gases incorporating infrared analytical data for compliance testing and other applications. The Foxboro Company, U.S.A. 1979.
5. Högberg J. Kriteriedokument för gränsvärden. Några glykol-etrar. Arbete och Hälsa 1982:33, 17s.
6. Werner HW, Mitchell JL. Determination of monoalkyl ethers of ethylene glycol. Ind Eng Chem Anal 15 (1943) 375-376.
7. Elkins HB, Storlazzi ED, Hammond JW. Determination of atmospheric contaminants. II. Methyl cellosolve. J Ind Hyg Toxicol 24 (1942) 229-232.
8. Sidhu KS. The determination of environmental 2-ethoxyethanol by gas chromatography. Arch Toxicol 55 (1984) 272-275.

9. Smallwood AW, DeBord KE, Lowry LK. Analyses of ethylene glycol monoalkyl ethers and their proposed metabolites in blood and urine. Environ Health Perspect 57 (1984) 249-254.