

- 1984:
1. **Ann-Christin Hansson, Gunnar Höglund, Bengt Knave:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Neurotoxiska effekter av lösningsmedel i blandning.
  2. **Tord Kjellström, Paul Kennedy:**  
Criteria document for Swedish Occupational Standards. Beryllium.
  3. **Francesco Gamberale, Mikael Goldstein och Anders Kjellberg:**  
Utveckling och prövning av en ny metod att mäta upplevelse av ljud och buller.
  4. **Richard Ahlström, Birgitta Berglund, Ulf Berglund, Thomas Lindvall, Leif Nyberg, Sune Pettersson, Margita Wallin, Arne Wennberg, Håkan Åström:**  
Luktnecksättning hos tankrengörare.
  5. **Jan-Erik Hansson, Monika Attebrant Eriksson, Sven Carlsoö och Solweig Roxenhed:**  
Arbetsställningar och möbelutformning vid kontorsarbete.
  6. **Erik Lindberg och Karin Bergman:**  
Perkloretylen, alkohol och leverpåverkan hos arbetare i kemiska tvätterier.
  7. **Ole Ladefoged och Mette Boland Prior:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 46. Motorbensin.
  8. **Göran Hedenstierna, Rolf Alexandersson, Gunnar Rosén, Kjell Wimander och Ester Randma:**  
Subjektiva besvär och lungfunktion vid yrkesmässig exponering för sågångor.
  9. **Hans Walker och Jan Weiner:**  
Cancer-miljöregistret. Exempel på utnyttjande av registerepidemiologi inom arbetsmiljöområdet.
  10. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:**  
Hudundersökning vid en hårdmetallindustri.  
Del 1. Bakgrund, försöksplanering och resultat av klinisk undersökning.
  11. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:**  
Hudundersökning vid en hårdmetallindustri.  
Del 2. Handeksem, kontaktsensibilisering och förebyggande åtgärder.
  12. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:**  
Hudundersökning vid en hårdmetallindustri.  
Del 3. Epikutantestning: material, teknik och testreaktioner.
  13. **Sylvia Brusewitz och Arne Wennberg:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Butanol och butylacetat.
  14. **Ann-Sofie Ljungberg och Åsa Kilbom:**  
Lyftarbete och fysisk belastning hos sjukvårdspersonal inom långvården.
  15. **Kent Wrangskog:**  
Interlaboratoriekontroll avseende bestämning av bly i blod.
  16. **Kjell Hansson-Mild, Monica Sandström, Erik Odeblad, Karin Åsberg, Soren Lövtorp:**  
Effekter av långvarig exponering med låg-intensiva radiofrekventa fält på cho celler i kultur.
  17. **Carl-Johan Göthe, Anders Carlsson och Per Gustavsson:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 47. Halotan.
  18. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Åke Swensson:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 48. Svaveldioxid.
  19. **Lars Olander:**  
Svetsrökpolymer.
  20. **Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.**
  21. **Staffan Krantz, Gösta Lindstedt, Lenart Lundgren, Ulf Palmqvist, Cheryl Tillman och Ulf Ulfvarson:**  
Interlaboratoriekontroll av yrkeshygieniska luftanalyser.  
Provframställning, metodbrister, reproducerbarhet i analysen.
  22. **Johnny Hedendahl, Ewa Jacobsson och Ulf Landström**  
Lågfrekvent buller och rena toner i hytter. I. Bakgrund samt bedömningsförfarande avseende lågfrekvent buller och rena toner i hytter.  
II. Lågfrekvent buller och rena toner i hytter inom sågverk, cellulosaindustri och järn/stålverk.
  23. **Carl-Göran Ohlson och Christer Hogstedt:**  
Dödsorsaker och cancerincidens bland asbestcementarbetare i mellansverige — Kohortstudie.
  24. **Mari Antti-Poika:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 49. Furfurylalkohol.
  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.**

Akrylnitril

av

Jan Alexander

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

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

Arbetskyddsstyrelsen, 171 84 Solna

ISBN 91-7464-247-2

ISSN 0346-7821

Innen Nordisk Ministerråds prosjekt for dokumentasjon av yrkeshygieniske grenseverdier er det dannet en ekspertgruppe for å lede arbeidet.

Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet København
Bjørn Gylseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Anne Maria Seppäläinen	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet København
Åke Swensson, ordf.	Arbetskyddsstyrelsen Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetskyddsstyrelsen Solna

Målsetningen for arbeidet er med støtte i en gjennomgang og vurdering av foreliggende litteratur om mulig å komme frem til en dose-effekt og dose-responsresonnement som kan legges til grunn for diskusjon om yrkeshygienisk grenseverdi. Dette er i de fleste tilfelle ikke mulig og da blir oppgaven i samme hensikt å vurdere den litteratur som finnes. Det er derimot ikke ekspertgruppens oppgave å gi direkte forslag til grenseverdi.

Litteratursøkning og innsamling av materiale utføres av et sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, plassert ved Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Det innsamlede materialet vurderes, og et dokumentforslag utarbeides av forfattere som foreslås av ekspertgruppen. Forslaget diskuteres, bearbeides og diskuteres av ekspertgruppen før det blir antatt.

Bare artikler som bedømmes å være pålitelige og av betydning for denne diskusjon brukes i dette dokument.

Biologiske konsentrasjoner er angitt i mol/l eller mg/kg, luftkonsentrasjoner i mg/m<sup>3</sup>. Om konsentrasjonene i de refererte arbeidene ikke er uttrykt i disse enheter er de såvidt mulig omregnet med angivelse av den opprinnelige enheten i parentes.

Vurderingen av det innsamlede litteraturmaterialet og sammenstillingen av dette dokument er utført av Jan Alexander, ass. overlege, dr. med.

Referent: Per Erik Fjelstad.

Dokumentforslaget er diskutert med ekspertgruppen, bearbeidet og ved ekspertgruppens møte 28.8.1984 antatt som dennes dokument.

Under International Programme on Chemical Safety (IPCS) er Environmental Health Criteria 28 Acrylonitrile. WHO, Geneva, 1983, utgitt.

## INNHALDSFORTEGNELSE

Seksjon	Side
1 Metabolsk modell	10
1.1 Opptak	10
1.1.1 Luftveiene	10
1.1.2 Mage-tarmkanal	11
1.1.3 Hud og slimhinner	11
1.2 Distribusjon	11
1.3 Biotransformasjon	12
1.4 Eliminering	15
1.4.1 Luftveiene	15
1.4.2 Nyrer	15
1.4.3 Mage-tarmkanalen	16
1.4.4 Andre utskillelsesveier	17
1.5 Biologiske halveringstider	17
1.6 Faktorer som kan påvirke den metabolske modellen	17
2 Toksikologiske mekanismer	19
3 Organeffekter	22
3.1 Hud og slimhinner	22
3.2 Luftveier	22
3.2.1 Øvre luftveier	22
3.2.2 Nedre luftveier	23
3.3 Lever	23
3.4 Nyrer	23
3.5 Blod og bloddannende organer	24
3.6 Mage-tarmkanal	24

6	Side	7	Side
Seksjon	Side	Seksjon	Side
3.7 Hjerte og blodkar	24	8 Sammenheng mellom eksponering effekt og respons	34
3.8 Sentralnervesystemet	24	8.1 Effekt av engangseksponering	34
3.9 Perifere nervesystem	25	8.1.1 Akutt forbigående effekt	34
3.10 Reproduksjonsorganer	26	8.1.2 Bestående skade	34
3.11 Foster	26	8.2 Effekter av langvarig lavgradig eksponering	35
3.12 Øvrige organer	27	9 Forskningsbehov	35
4 Allergi	27	10 Diskusjon og vurdering	36
4.1 Hud	27	11 Sammendrag	37
4.2 Luftveier	27	12 Summary	38
5 Genotoksiske effekter	28	13 REFERANSER	39
5.1 Mutasjoner i modellsystemer	28	Appendix I	47
5.2 Kromosomskader	28	Appendix II	48
6 Cancerogene effekter	29	Referanser til appendix II	50
6.1 Dyreforsøk	29	Appendix III	52
6.2 Epidemiologiske studier	31	Appendix IV	53
7 Eksponeringsindikatorer	32		
7.1 Luftkonsentrasjoner	32		
7.2 Biologiske indikatorer	33		

### Bakgrunn

Akrylnitril produseres ved at propylen reagerer med ammoniakk og oksygen i nærvær av en katalysator. De vanligste biproduktene er hydrogencyanid og acetonitril. Akrylnitril renses ved destillasjonsprosesser.

Akrylnitril har bred anvendelse i kjemisk industri. Ved kopolymerisering med metylakrylat og metylmetakrylat, vinylacetat, vinylklorid eller vinylidenklorid produseres akryl- og modakrylfibre. Disse fibre brukes hovedsakelig i klær og boliginnrødingstekstiler.

Akrylnitril-, butadien-, styren- og styrenakrylnitril harpikser danner utgangspunkt for en rekke forskjellige plastprodukter. Akrylnitril brukes også ved produksjon av nitrilelastomere, lateksprodukter og en rekke andre kjemikalier som bl.a. adiponitril og akrylamid.

Akrylnitril brukes også som bekjempelsesmiddel ved gassing.

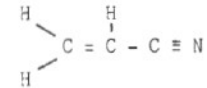
Akrylnitril forekommer i sigarettøyk.

Akrylnitril forekommer ikke naturlig.

Fysikalsk-kjemisk data:

CAS No:	134-32-1
CA Name:	2-propennitril
Synonym:	Akrylnitril, Propennitrile, carbacyl, vinyloxyanid, cyanoetylen

Bruttoformel:	$C_3H_3N$
Molekylvekt:	53.1
Strukturformel:	



Klar, fargeløs væske

Smeltepunkt:	-83,55°C
Kokepunkt:	77,3°C ved 760 mmHg (101.3 KPa)
Damptrykk:	100 mmHg (13,3 KPa) ved 22,8 C
Tetthet:	d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 0.806
Damptetthet:	1,8 (luft = 1)
Omregningsfaktor:	1 ppm i luft = 2,2 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.45 ppm i luft
Løselighet:	Løselig i vann, aceton, bensen, etanol og eter.

Kjemiske reaksjoner: Reagerer med dobbeltbindingen og nitrilgruppen. Polymeriserer spontant særlig ved fravær av oksygen, i kontakt med alkaliske løsninger og eksponering for lys. Spalter av cyanid ved forbrenning. Akrylnitril er lett antennelig og eksplosivt ved konsentrasjoner mellom 3 og 17% i luft.

## TOKSIKOLOGI

### 1 Metabolsk modell

#### 1.1 Opptak

##### 1.1.1 Luftveiene

Akrylnitril tas raskt opp fra lungene hos menneske. Luftveiene er det viktigste opptaksorgan ved yrkeseksponering (26, 31, 74, 95, 96, 97).

#### 1.1.2 Mage-tarmkanal

Det foreligger ikke data for opptak herfra hos menneske. Akrylnitril passerer imidlertid lett over andre slimhinner og tas lett opp hos forsøksdyr ved peroral eksponering (2, 4, 5, 28, 29, 75, 78). En må derfor anta at akrylnitril tas lett opp fra mage-tarmkanalen hos menneske. Denne eksponeringsvei er lite aktuell ved yrkeseksponering, men kan ha betydning der næringsmidler er kontaminert med akrylnitril etter gassing eller ved migrasjon fra emballasje.

#### 1.1.3 Hud og slimhinner

Akrylnitril i væskeform og gassfase tas lett opp gjennom hud og slimhinner hos dyr og menneske (95, 97). Lorz (49) rapporterte en fatal forgiftning av et barn som hadde fått akrylnitril på huden i forbindelse med lusebekjempelse. Eksponering via hud og slimhinner kan ved yrkeseksponering være av vesentlig betydning. LD<sub>50</sub> for akrylnitril ved applikasjon på barbert hud (1 inch<sup>2</sup>) var 0.23 g/kg og 0.68 g/kg hos henholdsvis kanin og marsvin (72).

#### 1.2 Distribusjon

Akrylnitril passerer raskt over celledemembraner og distribueres derfor antakelig raskt i den menneskelige organisme. Man finner hos menneske etter eksponering raskt symptomer fra en rekke organer (26, 96, 97, 98). Økt utskillelse av akrylnitril og tiocyanat i urin er funnet hos eksponerte arbeidere (31, 51, 74).

Opptak, distribusjon og utskillelse av akrylnitril har vært studert hos bl.a. rotte, kanin og ape (4, 5, 75, 76, 78). Akrylnitril har vært gitt per os, intraperitonealt, intravenøst og subcutant. Data for distribusjon etter eksponering ved inhalasjon foreligger ikke.

Distribusjonsstudiene gjør bruk av akrylnitril merket med  $^{14}\text{C}$  i ulike posisjoner: 1- $^{14}\text{C}$ -akrylnitril og 2,3- $^{14}\text{C}$ -akrylnitril. Både ved oral- og intravenøs eksponering av  $^{14}\text{C}$ -merket akrylnitril ble mer  $^{14}\text{C}$  bundet til erythrocyttene enn til plasma. Et forhold 3:1, erythrocytter:plasma var typisk det første døgnet etter en engangsdose. Retensjonen av  $^{14}\text{C}$  var imidlertid langt sterkere i erythrocyttene enn i plasma. Relativ andel  $^{14}\text{C}$  kovalent bundet til proteiner i organene var 20-50%, minst i cellecytosolen (4, 5). Distribusjonsmønsteret til vevene var nokså likt ved oral og intravenøs tilførsel (75). Først og fremst erythrocytter, lever, nyre, lunge, mage-tarmmucosa, binyrebark, thymus og hjernen tok opp  $^{14}\text{C}$  både ved eksponering for 2,3- $^{14}\text{C}$ - og 1- $^{14}\text{C}$ -akrylnitril (4, 5, 75, 76, 78). 1- $^{14}\text{C}$ -akrylnitril passerte placenta og viste en nærmest uniform distribusjon i fosteret (75).

Distribusjonen av  $^{14}\text{C}$  etter eksponering for 2,3- $^{14}\text{C}$ -akrylnitril avviker noe fra den som sees etter 1- $^{14}\text{C}$ -akrylnitril eksponering. Dette kan henge sammen med biotransformasjon av henholdsvis nitrilgruppen og/eller vinylgruppen i akrylnitrilmolekylet, og ulik distribusjon av metabolittene (5, 76, 78).

### 1.3 Biotransformasjon

Akrylnitril blir hos pattedyr bl.a. i varierende grad metabolisert til cyanid. Økte nivåer av tiocyanater i serum og urin ble registrert hos mennesker med vedvarende eksponering for akrylnitril (51). Metabolismen av akrylnitril har vært studert eksperimentelt i en rekke systemer, fra in vivo forsøk til ulike in vitro systemer som hepatocytter i suspensjon og subcellulære fraksjoner.

Som vist i figur 1 er metabolismen av akrylnitril meget kompleks, med mulighet for dannelse av en rekke forskjellige metabolitter.

I seg selv er akrylnitril meget reaktivt og kan reagere ikke enzymatisk med thiolgrupper på proteiner og glutatation. Ved cytokrom P-450 mediert epoksydering dannes den reaktive intermediaten cyanoetylenoksyd (glycidonitrile). Denne kan reagere direkte med nucleofile makromolekyler,

DNA, RNA eller proteiner eller metaboliseres videre ved konjugering til glutatation eller ved hjelp av enzymet epoksyhydratase. Begge disse siste metaboliseringsveier kan føre til frigjøring av cyanid.

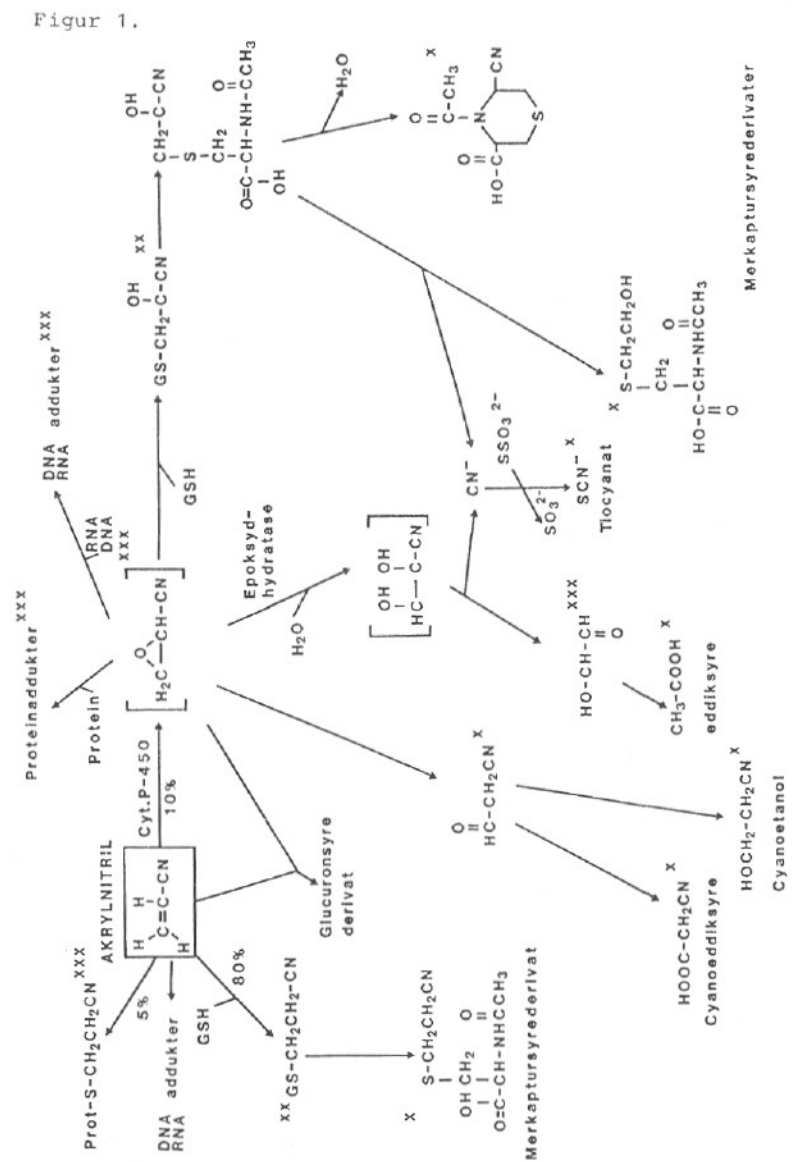
Ulik grad av metabolisme vil forekomme hos forskjellige dyrearter og deres ulike organer. Av denne grunn vil metabolismen også variere avhengig av administrasjonsmåte.

Såvel humane levermikrosomer som human glutatation transferase viser mindre aktivitet overfor akrylnitril og cyanoetylen oksyd enn tilsvarende hos rotte (27).

Figur 1 viser hovedtrekkene i metabolismen slik den er kartlagt i in vitro-systemer og hele dyr. Metabolismen tar to hovedveier, enten ved oksydasjon av dobbeltbindingen eller ved nukleofile angrep på dobbeltbindingen. Konjugering til glutatation spiller en sentral rolle både ved direkte konjugering til akrylnitril og til epoksydet. Avspalting av cyanid ser bare ut til å skje etter mikrosomal oksydering.

Prosentene refererer seg til forsøk med isolerte rottehepatocytter (22), mens \* viser identifiserte metabolitter i urin, (11, 29, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 74, 88)\*\* i galle (23) og \*\*\* i in vitro systemer (1, 16, 22, 27, 28, 66, 67, 68).

GSH=glutatation.



## 1.4 Eliminering

### 1.4.1 Luftveiene

Det foreligger ikke data fra menneske. Sapota (76) fant ved engangsdosering med 40 mg akrylnitril/kg til rotte intraperitonealt og peroralt henholdvis 7.3 og 2.7% utskilt uforandret i utåndingsluften i løpet av 24 timer. Det ble brukt akrylnitril merket med <sup>14</sup>C i forskjellige posisjoner, og man fant samme grad av utskillelse. Det er divergerende resultater hos ulike forfattere for mulig omdannelse til <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> og utskillelse via luftveiene. Dette kan skyldes urenheter i <sup>14</sup>C-merket akrylnitril med forurensning av andre <sup>14</sup>C-merkede substanser. Sapota (76) fant ikke <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> utskilt. Ahmed et al. (4) derimot fant ved en engangsdose peroralt på 46.5 mg akrylnitril/kg merket med <sup>14</sup>C i nitrilgruppen en total utskillelse via luftveiene på 17.2%, derav 5.2% som uomodannet akrylnitril, 11.6% som CO<sub>2</sub> og 0.4% som HCN i løpet av 24 timer. Samme dose akrylnitril, men merket med <sup>14</sup>C i vinylgruppen, viste samme mengde uomodannet akrylnitril i utåndingsluften og bare 1,6% som CO<sub>2</sub> (5). Hashimoto og Kanai (30) fant 15% av dosen eliminert via luftveiene<sup>2</sup> i løpet av 24 timer på kanin etter intravenøs akrylnitrildosering.

### 1.4.2 Nyrer

Houthuijs et al. (31) rapporterer om utskillelse av uomodannet akrylnitril i urin hos akrylnitrileksponte arbeidere. De kan imidlertid ikke utelukke at metoden også medtar metabolitter av akrylnitril. De høyeste konsentrasjonene ble funnet ved slutten av arbeidsdagen med et raskt fall frem til neste arbeidsdag, dog ofte ikke ned til utgangsnivå. Urinnivået varierte mellom 10 og 150 ug akrylnitril/g kreatinin hos en ikke-rykende arbeider gjennom en arbeidsuke. Sakurai et al. (74) fant utskillelse av akrylnitril i urin hos eksponerte arbeidere. Flere forfattere rapporterer om tiocyanatutskillelse i urin etter akrylnitrileksposering (51, 74, 97).



De fleste eksperimentelle studiene over eliminering av akrylnitril er utført på mus, hamster, kanin og rotte (3, 4, 5, 28, 29, 30, 76, 79, 88). Eliminering av akrylnitril og metabolitter fra nyrene til urin er den viktigste utskillelsesvei. Ved endoseforsøk utskilles totalt mellom 40 til over 90% til urinen i løpet av 24 timer. Det er hos rotte ikke funnet uømdannet akrylnitril i urinen. På figur 1 står avmerket de metabolitter som er identifisert i urin. Avspaltet cyanid utskilles som tiocyanat i urinen. Relativ andel tiocyanat utskilt i urinen avhenger sterkt av administrasjonsmåte. Akrylnitril gitt som engangsdose peroralt til rotte gav 23% av dosen som tiocyanat i løpet av 48 timer mens samme dose gitt intravenøst, subcutant eller intraperitonealt gav bare 1-4% av dosen som tiocyanat. Samme forhold gjaldt også hos mus og marsvin (28, 29, 79). Mengde merkaptursyremetabolitter utskilt i urinen økte med økende mengde akrylnitril, men så ut til å nå et platå ved 26.6 mg akrylnitril/kg. Dette svarer omtrent til kroppens intracellulære konsentrasjon av glutatation ( $\sim 1-10\text{mM}$ ) (79). Forholdet mellom de to merkaptursyremetabolittene var likt uavhengig av dose (88). Tiocyanat og merkaptursyrederivatene er hovedmetabolittene i urin. Data på metabolittmengde og mønster i urin etter akrylnitrileksponering ved inhalasjon foreligger ikke, men ville antakelig forholde seg mest likt parenteral eksponering. På grunn av annen aktivitet i de akrylnitrilmetaboliserende enzymer hos menneske enn hos rotte vil utskillelsesmønsteret hos menneske særlig avvike kvantitativt fra rotte.

#### 1.4.3 Mage-tarmkanalen

Data for menneske finnes ikke. Utskillelsen av  $^{14}\text{C}$ -merkede akrylnitrilmetabolitter til fæces var svært liten  $\sim 1-2\%$  ved  $1-^{14}\text{C}$ -merking og  $\sim 10\%$  ved  $2,3-^{14}\text{C}$ -merking hos forsøksdyr uansett eksponeringsvei (5, 29). Betydelige mengder ( $\sim 25\%$ ) utskiltes imidlertid til galle hos rotte i løpet av de første 6 timer etter en peroral engangsdose på 46.5 mg/kg (22). Fire metabolitter hvorav 3 er identifisert, ble funnet i galle. Disse er avmerket på figur 1 over metabolisme (pkt. 1.3). Leveren er et hovedsete for dannelse av glutatationkonjugater som fortrinnsvis utskilles til galle (22, 23). Det er rimelig å anta at disse i hovedsak reabsorberes fra tarmen og derpå metaboliseres ekstrahepatisk for å utskilles til urin som bl.a.

merkaptursyrederivater. Dette er i samsvar med funn for andre glutatationkonjugater.

#### 1.4.4 Andre utskillelsesveier

Opphopning av  $^{14}\text{C}$ -aktivitet i hårfollikler er funnet hos rotter etter eksponering for  $1-^{14}\text{C}$ -akrylnitril (75), men det er ikke avklart om huden kan virke som utskillelsesvei. Den er i alle fall ikke av kvantitativ betydning.

#### 1.5 Biologiske halveringstider

Data fra menneske finnes ikke. Forsøksvis beregning av halveringstider for  $^{14}\text{C}$  i ulike vev er gjort hos rotte etter en engangs peroral dose med  $1-^{14}\text{C}$ -akrylnitril (46,5 mg/kg  $\sim 0.5\text{LD}_{50}$ ). Elimineringen var bifasisk med en rask fase fra 0-48 timer som deretter gikk over i en langsom fase. Halveringstidene i den raske fasen varierte svært meget fra ca. 1 1/2 time i hjerne til 8 timer i lunge og blod og 25 timer i lever og nyre. Halveringstidene i den langsomme fasen varierte fra 63 timer i lunge til 185 timer i blod og henholdsvis 116 og 219 timer i lever og nyre (4). I det refererte forsøk ble ca. 58% av dosen utskilt i løpet av første døgn (4).

#### 1.6 Faktorer som kan påvirke den metabolske modellen

Flere faktorer kan påvirke metabolismen av akrylnitril:

##### Påvirkning av mikrosomal oksydativ metabolisme.

Forbehandling av rotter med 1-phenylimidazol (som hemmer cytokrom P-450), før akrylnitrildosering førte til bortfall av hydroxymercaptursyremetabolitten i urin hos rotte (88). Forbehandling med SKF 525-A (40 mg/kg subcutant) som også hemmer cytokrom P-450 hadde ingen innvirkning på tiocyanatutskillelsen i urin hverken etter peroral eller intraperitoneal administrasjon av akrylnitril hos

rotter (28), men nedsatte mutagen aktivitet i urinen (42). Forbehandling av rotter med  $\text{CoCl}_2$  som nedsetter mengden av mikrosomalt cytokrom P-450 og øker leverinnholdet av glutatation, økte utskillelsen av metabolitter til galle etter akrylnitrileksponering (23) og nedsatte mutagenaktivitet i urinen (42). Forbehandling av mus med en hepatotoksisk dose  $\text{CCl}_4$  nedsatte i betydelig grad akutt toksisiteten av akrylnitril (92). SKF 525 A nedsatte frigjøring av cyanid in vitro i forsøk med leverskiver fra mus (92). Forbehandling av rotter med fenobarbital (som øker nivået av cytokrom P-450) økte ikke utskillelsen av akrylnitrilm metabolitter i galle og påvirket heller ikke utskillelsen av tiocyanat i urin (23, 28). Fenobarbital og PCB forbehandling førte til økte cyanidnivåer i blod hos akrylnitrileksponerte rotter (2). Fenobarbitalinduserte levermikrosomer fra rotte omsatte mer akrylnitril enn ubehandlede mikrosomer in vitro (1, 40). Hemning av epoksyhydratase med triklorpropylenoksyd nedsatte dannelsen av cyanid fra akrylnitril i nærvær av levermikrosomer (40).

#### Påvirkning av glutatationnivået.

Forbehandling av rotter med dietylmaleate som nedsetter glutatationnivået resulterte i en betydelig nedsettelse av akrylnitrilm metabolit (GSH-konjugater) utskillelsen i galle. Faste derimot førte ved ukjent mekanisme til en økt galleutskillelse (23). Hemmere av glutatation transferaser vil antakelig påvirke metabolismen av akrylnitril.

#### Antidoter brukt ved cyanidforgiftninger.

Forbehandling av mus med  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1 g/kg, intraperitonealt) før akrylnitrileksponering (46 mg/kg) nedsatte toksisiteten og nivåene av cyanid fra 4,8 og 2,5 til 0 nmol/g henholdsvis lever og hjernen (92). gjentatte doser med natriumtiosulfat eller cystein økte tiocyanatutskillelsen i urin etter akrylnitrileksponering intraperitonealt hos mus (28). Behandling med L-cystein nedsatte både nivåene av cyanid og akrylnitril og beskyttet mot toksiske effekter hos rotte, kanin, marsvin og mus (30).

#### Virkning av akrylnitril på mikrosomale monooksygenaser og glutatation.

Akrylnitrileksponering fører til en nedsettelse/destruksjon av mikrosomalt cytokrom P-450 både ved in vivo og in vitro forsøk (27, 61). Det kan føre til at eksponering for høye doser akrylnitril kan føre til nedsatt metabolisme av gjenværende eller nye doser akrylnitril. Akrylnitril forbruker glutatation og påvirker derved sin egen metabolisme illustrert ved en dose terskel av akrylnitril som ga konstant merkaptursyrederivatutskillelse (79). Forbehandling av rotter med akrylnitril (450 mg/m<sup>3</sup> 4 timer i 3 dager) virket beskyttende ved senere akrylnitrileksponering (750 mg/m<sup>3</sup>, 4 timer) (12 b).

Akrylnitril vil påvirke metabolismen av andre fremmedstoffer som metaboliseres av mikrosomale oksygenaser og konjugeres til glutatation.

## 2 Toksikologiske mekanismer

### Metabolisk frigjøring av cyanid.

Cyanid frigjøres fra akrylnitril både in vivo og in vitro ved mikrosomal omsetning. Cyanid danner komplekser med en rekke metaller, spesielt trivalent jern. Cyanid kan derved innvirke på en rekke enzymer som er avhengig av metaller enten som kofaktorer eller prostetiske grupper. Cyanid binder seg til det trivalente jern i cytokrom C oksydase i mitokondriene og hemmer derved elektrontransporten terminalt i respirasjonsskjeden (92). Tilstanden resulterer i cytotoksiske hypoksi. Dette er den viktigste akutt toksiske effekt av cyanid.

Binding av cyanid til det trivalente jern i sirkulerende methemoglobin utnyttes terapeutisk ved behandling av cyanidforgiftede personer med  $\text{NaNO}_2$  for å øke mengden methemoglobin (50, 92).

Binding til vevstioler (bl.a. glutation og proteiner). Reaksjoner med nukleofile grupper.

Akrylnitril danner konjugater med tioler både ved enzymatiske (glutationtransferase) og ikke enzymatiske mekanismer (22, 27). Etter eksponering for akrylnitril sees ved høye doser et stort fall i vevsinnhold av glutation som er den viktigste småmolekylære tiolen intracellulært (34, 35, 80, 81, 83). Glutation har en rekke viktige funksjoner som å bidra til opprettholdelse av cellens red/oks nivå (GSH-reduktase), beskytte mot lipidperoksydrering (GSH-peroksydase) og virke som scavanger overfor dannede reaktive elektrofile agens som kan virke ødeleggende på nukleofile makromolekyler i cellen.

Akrylnitril kan binde seg til essensielle tiolgrupper og forstyrre deres funksjon (22). Men også andre essensielle nukleofile grupper f.eks. i DNA kan reagere med dobbeltbindingen i akrylnitril (5, 67).

Dannelse av reaktive intermediater ved metabolsk aktivering.

Akrylnitril omdannes ved mikrosomal metabolisme av vinylgruppen til et reaktivt epoksyd, cyanoetylenoksyd (glycidonitril) (27). Denne metabolitten kan reagere med nukleofile molekyler i cellen som glutation, proteiner, RNA og DNA (22, 27, 68).

Betydningen av cyanid for akuttoksisiteten av akrylnitril har vært meget omstridt (2, 3, 8, 11, 13, 14, 15, 30, 50, 64, 92). Argumentene som har vært anført er hovedsakelig (92):

De akutte tegn ved akrylnitrilforgiftning som kramper og død ved sentral respirasjonshemming har mange likhetspunkter med akutt cyanidforgiftning. Tidsforløpet var imidlertid ved akrylnitrilforgiftning mer langtrukket enn ved cyanidforgiftning (92).

Det er påvist cyanid i vevene etter akrylnitrileksponering, men disse var i alminnelighet lavere enn ved akutt cyanidforgiftning (2, 3, 50, 92). Ulik binding av  $^{14}\text{C}$ -CN<sup>-</sup> og 1- $^{14}\text{C}$ -akrylnitril ble funnet i erythrocytter (19).

Cyanidantagonister var mindre effektive ved akrylnitrilforgiftning enn ved akutt cyanidforgiftning (14, 25, 30, 50).

Følgende taler for at frigjøringen av cyanid er mest vesentlig ved akutt akrylnitrilforgiftning:

Akrylnitril i seg selv hemmer ikke cytokrom C oksydase (3, 92).

Ved hemmet biotransformasjon (leverskade) av akrylnitril hos mus oppstod ikke akutteffektene (92).

Infusjon av uorganisk cyanid over tid gav i motsetning til injeksjon av hele dosen på en gang et forgiftningsbilde som liknet mer på akrylnitrilforgiftning. Ved denne administrasjonsform av cyanid var tiosulfat som antidot langt mer effektiv enn nitrit på samme måte som ved akrylnitrilforgiftning (92).

Det foreligger en betydelig artsvariasjon hva angår følsomhet for og symptomer ved akrylnitrilforgiftning, likeledes har de ulike arter ulik evne til å metabolisere akrylnitril til cyanid (2, 3, 11, 14, 15, 30). Cyanid vil derved få ulik betydning for forgiftningsbilde i forskjellige dyrearter.

I tillegg til de akutte cyanidliknende symptomer oppstår ved akutt akrylnitrilforgiftning også andre symptomer som diaré, magesaft- og spyttsekresjon (3). Disse og øvrige toksiske effekter som sees etter akrylnitrileksponering må tilskrives mer komplekse forhold hvor ikke bare frigjøring av cyanid, men flere av de forannevnte mekanismer får betydning bl.a. den direkte alkyliserende effekten av vinylgruppen og dannelsen av den reaktive epoksydmetabolitten. Epoksydmetabolitten, cyanoetylenoksyd, tilskrives sentral betydning for de genotoksiske og cancerfremkallende effekter av akrylnitril (22, 27, 67, 68).

### 3 Organeffekter

#### 3.1 Hud og slimhinner

Irritasjonssymptomer fra øyets bindehinne er blant de tidlige symptomer ved akrylnitrileksponering, over  $44 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm) (26), men forekommer ikke signifikant hyppigere hos arbeidere eksponert i en atmosfære med 11-44  $\text{mg/m}^3$  (5-20 ppm) akrylnitril (73, 74). Sterke irritasjonssymptomer fra konjunktiva fremkalles ved direkte kontakt med akrylnitril hos forsøksdyr (54).

Akrylnitril virker ved direkte kontakt sterkt irriterende på huden og har forårsaket bulladannelse (14, 99). Direkte hudapplikasjon virker også sterkt hudirriterende hos flere forsøksdyr (54, 72). Hudirritasjon er et hyppig forekommende symptom hos arbeidere som er eksponert for akrylnitril i arbeidsatmosfæren (96). Hudirritasjon ble ikke sett hos arbeidere med eksponering for 11-44  $\text{mg/m}^3$  (5-20 ppm) akrylnitril (73). Toksisk epidermal nekrose er rapportert hos fire pasienter (hvorav 3 med fatale følger) etter gassing med akrylnitril i  $\text{CCl}_4$ . Dette var en systemisk effekt av akrylnitril (71).

#### 3.2 Luftveier

##### 3.2.1 Øvre luftveier

Irritasjon av neseslimhinnen er i likhet med konjunktival irritasjon et tidlig symptom og forekommer etter 20-45 minutter hos arbeidere eksponert for 36-222  $\text{mg akrylnitril/m}^3$  (16-100 ppm) (97). Slike symptomer inkludert neseblødning rapporteres hyppig hos eksponerte arbeidere (73, 96).

##### 3.2.2 Nedre luftveier

Irritasjonssymptomer fra nedre luftveier forekommer hyppig ved samme eksponeringsnivå som for øvre luftveier (96, 97). Irritasjonssymptomer (og lungeødem; marsvin, se app. I) er beskrevet hos forsøksdyr (11, 14, 15, 38, 39).

##### 3.3 Lever

Flere rapporter beskriver leverskader, av og til med lett ikterus, hos akrylnitrileksponerte arbeidere (74, 96, 99). Ofte er kasusbeskrivelsene sparsomme og eksponeringsnivå og varighet mangelfullt beskrevet. Sakurai og Kusumoto (74) fant lette forandringer i leverfunksjonsprøver hos eksponerte arbeidere. I en nyere undersøkelse fra Sakurai og medarbeidere fra 1978 (75) fant man imidlertid ingen leverskader hos eksponerte arbeidere. Eksponeringen lå imidlertid lavere ( $9.3 \text{ mg/m}^3$  (4.2 ppm) tidsveiet gjennomsnitt hos høyest eksponerte gruppe) enn man må anta forelå i de tidligere undersøkelsene. Eksperimentelle studier på rotter viste at akrylnitril har et begrenset hepatotoksisk potensiale til tross for at stoffet gav betydelig nedsettelse av leverens innhold av ikkeproteinbundene tioler slik mange hepatotoksiner gjør før vevsskaden inntreffer (81). Derimot viste katter i et inhalasjonsforsøk med 222  $\text{mg akrylnitril/m}^3$  (100 ppm) 4 timer daglig 5 dager/uke i 8 uker tegn til leverskade (15).

##### 3.4 Nyrer

Skader av nyrene (proteinuri, forhøyet kreatinin etc.) rapporteres sjelden hos akrylnitrileksponerte arbeidere (73, 74, 96). 51  $\text{mg/m}^3$  (23 ppm) akrylnitril over 1 mnd eller injeksjon av 50  $\text{mg/kg}$  daglig i 3 uker fremkalte nyreskade hos rotter (38, 39). Marsvin, rotte, katt og ape viste nyreskade etter inhalasjon av 222  $\text{mg/m}^3$  eller 340  $\text{mg/m}^3$  (100 eller 153 ppm) akrylnitril 4 timer daglig 5 dager/uke i 8 uker. Marsvin syntes å være mest følsomt for nyreskade (15). Nyreskadene bestod av skader i proksimale tubuli, hyaline sylindere i samletubuli og interstitiell betennelse (15, 38, 39).

### 3.5 Blod og bloddannende organer

Undersøkelser av eksponerte arbeidere har rapportert om lettere grader av anemi, nedsatt konsentrasjon av erytrocytter, leukopeni og neutropeni, men også leukocytose og lymfocytose har vært rapportert. Forstyrrelse av immunsystemet har vært registrert (53b, 78b, 78c, 87, 100).

### 3.6 Mage-tarmkanal

Gastritt, diaré, kvalme og oppkast er beskrevet hos arbeidere eksponert for ukjente nivåer akrylnitril (87, 96). Diaré er et vanlig symptom ved akutt forgiftning med akrylnitril (87, 96). Akrylnitril (50-100 mg/kg per os eller subkutant) fremkaller gastritt, sår og blødning i formagen og sår i duodenum hos rotter (24, 80, 84). Forbehandling med PCB økte blødningene mens  $\text{CoCl}_2$  og SKF 525 A nedsatte effekten av akrylnitril (24, 84).

### 3.7 Hjerte og blodkar

Skader av blodkar sees eksperimentelt hos forsøksdyr ved store doser ( $\text{LD}_{50}$ ) akrylnitril (100-150 mg/kg per os eller 150 mg/kg intravenøst) (82). Autopsier etter forgiftningstilfeller rapporterer om stuvning i en rekke organer, men det går ikke klart frem om dette skyldes skader på blodkar (26, 49).

Vasodilatasjon etter akrylnitrileksponering (90 mg/kg per os eller 222  $\text{mg}/\text{m}^3$  ved inhalasjon i 4 timer) er observert hos rotte (3, 14, 15, 38, 39).

### 3.8 Sentralnervesystemet

Lukterskel: 48  $\text{mg}/\text{m}^3$  (21,4 ppm) (47) Andre forfattere opererer med omtrent samme lukterskel: 33-56  $\text{mg}/\text{m}^3$  (15-25 ppm) og hevder at lukteevnen raskt blir svekket av akrylnitril (7, 96).

Sentralnervesystemet er kritisk organ ved akutte forgiftninger, der symptomene utvikler seg fra følelse av omtåketet, nedsatt dømmekraft, sentral respirasjonshemming og kramper (73, 96). Ved lavgradig langvarig eksponering (3.1-20  $\text{mg}/\text{m}^3$ , 1.4-9 ppm) viste arbeidere hyppig symptomer som: irritabilitet, hodepine og neurasteriforme symptomer (53b). Tilsvarende symptomer er rapportert fra andre grupper av eksponerte arbeidere (87).

Respirasjonshemming er uttalt ved akrylnitrileksponering av forsøksdyr (>210  $\text{mg}/\text{m}^3$  (>100 ppm)) (11, 14, 15).

Akrylnitril gir anoksisk vevsskade i hjernen hos forsøksdyr både ved akutt høygradig eksponering og ved eksponering for lavere doser over tid (250  $\text{mg}/\text{m}^3$  (114 ppm) over 6 mnd.) (11, 38, 39). Intravenøs injeksjon av akrylnitril (30 mg/kg) hos kanin ga umiddelbare EEG-forandringer (64).

### 3.9 Perifere nervesystem

Akrylnitril (90 mg/kg per os) produserte hos rotte sterke autonome cholinmimetiske symptomer som spyttsekresjon, diaré og vasodilatasjon (3). Den cholinmimetiske effekten hos rotte kunne økes ved å hemme mikrosomal metabolisme av akrylnitril og nedsettes ved å forbehandle med enzyminduktorer som Aroclor 1254 (3).

Det foreligger ikke data om perifere nerveskader hos mennesker. Flere forsøksdyr (hund og ape: > 200  $\text{mg}/\text{m}^3$  (100 ppm) i 4 timer; marsvin, rotte, kanin og katt: 340  $\text{mg}/\text{m}^3$  (153 ppm) 4 timer daglig 5 dager/uke i 8 uker) viser reversibel skade av perifere nerver etter akrylnitrileksponering i form av pareser og paralyse av lemmene (14, 15). Forsøk på isolert nervemuskelpreparat viste at akrylnitril hemmet ledningsevnen reversibelt i perifere nerver (30).

### 3.10 Reproduksjonsorganer

Det foreligger ikke data fra menneske.

Akrylnitril 30 mg/kg gitt intraperitonealt hos hannmus gav ingen effekt på testikkelvekt eller skade på spermier evaluert ved dominant letalitetstest (46).

### 3.11 Foster

Det foreligger ikke humane data.

Eksperimentelle studier er utført på rotter og hamster. Murray et al. (60) gav akrylnitril fra 6-15 drektighetsdag hos rotter enten peroralt eller ved inhalasjon. Ved peroral dosering på 65 mg/kg og dag som også gav toksiske effekter hos moren, ble det funnet signifikant embryotoksisitet inkludert økt forekomst av misdannelser (kort hale, kort kropp, manglende vertebrae og høyresidig aortabue). Kort hale og manglende vertebrae forekom hos 8 av 212 fostere (4%) mot 0.2% hos historiske kontroller. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller 25 mg akrylnitril/kg og dag, mens 178 mg akrylnitril/m<sup>3</sup> (80 ppm) 6 timer/dag viste marginalt økt (p=0.06) embryotoksisitet og økning av antallet totalt misdannede fostere (11 av 406 (2.7%)). Det ble ikke funnet tegn til misdannelser eller embryotoksisitet ved doser på 10 mg/kg og dag og 89 mg/m<sup>3</sup> (40 ppm) inhalert 6 timer/dag.

Willhite et al. (93, 94) studerte teratogen effekt av akrylnitril ved engangsdose peroralt hos gravide hamstere på 8. drektighetsdag. 1.51-2.26 mmol akrylnitril/kg (80-120 mg/kg) førte til embryotoksisitet, nedsatt antall implantasjonsseter (fosteranlegg), resorpsjon av foster og misdannelser som encephalocoele og unormale ribbein. Disse dosene gav toksisk effekt hos moren. Histologiske studier foretatt 10 timer etter akrylnitrildosering viste uttalt cytotoxiske effekter med redusert celledetall, færre mitoser og fokale nekroser hos fostrene. Disse skadene ble tilskrevet betydning for de senere skjelettmisdannelser. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4.03 mmol/kg) gitt intraperitonealt 20 min. før og en tilsvarende dose gitt 80 min. etter akrylnitrildosering (80 mg/kg) beskyttet mot effektene av

akrylnitril på fostrene. Ved den høyeste dosering (120 mg akrylnitril/kg) beskyttet ikke thiosulfat fullstendig mot teratogen effekt.

Injeksjon av akrylnitril på kyllingegg på 3. dag gav embryotoksiske effekter, men ikke misdannelser (36).

### 3.12 Øvrige organer

Skade av binyrebarken (adrenokortikolyse) er observert eksperimentelt hos rotte etter høy dosering med akrylnitril (100-200 mg/kg per os og intravenøst) (80, 82).

Intraperitoneal injeksjon av 33 mg akrylnitril/kg i 3 dager hos rotter førte til en markert reduksjon av kortikosteron (30% av kontroll) og prolaktin (40% av kontroll) mens nivået av FSH ble fordoblet (61).

## 4 Allergi

### 4.1 Hud

Det er beskrevet et tilfelle av allergisk kontakteksem bekreftet ved epikutan lappetest (0.1% akrylnitril) og biopsi etter bruk av fingerskinne i akryl plast, Plexidur<sup>R</sup>. Den appliserte dose ga ikke toksisk irritative symptomer (6).

### 4.2 Luftveier

Data foreligger ikke.

## 5 Genotoksiske effekter

### 5.1 Mutasjoner i modellsystemer

Akrylnitril har i løsning og i gassfase induisert revers mutasjon i *Salmonella typhimurium*, TA 98, TA 100, TA 1530, TA 1535, TA 1950 i nærvær av aktiveringsenzymmer fra mus, rotte og hamster (16, 17, 18, 48, 55, 56, 57, 58, 59, 69a, 90). Akrylnitril har i løsning uten aktiveringsenzymmer induisert reverse mutasjoner i flere stammer av *Escherichia coli* WP2 (89).

Urin fra Wistar rotter og NMRI mus som har fått intraperitoneale injeksjoner av akrylnitril, har vist direkte mutagen aktivitet i forsøk med *S. typhimurium* TA 1530. Ved tilsetning av  $\beta$ -glukuronidase til inkubasjonen øker aktiviteten, mens tilsetning av aktiveringsenzymmer nedsatte aktiviteten (41, 42).

Akrylnitril har induisert transformasjon av hamster embryoceller i kultur (63).

Akrylnitril har induisert DNA-trådbrudd i hamster embryoceller i kultur (63). I nærvær av rottelevermikrosomer ble akrylnitril bundet til proteiner og DNA. Forsøk med humane mikrosomer viste usikre holdepunkter for binding (27). Metabolitten glycidonitril (cyanoetylenoksyd) bandt seg direkte til DNA og forårsaket DNA-trådbrudd i SV40 fag (68). Binding av akrylnitril til DNA i lever, hjerne og magesekk ble funnet hos rotter eksponert in vivo (20).

### 5.2 Kromosomskader

Akrylnitril førte til økt frekvens av søsterkromatidutbytte og DNA-reparasjon (unscheduled DNA-synthesis) i humane lymfocytter in vitro i nærvær av aktiveringsenzymmer (65). Arbeidere (n=18) eksponert for akrylnitril, anslått eksponering 11 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm), viste ikke økt forekomst av kromosomabberasjoner i hvite blodlegemer. Arbeiderne var også eksponert

for styren, etylbenzen, butadien, butylacrylat og diphenyl/diphenyloksydeter (85).

Chinese hamster ovarie celler viste økt frekvens av søsterkromatidutbytte når de ble eksponert for akrylnitril og kokultivert med rottehepatocytter (10).

Akrylnitril induiserte ikke kromosomskader eller mikrokjerner i beinmargceller på NMRI-mus (20 og 30 mg/kg intraperitonealt), albino Swiss-mus (7-21 mg/kg peroralt eller 10-20 mg/kg intraperitonealt daglig i 4-30 dager) og Sprague Dawley rotter (40 mg/kg og dag per os i 16 dager) (46, 70), men induiserte i et annet forsøk mikrokjerner i beinmarg på rotter (33).

## 6 Cancerogene effekter

### 6.1 Dyreforsøk

#### Per oral eksponering, rotter.

Et studie med akrylnitril i drikkevannet (0,35, 100 eller 300 mg/l svarende til 0, 4, 9 eller 22 mg/kg og dag) gitt til Sprague-Dawleyrotter (♂ og ♀) viste ved avliving etter 12 mnd: økte insidenser av svulster i sentral nervesystemet (mikroglomer) (6/20 ved 100 mg/l, 3/20 ved 300 mg/l), Zymbalkjertelen (karsinomer) (2/20 ved 100 mg/l, 2/20 ved 300 mg/l), formage (plateepitelpapillomer) (1/20 ved 100 mg/l, 12/20 ved 300 mg/l). Rotter som fikk 35 mg/l akrylnitril i drikkevannet viste bare økt insidens av svulster i sentralnervesystemet. De øverste to dosenivåene ga alle typer svulster. Ingen av kontrollrottene fikk slike svulster (87).

I en follow up studie av foregående studie ble det funnet økte insidenser av svulster i sentralnervesystemet, Zymbalkjertelen, magesekken, tungen, tynntarmen og brystkjertelen på alle dosenivåene (69 a).

En gruppe på 40 hanner og 40 hunner av Sprague-Dawley rotter (12 uker) fikk 5 mg akrylnitril i olivenolje/kg kroppsvekt med magesonde 3 ganger pr. uke i 52 uker. Etter 131 uker hadde 21/40 (53%) av hannene og 2/40 (5%) av hannene fibroadenomer og/eller karsinomer i brystkjertelen, sammenliknet med 33/75 (44%) av kontrollhunnene og 2/44 (3%) av hannene. Disse resultatene viste ikke signifikante forskjeller. Zymbalkjertelkarsinom ble funnet hos en av de behandlede hunnene og en av de behandlede hannene. 4 av de behandlede hunnene og 1 av de behandlede hannene og 1 av kontrollhunnene hadde papillomer i formagen. Det ble ikke funnet økt hyppighet av svulster i sentralnervesystemet (52, 53).

#### Eksponering ved inhalasjon, rotter.

En foreløpig rapport anga at Sprague-Dawley rotter ble eksponert for filtrert luft (kontroll),  $44 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm) eller  $178 \text{ mg/m}^3$  (80 ppm) akrylnitril i luft 6 timer pr. dag 5 ganger pr. uke. Etter 1 år hadde 3/13 (23%) av rottene på den høyeste dosen utviklet svulster i sentralnervesystemet. Slike svulster angis å være relativt sjeldne hos 18-24 mnd. gamle rotter og opptre spontant hos ca. 1% (87).

Sprague-Dawley rotter i grupper på 30 hanner og 30 hunner (12 uker gamle) ble eksponert for filtrert luft (kontroll),  $11 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm),  $22 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm),  $44 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm) eller  $89 \text{ mg/m}^3$  (40 ppm) akrylnitril 4 timer pr. dag 5 dager pr. uke i 52 uker. Etter 136 uker hadde 13.3% av hannene på de to øverste dosenivåene brystkjertelsvulster (fibroadenomer og/eller carcinomer) mot 3.3% av kontrollhannene. 23.3-33.3% av hunnene på alle dosenivåer hadde brystkjertelsvulster mot 16.6% i kontrollgruppen. Det forelå ingen uttalt doseresponsammenheng, og latenstiden var ikke signifikant forkortet for opptreden av brystkjertelsvulstene. Det ble ikke funnet zymbalkjertelkarsinomer hos kontrollene, men hos 1 hann, eksponert

for  $44 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm), og 1 hann og 1 hann eksponert for  $22 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) akrylnitril. Det ble heller ikke funnet svulster i formagen hos kontrollene, i motsetning til 1.6-6.6% i de behandlede gruppene (♀ + ♂). Ingen kontroller hadde svulster i sentralnervesystemet, men 2 hanner eksponert for  $89 \text{ mg/m}^3$  (40 ppm) og 1 hann eksponert for  $44 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm) hadde gliomer i sentralnervesystemet (52, 53).

#### 6.2 Epidemiologiske studier

Det foreligger fire epidemiologiske studier av akrylnitrileksponerte arbeidere med hensyn til dødelighet av kreft og andre årsaker og insidens av kreft.

Kiesselbach et al. (37) undersøkte en kohort på 884 mannlige arbeidere som ble eksponert for akrylnitril på Bayer AG Werk Leverkusen i perioden mellom 1950 og 1.8.1977. Eksponeringens varighet var minst ett år. Arbeiderne ble også i noen grad eksponert for butadien og styren. 60 personer ble drept under oppfølgingen og av de resterende 824 døde totalt 58 personer derav 20 av kreft. Ytterligere 15 personer led av kreft. Standardiserte mortalitetstall viste 58 døde mot 104 forventet, 20 døde av kreft mot 20.4 forventet. Ved standardisert proporsjonal tumormortalitet fantes 20 døde av kreft mot 10.34 forventet. Informasjon om røykevaner forelå ikke.

O'Berg (9) undersøkte en kohort på 1345 mannlige ansatte ved Du Pont's fabrikk i Camden, N.J.. Kohorten bestod av arbeidere som hadde vært potensielt eksponert i perioden 1950 til og med 1966 og ble fulgt til og med 1976. Eksponeringsdata var ikke tilgjengelig. 2% av kohorten ble drept under oppfølgingen. 25 tilfelle av kreft ble funnet mot forventet 20.5 basert på hyppighet blant andre ansatte i Du Pont-konsernet. Det ble funnet 8 tilfelle av kreft i respirasjonsorganene mot 4.4 forventet. En tendens til økt risiko ved økt varighet og antatt nivå av eksponeringen ble funnet. 7 av personene med lungekreft var røykere mens røykevanene hos 1 var ukjent. Forøvrig ble ikke røykevaner medtatt i undersøkelsen.



Thiess et al. (85) foretok en mortalitetsstudie av en kohort på 1469 mannlige arbeidere ved BASF, Ludwigshafen i Vest-Tyskland. Kohorten bestod av arbeidere som hadde vært eksponert lenger enn 6 mnd. Arbeiderne hadde også vært eksponert for andre stoffer som f.eks.: Styren, vinylklorid, vinylidenklorid, akrylamid,  $\beta$ -naphtylamin, nitrobenzen etc. Av 1081 tyske arbeidere ble 2% tapt og av 388 utlendinger ble 44% tapt ved oppfølging frem til 15.5.1978. 89 dødsfall mot 99 forventet ble funnet. Det forekom 11 tilfelle av lungekreft mot 5.9 forventet. Samtlige 11 tilfelle var røykere. Forøvrig ble ikke røykevaner undersøkt.

Werner og Carter (91) undersøkte en kohort på 1111 mannlige arbeidere fra 6 fabrikker i Storbritannia som var eksponert for akrylnitril. Fabrikkene arbeidet med polymerisering av akrylnitril og spinning av akrylfibre. Kohorten bestod av arbeidere som hadde vært eksponert for akrylnitril mellom 1950 til 1968. 22 personer ble tapt under oppfølging frem til 1978. Det ble funnet 68 døde mot 72.4 forventet, 5 tilfelle av magekreft mot 1.9 forventet og 9 tilfelle av lungekreft mot 7.6 forventet. I aldersgruppen 15-44 år ble det funnet 3 (2, 42 år, 1, 40 år) tilfelle av lungekreft mot 0.7 forventet. Den økte hyppighet av magekreft ble tilskrevet regionale forskjeller i magekreftdødeligheten. Informasjon om røykevaner forelå ikke.

Et tilfelle av leverangiosarcom hos en 26 år gammel mann etter 7 års akrylnitrileksponering er blitt rapportert (68b).

## 7 Eksponeringsindikatorer

### 7.1 Luftkonsentrasjoner

Konsentrasjonen av akrylnitril i arbeidsatmosfæren brukes vanligvis som eksponeringsindikator. Metode for bestemmelse av luftkonsentrasjon er utarbeidet (se Appendix I).

### 7.2 Biologiske indikatorer

Ved akrylnitrileksponering øker nivåene av tiocyanat i urin og serum. Ikke eksponerte ikke røykende kontrollpersoner skilte ut mindre enn 2 mg tiocyanat/døgn i urinen, mens røykere skilte ut mindre enn 16 mg/døgn (11). I en studie fra Japan (74) skilte ikke-eksponerte arbeidere ut  $3.05 \pm 2.2$  mg tiocyanat/l urin. Det forelå her ikke opplysninger om røyking. Det forelå tre eksponeringsgrupper på henholdsvis 4.7, 16.4 og 31 mg akrylnitril/m<sup>3</sup> (2.1, 7.4 og 14.1 ppm) gjennomsnittlig i arbeidsatmosfæren (spot samples) tilsvarende viste tiocyanat utskillelsen i urin 3.8, 5.3 og 9.5 mg/l.

Tiocyanat konsentrasjonene i serum var vanligvis under 3 mg/100 ml og 2 mg/100 ml hos henholdsvis røykere og ikke-røykere (11).

Akrylnitril har vært målt i urin hos ikke-eksponerte ikke-røykere, ikke-eksponerte røykere og akrylnitrileksponerte røykere og ikke-røykere (31). Den første gruppen hadde et nivå på  $2.0 \pm 2.5$  ug/g kreatinin for røykere av 21-30 sigaretter/dag. Eksponerte arbeidere varierte i urinverdier mellom 2 og 152 ug akrylnitril/g kreatinin. Verdiene var høyest etter arbeidsdagens slutt. Det var signifikant positiv korrelasjon mellom luftverdier av akrylnitril og urinverdier både før og etter skift.

Gjennomsnittlig urinverdi etter skift var 39 ug akrylnitril/l ved en gjennomsnittlig eksponering på 0.29 mg akrylnitril/m<sup>3</sup> (0.13 ppm) i arbeidsatmosfæren (foregående undersøkelse) (31). I en tilsvarende japansk undersøkelse ble det funnet 3.9 ug/l urin ved 0.22 mg/m<sup>3</sup> (0.1 ppm) akrylnitril-eksponering, mens det ble funnet 360 ug/l urin ved 9.3 mg/m<sup>3</sup> (4.2 ppm) (74). Forskjellen kan bero på ulike analytiske teknikker (31, 77). Det er heller ikke helt klart om man måler ikke-metabolisert akrylnitril eller metabolitter.

Måling av akrylnitril i urin kan være av verdi for å estimere totalopptak (inhalasjon og hudopptak) av akrylnitril ved lav eksponering. Slike målinger kan også være til hjelp for å estimere effekt av verneutstyr. Mange feilkilder som kjemisk metodikk, røykevaner, ulik metabolisme etc. begrenser nytten sterkt og setter store krav til bedømmelse av resultatene.

## 8 Sammenheng mellom eksponering, effekt og respons

### 8.1 Effekt av engangseksponering

#### 8.1.1 Akutt forbigående effekt

Kortvarig eksponering (20-45 min.) for 36-222 mg akrylnitril/m<sup>3</sup> (16-100 ppm) førte til hodepine, problemer med pusting og inflammasjon av slimhinner (7, 26, 95, 96, 97, 98, 99).

Hudkontakt med akrylnitril i væskeform fører til smerter, erythem med påfølgende blemmedannelse som ved 2. grads forbrenning (14, 99).

#### 8.1.2 Bestående skade

Inhalasjon av en stor ukjent dose akrylnitril har medført død hos flere mennesker, mens et barn døde ved hudabsorpsjon og inhalasjon av en ukjent dose. Fire pasienter hvorav 3 døde fikk utviklet toksisk epidermal nekrolyse etter akutt påvirkning av akrylnitrilgass (26, 49, 71).

Forøvrig kjennes ikke til bestående skade hos menneske etter engangseksponering.

Det er påvist fosterskadende effekt av akrylnitril etter peroral engangsdosering hos mus (93, 94) og hos hamster etter eksponering peroralt og ved inhalasjon 6.-15. drektighetsdag (60).

## 8.2 Effekter av langvarig, lavgradig eksponering

Arbeidere eksponert for 11-44 mg akrylnitril/m<sup>3</sup> (5-20 ppm) over 10 år hadde i varierende grad hodepine, asteni, kvalme, oppkast, neseblødning, søvnløshet, hudforandringer, ikterus (gulsott). Det ble konkludert med signifikant økning av subjektive klager og objektive tegn på leverskader (73). Flere andre forfattere konkluderer med økt forekomst av leverskader og liknende subjektive plager som ovenfornevnt (87, 96, 98, 99).

Eksponering for akrylnitril under 9.3 mg/m<sup>3</sup> (4.2 ppm) tidsveiet gjennomsnitt viste ingen økt forekomst av leveraffeksjon (74).

Det går ikke klart frem av de studier som er gjort hvorvidt en står overfor bestående skader. Vi må anta at de akutte plagene fra slimhinner og i noen grad subjektive plager er reversible. Skader på lever er som regel reversible, men kan også være bestående (96). Det er begrenset epidemiologisk evidens for at eksponering for akrylnitril kan gi økt risiko for kreft hos menneske. Dyreeksperimentelle data viser kreftfremkallende evne hos rotter.

## 9 Forskningsbehov

Det er fortsatt ikke full klarhet i de akutt-toksiske virkningsmekanismene for akrylnitril. Metabolisme og distribusjon av lave doser akrylnitril, særlig etter inhalasjonseksponering, mer relevant for yrkeseksponering, bør studeres. Det er behov for videre studier av akrylnitriils kreftfremkallende egenskaper. I denne forbindelse ønskes flere epidemiologiske studier, helst med bedre eksponeringsindikatorer og videre oppfølging av de allerede rapporterte kohortene. Det foreligger også svært lite data om humane enzymsystemers evne til å omsette, bioaktivere og detoksifisere akrylnitril. Særlig vil det være ønskelig med studier som kan undersøke humane systemers evne til å bioaktivere akrylnitril til direktevirkende genotoksisk agens. Det er behov for identifikasjon av evt. andre genotoksiske metabolitter utover cyanoetylenoksyd.

I dyremodeller bør dannelse av akrylnitril - DNA-addukter undersøkes videre og deres mulige betydning for svulstutvikling. Det er behov for nærmere studier av mekanismen for induksjon av svulster i sentralnervesystemet, der aktiviteten av aktiveringsenzymmer er meget lav (27). Studier av svulstutvikling er bare gjort på rotte. Studier på andre arter er ønskelig.

Mulige effekter av akrylnitril på immunsystemet bør studeres.

Mer utfyllende studier av effekter på reproduksjonsorganene og fosterskadende effekt er savnet. Mulig nytte av biologisk akrylnitrilmålinger (biologisk monitoring) hos laveksponerte bør studeres.

#### 10 Diskusjon og vurdering

Akrylnitrileksponering i arbeidslivet foregår hovedsakelig ved inhalasjon og hudopptak. Akrylnitril har en relativt høy akutt toksisitet (12, 14, 15). Lettere akutt påvirkning fører til irritasjon av øye- og neseslimhinne, hodepine, kvalme, asteni og oppkast. Høyere eksponering leder til uttalt asteni, respirasjonsproblemer og oksygenmangel. Frigjøring av cyanid med påfølgende hemming av cytochrom oksydase har sannsynligvis vesentlig betydning for flere av de cytotoxiske effektene i sentralnervesystemet som fører til døden ved akutt forgiftning. En del tilleggssymptomer som de cholinmimetiske må tilskrives andre mekanismer.

Akrylnitril har gitt mutasjoner hos bakterier, transformasjon av hamsterceller og induert DNA-skader og kromosomskader. Akrylnitril fremkaller mutasjoner og DNA-skader sannsynligvis bl.a. ved metabolitten cyanoetylenoksyd.

Akrylnitril har vist kreftfremkallende effekt i uavhengige forsøk med rotter. Det er brukt små grupper av dyr, men det er også induert relativt sjeldne svulstformer, og de ulike studiene er konsistente. De epidemiologiske holdepunkter for kreftfremkallende effekt hos menneske er fortsatt begrensede. Det er imidlertid grunn til å understreke at undersøkelsene er konsistente i det de alle finner positiv assosiasjon med lungekreft. Akrylnitril viser teratogen effekt i to dyregrupper i doser som

også ga toksisk effekt hos moren.

Akrylnitril er også av IARC klassifisert som et gruppe 2A Karsinogen, med tilstrekkelig evidens for aktivitet i korttidstester og for kreftfremkallende evne i forsøksdyr, men med begrenset evidens for kreftfremkallende evne hos mennesker (32, 33).

Ved fastsettelse av grenseverdier bør avgjørende vekt legges på den evidens som foreligger for at akrylnitril har gentoksisk effekt og kreftfremkallende egenskaper.

#### 11 Sammendrag

Akrylnitril: Nordisk Ekspertgruppe for grenseverdidokumentasjon.  
Arbete och Hälsa 1985:4

Dokumentet inneholder en kritisk gjennomgang og vurdering av den litteratur som er relevant som vurderingsgrunnlag for fastsettelse av en hygienisk grenseverdi for akrylnitril i en arbeidsatmosfære. Akrylnitril må ansees for å være et kjemisk karsinogen. Det er derfor foreslått at de genotoksiske og kreftfremkallende egenskaper til akrylnitril er de biologiske effekter som å legges til grunn ved fastsettelse av en grenseverdi.

Nøkkelord: Akrylnitril, hygienisk grenseverdi, genotoksiske effekter, mutagene egenskaper, kreftfremkallende egenskaper, akutte effekter, organskader, cyanid, metabolisme.

Antall referanser: 106

12 Summary

Acrylonitrile: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälso 1985:4

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

The acute toxicity of acrylonitrile is relatively high as tests on animals have shown. The first acute symptoms produced at low acrylonitrile concentration include a rapid onset of eye irritation, sneezing, headache, nausea, weakness and vomiting. Acute exposure to higher concentrations causes profound weakness, respiratory distress and asphyxia. Acrylonitrile can be absorbed through the skin. Metabolism of acrylonitrile liberates cyanide. Acrylonitrile is teratogenic in rats and hamsters. Acrylonitrile is mutagenic, induces breaks in DNA strands and causes unscheduled DNA-synthesis, sister chromatid exchange and cell transformation. Acrylonitrile is carcinogenic in rats. Epidemiological studies of workers exposed to acrylonitrile supply limited, although consistent, evidence of carcinogenicity in humans. We therefore recommend that the genotoxic and carcinogenic properties of acrylonitrile serve as the biological effects used in establishing an occupational exposure limit.

Key words: Acrylonitrile, TLV, genotoxicity, mutagenicity, carcinogenicity, acute effects, organ lesions, cyanide, metabolism, teratogenicity.

In Norwegian 105 References

13 REFERANSER

- 1) Abreu M E & Ahmed A E: Metabolism of acrylonitrile to cyanide: in vitro studies. Drug Metab Dispos 8 (1980) 376-379.
- 2) Ahmed A E & Patel K: Acrylonitrile: in vivo metabolism in rats and mice. Drug Metab Dispos 9 (1981) 219-222.
- 3) Ahmed A E & Farooqui M Y H: Comparative toxicities of aliphatic nitriles. Toxicol Lett 12 (1982) 157-163.
- 4) Ahmed A E, Farooqui M Y H, Upreti R K & El-Shabrawy O: Distribution & covalent interactions of  $^{14}\text{C}$ -acrylonitrile in the rat. Toxicology, 23 (1982) 159-175.
- 5) Ahmed A E, Farooqui M Y H, Upreti R K & El-Shabrawy O: Comparative toxicokinetics of 2,3- $^{14}\text{C}$ - and 1- $^{14}\text{C}$ -acrylonitrile in the rat. J Appl Toxicol 3 (1983) 39-47.
- 6) Balda B R: Akrylnitril als Kontaktallergen. Der Hautarzt, 26 (1975) 599-601.
- 7) Baxter R A: Evaluation and control of industrial exposure to acrylonitrile. Ann Occup Hyg 22 (1979) 429-435.
- 8) Benes V & Cerná V: Akrylnitril: Akute Toxizität und Wirkungsmechanismus. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 3 (1959) 106-116.
- 9) O'Berg M T: Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile. J Occup Med 22 (1980) 245-252.
- 10) Brat S V & Williams G M: Hepatocyte-mediated production of sister chromatid exchange in co-cultured cells by acrylonitrile: Evidence for extra cellular transport of a stable reactive intermediate. Cancer Lett 17 (1982) 213-216.
- 11) Brieger H, Rieders F & Hodes W A: Acrylonitrile: Spectrophotometric determination, acute toxicity, and mechanism of action. Arch Ind Hyg Occup Med 6 (1952) 123-140.
- 12) Carpenter C P, Smyth H F & Pozzani U C: The assay of acute vapor toxicity and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. J Ind Hyg Toxicol 31 (1949) 343-346.
- b) Cote I L, Bowers A & Jaeger R J: Induced tolerance to acrylonitrile toxicity by prior acrylonitrile exposure. Res Commun Chem Path Pharm 42 (1983) 169-172.

- 13) Desgrez A: Influence de la constitution chimique sur la toxicite des nitriles et des amide. C R Acad Sci (Paris) 153 (1912) 895-898.
- 14) Dudley H C & Neal P A: Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). I. A study of acute toxicity. J Ind Hyg Toxicol 24 (1942) 27-36.
- 15) Dudley H C, Sweeney T R & Miller J W: Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). II. Studies of the effects of daily inhalation. J Ind Hyg Toxicol 24 (1942) 255-258.
- 16) Duverger-van Bogaert M, Lambotte-Vanderpaer M, de Meester C, Rollmann B, Poncelet F & Mercier M: Effect of several factors on the liver extract mediated mutagenicity of acrylonitrile and identification of four new metabolites. Toxicol Lett 7 (1981) 311-319.
- 17) Duverger-van Bogaert M, Lambotte-Vanderpaer M, de Meester D, Mercier M & Poncelet F: Role of glutathione in liver-mediated mutagenicity of acrylonitrile. Toxicol Lett 11 (1982) 305-311.
- 18) Duverger-van Bogaert M, Lambotte-Vanderpaer M, de Meester D, Mercier M & Poncelet F: Vinyl chloride and acrylonitrile: activation mechanism and mutagenicity. Toxicol European Res 4 (1982) 35-37.
- 19) Farooqui M Y H & Ahmed A E: Molecular interaction of acrylonitrile and potassium cyanide with rat blood. Chem-Biol Interactions, 38 (1982) 145-159.
- 20) Farooqui M Y H & Ahmed A E: In vivo interactions of acrylonitrile with macromolecules in rats. Chem-Biol Interactions, 47 (1983) 363-371.
- 22) Geiger L E, Hogy L L & Guengerich F P: Metabolism of acrylonitrile by isolated rat hepatocytes. Cancer Res 43 (1983) 3080-3087.
- 23) Ghanayem B I & Ahmed A E: In vivo biotransformation and biliary excretion of 1-<sup>14</sup>C-acrylonitrile in rats. Arch Toxicol 50 (1982) 175-185.
- 24) Ghanayem B I & Ahmed A E: Acrylonitrile-induced gastrointestinal hemorrhage and the effects of metabolism modulation in rats. Toxicol Appl Pharmacol 68 (1983) 290-296.
- 25) Graham J D P: Hydroxycobalamin as an antidote to acrylonitrile. Toxicol Appl Pharmacol 7 (1965) 367-372.
- 26) Grunske F: Ventox und ventox vergiftung. Dtsch Med Wochenschr 74 (1949) 1081-1083.
- 27) Guengerich F P, Geiger L E, Hogy L L & Wright P L: In vitro metabolism of acrylonitrile to 2-cyanoethyl oxid, reaction with glutathione and irreversible binding to proteins and nucleic acids. Cancer Res 41 (1981) 4925-4933.

- 28) Gut I, Nerudová J, Kopecky J & Holeček V: Acrylonitrile biotransformation in rats, mice and Chinese hamsters as influenced by the route of administration and by phenobarbital, SKF 525-A, cysteine, dimercaprol, or thiosulfate. Arch Toxicol 33 (1975) 151-161.
- 29) Gut I, Kopecky J & Filip J: Acrylonitrile-<sup>14</sup>C metabolism in rats: effect of the route of administration on the elimination of thiocyanate and other radioactive metabolites in the urine and feces. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 25 (1981) 12-16.
- 30) Hashimoto K & Kanai R: Studies on the toxicology of acrylonitrile. Metabolism, mode of action and therapy. Industrial Health 3 (1965) 30-45.
- 31) Houthuijs D, Remijn B, Willems H, Boleij J & Biersteker K: Biological monitoring of acrylonitrile exposure. Am J Ind Med 3 (1982) 313-320.
- 32) IARC. Monograph of the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans 19 (1979) 73-113.
- 33) IARC. Monograph of the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans Suppl 4 (1982) 25-27.
- 34) Jaeger R J, Conolly R B & Murphy S D: Toxicity and biochemical changes in rats after inhalation exposure to 1,1-dichloroethylene, bromobenzene, styrene, acrylonitrile or 2-chlorobutadiene. Toxicol Appl Pharmacol 29 (1974) 81.
- 35) Jaeger R J, Cote I L, Silver E M & Szabo S: Effect of hypoxia on the acute toxicity of acrylonitrile. Res Commun Chem Pathol Pharm 36 (1982) 345-348.
- 36) Kankaanpää J, Elovaara E, Hemminki K & Vainio H: Embryotoxicity of acrolein, acrylonitrile and acrylamide in developing chick embryos. Toxicol Lett 4 (1979) 93-96.
- 37) Kiesselbach N, Korallus U, Lange H J, Neiss A und Zwingers T: Acrylnitril-epidemiologische Studie - Bayer 1977. Zbl Arbeitsmed 29 (1979) 256-257.
- 38) Knobloch K, Szendzikowski S, Gajkowska T & Krysiak B: Badania doświadczalne nad ostrym i podostrym działaniem toksycznym akrylonitrylu. Med Pr 22 (1971) 257-269.
- 39) Knobloch K, Szendzikowski S & Czajkowska T: Badania doświadczalne nad pozwleklym działaniem toksycyuum akrylonitrylu. Med Pr 23 (1972) 243-257.
- 40) Kopecky J, Gut I, Nerudová J, Zachardova D & Holeček V: Two routes of acrylonitrile metabolism. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 24 (1980) 356-362.
- 41) Lambotte-van Derpaer M, Duverger-van Bogaert M, de Meester C, Poncelet F & Mercier M: Mutagenicity of urine from rats & mice treated with acrylonitrile. Toxicology, 16 (1980) 67-71.

- 42) Lambotte-van Derpaer M, Duverger-van Bogaert M, de Meester C, Rollmann B, Poncelet F & Mercier M: Identification of two urinary metabolites of rats treated with acrylonitrile; influence of several inhibitors on the mutagenicity of those urines. *Toxicol Lett* 7 (1981) 321-328.
- 43) Lambotte M, Duverger M, Mercier M & Poncelet F: Metabolism of acrylonitrile in vivo. *Arch Int Physiol Biochim* 90 (1982) B43-B44.
- 44) Langvardt P W, Putzig C L, Braun W H & Young J D: Identification of the major urinary metabolites of acrylonitrile in the rat. *J Toxicol Environ Hlth* 6 (1980) 273-282.
- 45) Lawton A H, Sweeny T R & Dudley H C: Toxicology of acrylonitrile (vinyl cyanide). III. Determination of thiocyanates in blood and urine. *J Ind Hyg Toxicol* 25 (1943) 13-19.
- 46) Leonard A, Garry V, Poncelet F & Mercier M: Mutagenicity of acrylonitrile in mouse. *Toxicol Lett* 7 (1981) 329-334.
- 47) Leonardos G, Kendall D A, Barnard N: Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J Air Pollut Contr Assoc* 19 (1969) 91-95.
- 48) Lijinsky W & Andrews A W: Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1 (198.) 259-267.
- 49) Lorz H: Uber perkutane Vergiftung mit Akrylnitril (Ventox) *Dtsch Med Wochenschr* 75 (1950) 1087-1088.
- 50) Magos L: A study of acrylonitrile poisoning in relation to methemoglobin - CN complex formation. *Br J Ind Med* 19 (1962) 283-286.
- 51) Mallette F S: Industrial hygiene in synthetic rubber manufacture. *Ind Med* 12 (1943) 495-499.
- 52) Maltoni C, Ciliberti A & Di Maio V: Carcinogenicity bioassays of rats of acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion. *Med Lav* 68 (1977) 401-411.
- 53) Maltoni C, Ciliberti A & Carretti D: Experimental contributions in identifying brain potential carcinogens in the petrochemical industry. *Am N.Y. Acad Sci*, 381 (1982) 216-249.
- b) Mavrina YA & Il'ina VA: Changes in the immunologic reactivity of the bodies of students in a technical trade school during practical exercises involving the production of Nitron. *Gig Sanit* 5 (1974) 109-110 (sitert fra ref. 87).
- 54) McOmie W A: comparative toxicity of methacrylonitrile and acrylonitrile. *J Ind Hyg Toxicol* 31 (1949) 113-116.
- 55) de Meester C, Poncelet F, Roberfroid M & Mercier M: Mutagenic activity of acrylonitrile. A preliminary study. *Arch Int Physiol Biochim* 86 (1978) 418-419.

- 56) de Meester C, Poncelet F, Roberfroid M & Mercier M: Mutagenicity of acrylonitrile. *Toxicology*, 11 (1978) 19-27.
- 57) de Meester C, Duberger-van Bogaert M, Lambotte-Vanderpaer M, Roberfroid M, Poncelet F & Mercier M: Liver extract mediated mutagenicity of acrylonitrile. *Toxicology* 13 (1979) 7-15.
- 58) Milvy P & Wolff M: Mutagenic studies with acrylonitrile. *Mutat Res* 48 (1977) 271-278.
- 59) Milvy P: Letter to the editor. *Mutat Res* 57 (1978) 110-112.
- 60) Murray F J, Schwety B A, Nitscke K D, John J A, Norris J M & Gehring P J: Teratogenicity of acrylonitrile given to rats by gavage or by inhalation. *Fd Cosmet Toxicol* 16 (1978) 547-551.
- 61) Nilsen O G, Toftgård R & Enroth P: Effects of acrylonitrile on rat liver cytochrome P-450, benzo(a)pyrene metabolism and serum hormone levels. *Toxicol Lett* 6 (1980) 399-404.
- 62) NIOSH USA: A recommended standard for occupational exposure to acrylonitrile, 1978 DHEW (NIOSH) Publ No 78-116, Cincinnati, Ohio, USA.
- b) Orushev T & Popovski P: Clinical symptoms in workers occupationally exposed to acrylonitrile vapors. *God Zb Med Fak Skopje* 19 (1973) 187-192 (sitert fra ref. 87).
- 63) Parent R A & Casto B C: Effect of acrylonitrile on primary syrian golden hamster embryo cell in culture: Transformation and DNA fragmentation. *J Nat Cancer Inst* 62 (1979) 1025-1029.
- 64) Paulet G, Desnos J & Battig J: De la toxicité de l'acrylonitrile. *Arch Mal Prof* 27 (1966) 849-856.
- 65) Perocco P, Pane G, Bolognesi S & Zannotti M: Increase of sister chromatide exchange and unscheduled synthesis of deoxyribonucleic acid by acrylonitrile in human lymphocytes in vitro. *Scand J Work Environ Hlth* 8 (1982) 290-293.
- 66) Peter H & Bolt H M: Irreversible protein binding of acrylonitrile. *Xenobiotica*, 11 (1981) 51-56.
- 67) Peter H, Appel K E, Berg R & Bolt H M: Irreversible binding of acrylonitrile to nucleic acids. *Xenobiotica*, 13 (1983) 19-25.
- 68) Peter H, Schwarz M, Mathiasch B, Appel K E & Bolt H M: A note on synthesis and reactivity towards DNA of glycidonitrile, the epoxide of acrylonitrile. *Carcinogenesis*, 4 (1983) 235-237.
- b) Pollice L: Primary vascular tumors of the liver (meeting abstract). *Pathology* 165 (1979) 145.

- 69) Poncelet F, de Meester C, Duverger-van Bogaert M, Lambotte-van Derpaer M, Roberfroid M & Mercier M: Influence of experimental factors on the mutagenicity of vinylic monomers. *Arch Toxicol, Suppl 4* (1980) 63-66.
- b) Quast J F, Humiston C G, Wade C E, Carreon R M, Hermann E A, Park C N & Schwetz B A: Results of a chronic toxicity and oncogenicity study in rats maintained on water containing acrylonitrile for 24 months (Abstract no 467) *Toxicologist*, 1 (1981) 129.
- 70) Rabello-Gay M N & Ahmed A E: Acrylonitrile in vivo cytogenetic studies in mice and rats. *Mut Res* 79 (1980) 249-255.
- 71) Radimer G F, Davis J H & Ackerman A B: Fumigant-induced toxic epidermal necrolysis. *Archives of Dermatology*, 110 (1974) 103-104.
- 72) Roudabush R L, Terhaar C J, Fassett D W & Dzinba S P: Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 7 (1965) 559-565.
- 73) Sakurai H & Kusumoto M: Epidemiological study of health impairment among acrylonitrile workers. *J Science of Labour*, 48 (1972) 273-282.
- 74) Sakurai H, Onodera M, Utsunomiya T, Minakuchi H, Iwai H & Matsumura H: Health effects of acrylonitrile in acrylic fibre factories. *Brit J Ind Med* 35 (1978) 219-225.
- 75) Sandberg E Ch & Slanina P: Distribution of [ $^{14}\text{C}$ ] acrylonitrile in rat and monkey. *Toxicol Lett* 6 (1980) 187-191.
- 76) Sapota A: The disposition of [ $^{14}\text{C}$ ] acrylonitrile in rats. *Xenobiotica*, 12 (1982) 259-264.
- 77) Sato M, Ishizy S & Momotani H: Determination of acrylonitrile, cyanide and thiocyanate in blood and urine. *Japanese J Ind Hlth* 17 (1975) 99-105.
- 78) Sato M, Hirasawa F, Ogata M, Takizawa Y, Kojima H & Yoshida T: Distribution and accumulation of .2-3- $^{14}\text{C}$ . acrylonitrile in rat after single injection. *Ecotoxicol Environ Saf* 6 (1982) 489-494.
- b) Shustov V Ya: Clinically observed hematological shifts in workers engaged in acrylonitrile production at the Saratov Chemical Combine. *Gig truda i Prof Zabol* 7 (1978) 25-29 (sitert fra ref. 87).
- c) Shustov V Ya & Mavrina A: Clinical manifestations of chronic intoxication in the production of nitrone. *Gig truda i Prof Zabol* 3 (1975) 27-29 (sitert fra ref. 87).
- 79) Silver E H, Kuttub S H, Hasan T & Hassan M: Structural considerations in the metabolism of nitriles to cyanide in vivo. *Drug Met Disp* 10 (1982) 495-498.
- 80) Silver E H & Szabo S: Possible role of lipid peroxidation in the actions of acrylonitrile on the adrenals, liver and gastrointestinal tract. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 36 (1982) 33-43.

- 81) Silver E H, McComb D J, Kovacs K & Szabo S: Limited hepatotoxic potential of acrylonitrile in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 64 (1982) 131-139.
- 82) Szabó S & Seyle H: Adrenal apoplexy and necrosis produced by acrylonitrile. *Endokrinologie*, 57 (1971) 405-408.
- 83) Szabo S, Bailey K A, Boor P J & Jaeger R J: Acrylonitrile and tissue glutathione: differential effect of acute and chronic interactions. *Biochem Biophys Res Comm* 79 (1977) 32-37.
- 84) Szabo S, Silver E H, Gallagher G T & Maull E A: Potentiation of duodenal ulcerogenic action of acrylonitrile by PCB or phenobarbital in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 71 (1983) 451-459.
- 85) Thiess A M & Fleig I: Analysis of chromosomes of workers exposed to acrylonitrile. *Arch Toxicol* 41 (1978) 149-152.
- 86) Thiess A M, Frentzel-Beyme R, Link R & Wild H: Mortalitätsstudie bei Chemiefacharbeitern verschiedener Produktionsbetriebe mit Exposition auch gegenüber Acrylnitril. *Zbl Arbeitsmed* 30 (1980) 259-267.
- 87) US Department of Labor: Occupational exposure to acrylonitrile (vinylcyanide). Proposed standard and notice of hearing. *Fed Reg* 43 (1978) 2586-2621.
- 88) van Bladeren P J, Delbressine L P C, Hoogeterp J J, Beaumont H A G M, Breimer D D, Seutter-Berlage F & van der Gen A: Formation of mercapturic acids from acrylonitrile, crotononitrile and cinnamonnitrile by direct conjugation and via an intermediate oxidation process. *Drug Met Disp* 9 (1981) 246-249.
- 89) Venitt S, Bushell C T & Osborne M: Mutagenicity of acrylonitrile (cyanoethylene) in *Escherichia coli*. *Mutat Res* 45 (1977) 283-288.
- 90) Venitt S: Letter to the editor. *Mut Res* 57 (1978) 107-109, 113.
- 91) Werner J B & Carter J T: Mortality of United Kingdom acrylonitrile polymerisation workers. *Brit J Ind Med* 38 (1981) 247-253.
- 92) Willhite C C & Smith R P: The role of cyanid liberation in the acute toxicity of aliphatic nitriles. *Toxicol Appl Pharmacol* 59 (1981) 589-602.
- 93) Willhite C C, Marin-Padilla M, Ferm V H & Smith R G: Morphogenesis of axial skeletal (dysraphic) disorders induced by aliphatic nitriles. *Teratology*, 23 (1981) 325-333.
- 94) Willhite C C, Ferm V H & Smith R P: Teratogenic effects of aliphatic nitriles. *Teratology*, 23 (1981) 317-323.
- 95) Willhite C C: Toxicology update, Acrylonitrile. *J Appl Toxicol* 2 (1982) 54-56.

- 96) Wilson R H: Health hazards encountered in the manufacture of synthetic rubber. J Am Med Assoc 124 (1944) 701-703.
- 97) Wilson R H, Hough G V & McCormick W E: Medical problems encountered in the manufacture of American Made Rubber. Ind Med 17 (1948) 199-207.
- 98) Wilson R H, Hough G V & McCormick W E: Acrylonitrile - its physiology and toxicology. Ind Med 18 (1949) 243-245.
- 99) von Zeller H, Hofmann H T, Thiess A M & Hey W: Zur Toxizität der Nitrile. Zbl Arbeitsmed 19 (1969) 225-238.
- 100) Zotova L V: Conditions of labor in the production of acrylnitrile and their influence of the health of workers. Gig truda i Prof Zabol 8 (1975) 8-11 (sitert fra ref. 87).

APPENDIX I

DYREART  
KORTIDSEKSPONERING VED INHALASJON

KONS. NO. / TID I URS. / TID I URS. / TID I URS.	ROTTI	MARSVIN	KATT	HUND	APE	REFERANSE
5453 1	8 1/2 DØRE. SVA. EFFEK- TER PÅS OVERLEVEDE 8-12 DØRE					14
2092 2	MARKERTE AKUTTEFFEK- TER PÅS OVERLEVEDE 8-12 DØRE					14
7111 3	100% DØRE		2/2 DØRE I ARANFER			14
1278 4	50% DØRE AV LUNGENEM 3-6 DAGER ETTER EKSPON- ERING I INHALASJON					14
711 5	94% DØRE		MARKERTE EFFEKTER, SPYTSEKSJON. BEBI- TERT ETTER 24 T.			14
611 4						14
578 4		100% DØRE		2/3 DØRE. KOMA ETTER EGSPØRNING		14
245 4				DØRE DØRE SKARPE PÅNØSE, VAST PÅNØSE AV BAKSEINA		14
221 7	20% DØRE	INGEN ELLER FA EFFEKTER		INGEN SYMPTOMER		11
222 4				1/2 DØRE. STERK SPYTT- KOMAFASJON. CHINSE.		14
167 7				3/4 DØRE. OPPKAST, INNOVDIFASJON, RESP. PÅNØSE	1/3 DØRE. OPPKAST, PÅNØSE, PÅNØSE, KOMAFASJON, CHINSE.	11
146 4				1/2 DØRE. STERK SPYTT- KOMAFASJON	INITIELL RESPIRASJONS- STIMULERING	14
111 7				INGEN SYMPTOMER		11
109 4				LETT SPYTSEKSJON		14
300 5 / 1000 1 8 DØRE	100% DØRE. VILDEPES AV SVANDET I BAKSEINA, IRRTASJON AV SLIM- HINNEN, NYRESKADER	2/20 DØRE. SLIMHINNEN- REGJON, NYRESKADE	1/4 DØRE. NYRESKADE I INHALASJON	1/4 DØRE. NYRESKADE I INHALASJON	1/2 DØRE. SVANDET OG KOLLAPSETTER EKSPON- ERINGEN, OPPKAST, SPYTT- KOMAFASJON, NYRESKADE APPETITT, NYRESKADE	15
255 5 HUND	INGEN, NYRESKADER HJERTEFORSTØRRELSE PÅNØSE, NYRESKADER, SVANDET I NYRESKADER OG HJERNESTAMPE		BETNAL, NYRESKADE			19
222 4 / 1000 5 DØRE 1 6 DØRE	SVANDET UNDER EKSPONERING		1/4 DØRE. OPPKAST, SVANDET I OPPKASTEN LEVER- OG NYRESKADE			15



Appendix II. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av akrylnitril i luft.

Land	mg/m	ppm	år	Arm	Ref
Australien	45	20	1978	H	11
Belgien	45	20	1978	H	10
BRD	7	3	1983	K, H, TRK	7
Bulgarien	0,5		1971		11
Danmark	4	2	1984	H	3
DDR	5		1981	H, K	5
Finland	5	2	1981	H	15
	10	4		KTV	
Frankrike	10	4	1983		17
Island	45	20	1978	H	13
Italien			1978	H, K	11
Japan	45	20	1978		12
Jugoslavien	45	20	1971	H	11
Nederländerna	9	4	1981	H	9
Norge	8,7	4	1981	H, K	1
Polen	10		1976		11
Rumänien	20		1975		11
	30			T	
Schweiz	(4,5)	(2)	1980	H, K	18
Sovjetunionen	0,5		1978	H	8
Storbritannien		2	1980	K	6
Sverige	4,5	2	1985	H, K	4
	13	6		KTV	
Ungern	0,5		1980	S, H	2
USA (ACGIH)	4,5	2	1984-85	H, K	14
(OSHA)		2	1978	K	10
		10		T	
(NIOSH)	8,7	4	1982	H, K	10
Österrike	avförd		1982	H, K	19

H = upptas genom huden

K = cancerframkallande

KTV = korttidsvärde

S = sensibiliserande

T = takvärde

TRK = Technische Richtkonzentration

## Referanser til appendix II

- 1) Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfære. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1981).
- 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. Arbejdstilsynets trykkeri, 1984. ISBN 87-7534-217-0.
- 4) Hygieniska gränsevården. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling. AFS 1984:5. Liber tryck Stockholm, 1984. ISSN 0348-2138.
- 5) DDR-Standard: Maximal zulässige Konzentrationen gesundheitsgefährdender Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz. TGL 32610/02, Gruppe 963601. Staatsverlag der DDR, 1080 Berlin (1981).
- 6) Health and Safety Executive: Guidance note EH 15/80: Threshold limit values 1980. HMSO 1981.
- 7) Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1983. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1983).
- 8) Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39(1979) 56-62.
- 9) Nationale lijst van MAC-waarde, gebaseerd op het advise van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
- 10) NIOSH recommendations for occupational health standards. MMWR, vol 32/suppl 1 (1983).
- 11) 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).
- 12) Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and others in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980. (Translated by T Osawa).
- 13) Skrá um markgildi (hættumörk, mengunarmörk) fyrir eiturfni og hættuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit rísikins. Reykjavík 1978.
- 14) Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the environment and biological exposure indices with intended changes for 1984-85. American conference of governmental industrial hygienists. Cincinnati 1984. ISBN 0-936712-54-5.

- 15) Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
- 16) Valeurs limites tolerables. Commissariat général à la promotion du travail. Bruxelles 1978.
- 17) Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des locaux de travail. Cahiers de notes documentaires 114:1 (1983) 53-97.
- 18) Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1980.
- 19) Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe MAK-WERTE 1982. Verlag de OGB Ges m b H, Wien.

## Appendiks III

Bestemmelse av akrylnitril i arbeidsatmosfæren:

Det vises til metode utarbeidet av NIOSH, Method NoS 156 (1). Prinsippet er adsorpsjon av akrylnitril fra et kjent volum luft på aktivt kull. Akrylnitril desorberes med metanol og bestemmes ved gasskromatografi med flammeionisasjonsdetektor.

1. NIOSH, USA: A recommended standard for occupational exposure to acrylonitrile, 1978. DHEW (NIOSH) Publ. No 78-116, Cincinnati, Ohio, USA.

## Appendix IV. Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen:

1. Formaldehyd (ersattts av dokument nr. 37)	Arbete och Hälso	1978:21
2. Toluén	"-	1979:5
3. Triklóretylen	"-	1979:13
4. Styren	"-	1979:14
5. Metylenklorid	"-	1979:15
6. Organiskt bly	"-	1979:24
7. Tetrakloretylen	"-	1979:25
8. Krom	"-	1979:33
9. Diisocyanater	"-	1979:34
10. Xylen	"-	1979:35
11. Klor och kloridoxid	"-	1980:6
12. Kolmonoxid	"-	1980:8
13. Borsyra och borax	"-	1980:13
14. Etylenglykol	"-	1980:14
15. Isopropanol	"-	1980:18
16. Hexan	"-	1980:19
17. 1-Butanol	"-	1980:20
18. Koppár	"-	1980:21
19. Epiklorhydrin	"-	1981:10
20. Bensen	"-	1981:11
21. Metylkloroform (1,1,1-triklorometan)	"-	1981:12
22. Zink	"-	1981:13
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoksiáttisyra)	"-	1981:14
24. Organisk arsenik utom arsenikväte	"-	1981:22
25. Mineralull	"-	1981:26
26. Nickel	"-	1981:28
27. Kadmium	"-	1981:29
28. Dioxan	"-	1982:6
29. Etylenoxid	"-	1982:7
30. Mangan og metyloxyklopentadienyl- mangantrikarbonyl, MMT	"-	1982:10
31. Ftalater	"-	1982:12

32. Kobolt	Arbets och Hälso	1982:16
33. Vanadin	"-	1982:18
34. Lustgas	"-	1982:20
35. Industribensin	"-	1982:21
36. Syntetiska pyretroider: permetrin	"-	1982:22
37. Formaldehyd (ersätter dokument nr 1)	"-	1982:27
38. Dimetylformamid	"-	1982:28
39. Asbest	"-	1982:29
40. Dihydrogensulfid	"-	1982:31
41. Hydrogenfluorid	"-	1983:7
42. Akrylater och metakrylater	"-	1983:21
43. Metyletylketon	"-	1983:25
44. Propylenglykol	"-	1983:27
45. Nitroösa gaser	"-	1983:28
46. Motorbensin	"-	1984:7
47. Halotan	"-	1984:17
48. Svaveldioxid	"-	1984:18
49. Furfurylalkohol	"-	1984:24
50. Benomyl	"-	1984:28
51. Fenol	"-	1984:33
52. Klormezuatklorid	"-	1984:36
53. Metanol	"-	1984:41
54. Klorfenoler	"-	1984:46

Insänt för publicering 1985-01-07