

1985:

6. **Bodil M Jakobsen och Allan Astrup Jensen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.
56. Hydrazin och hydrazinsalter.
7. **Åke Swensson och Axel Wannag:**
Undersökningar över inverkan på lungorna av mineralet nefelinsyenit
I. Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten.
E. Gløersen och J.R. Vale:
II. Lungmedicinsk undersökning av exponerade arbetare.
8. **Ewa Wigaeus-Hjelm, Agneta Löf, Rasmus Bjurström och Marianne Byfält-Nordqvist:**
Exponering för styren.
I. Upptag, distribution, metabolism och elimination hos människa.
Ewa Wigaeus-Hjelm, Agneta Löf och Marianne Byfält-Nordqvist:
II. En jämförelse mellan enbart styrenexponering och blandexponering med aceton.
9. **Bengt Sjögren:**
Respiratory disorders and biological monitoring among electric-arc welders and brazers.
10. **Ronnie Lundström:**
Vibration exposure of the glabrous skin of the human hand.
11. **Carl-Göran Ohlson:**
Lung function and mortality among asbestos exposed factory workers.
12. **Göran Lidén:**
Jämförelse av två typer på föravskiljare för provtagning av respirabelt damm.
13. **Unn Arnesen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 57. Oljedimma.
14. 10th International Congress of Biomechanics. Umeå, June 15-20, 1985. Abstract Book.
15. **May Hultengren, Bengt-Olov Hallberg och Jan Rudling:**
Utvärdering av aktiva och passiva metoder för personburen mätning av kvävedioxid i industrimiljö.
16. **Per Gustavsson, Christer Hogstedt och Bo Holmberg:**
Dödlighet och cancersjuklighet bland gummiindustriarbetare. Uppdatering av en kohortstudie.
17. **Sture Elnäs, Désirée Hagberg och Ingvar Holmér:**
Elektriskt uppvärmd modell för simulering av fotens värmebalans.
18. **Leif Aringer:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Bensoylperoxid, cyklohexanonperoxid, dikumylperoxid, metyletylketonperoxid.
19. **Åke Swensson och Kurt Andersson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 58. Diisocyanater.
20. **Staffan Skerfving och Maths Berlin:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 59. Organiskt kvicksilver.
21. **Birgitta Anshelm Olsson:**
Early detection of industrial solvent toxicity: The role of human performance assessment.
22. **Per Gustavsson, Christer Hogstedt och Ulf Jonsson:**
Hälsoeffekter av yrkesmässig exponering för polyklorerade bifenylter (PCB) bland kondensatorarbetare - epidemiologisk och medicinsk undersökning.
23. **Lisbeth Ehlert Knudsen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 60. Propylenoxid.
24. **Ulla Hass och Ole Ladefoged:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 61. Redestillerat petroleum (Fotogen).
25. **Jan Sundell och Lars Olander:**
Källstyrkor - Typkällor - Ventilation.
26. **Pertti Kuusisto:**
Utvärdering av mätstrategier för kontroll av kvartsexponering.
27. **Ed. Birgitta Kolmodin-Hedman:**
Seventh Swedish - Yugoslavian Symposium on Occupational Health Umeå, May 20-22 1985.
28. **Jan-Olof Levin, Kurt Andersson och Carl-Axel Nilsson:**
Syntetiska porösa polymerer som adsorptionsmaterial vid provtagning av organiska ämnen i arbetsplatsluft. En översikt.
29. **Nils Lundgren och Kaj Elgstrand:**
Arbetsvetenskaplig litteratur - en kommenterad bibliografi.
30. **Per Malmberg:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Bomullsamm.
31. **Ed. Per Lundberg:**
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 6.
32. **Ed. Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. VI.
33. **Ingvar Lundberg, Ing-Mari Andersson och Gunnar Rosén:**
Dödsorsaker och cancersjuklighet hos färgindustriarbetare med långvarig exponering för organiska lösningsmedel.

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

68.

n-HEXAN

Ole Ladefoged

Nordisk Ministerråd har siden 1977 ydet bidrag til et projekt med det formål at skabe et dokumentationsgrundlag for fastsættelse af hygiejniske grænseværdier. Til styring af dette arbejde er der nedsat en ekspertgruppe med følgende sammensætning:

Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet, København
Björn Gylseth	Yrkeshygienisk institut, Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen, Islands universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbejdstilsynet, København
Ake Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm
Hans Tjörn	Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm
Vesa Vaaranen	Institutet för arbetshygien, Helsingfors

Målsætningen er med støtte i en gennemgang og vurdering af den foreliggende litteratur om muligt at opstille dosis-effekt og dosis-respons relationer, som kan lægges til grund for diskussionen om en hygiejnisk grænseværdi. Ekspertgruppen skal derimod ikke give direkte forslag til hygiejniske grænseværdier.

Litteratursøgning og indsamling af materiale foretages af et sekretariat ved dokumentalist G. Heimbürger. Sekretariatet er placeret ved arbetsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Vurderingen af det indsamlede materiale og udarbejdelse af præliminære dokumentudkast, som udgør grundlaget for ekspertgruppens stillingtagen, udføres i de enkelte lande af personer, der er udpeget af de respektive landes deltagere i ekspertgruppen.

I dokumentet er der kun medtaget litteratur, som er bedømt til at være pålideligt og af betydning for grænseværdidiskussionen.

Biologiske koncentrationer er angivet i mol/l eller mg/kg; luftkoncentrationer i mg/m³. Hvis koncentrationerne i de refererede arbejder ikke er udtrykt i disse enheder, er de regnet om med angivelse af oprindelig værdi og enhed i parentes.

Vurderingen af det indsamlede litteraturmateriale og sammenfatningen af arbejdsudkastet, som ligger til grund for det foreliggende dokument, er udført af lic.med.vet. Ole Ladefoged, Arbejds miljøinstituttet, København.

Referent: Børge Fallentin.

Revideret udgave af dokument n-hexan nr. 16. Arbete och Hälsa: 1980:19.

Dokumentforslaget blev diskuteret i ekspertgruppen ved mødet i dec. 1985. Efter bearbejdning blev dokumentet accepteret af ekspertgruppen i sin nuværende form.

INDHOLDSFORTEGNELSE

BAGGRUND	7
FYSISK-KEMISKE DATA	7
TOKSIKOLOGI	8
1. <u>Metabolisk model</u>	8
1.1 Optagelse	8
1.1.1 Lunger	8
1.1.2 Mave-tarmkanal	9
1.1.3 Hud	10
1.2 Fordeling	10
1.3 Biotransformation	11
1.4 Elimination	12
1.4.1 Lunger	12
1.4.2 Nyrer	14
1.4.3 Mave-tarmkanal	14
1.4.4 Andre udskillelsesveje	14
1.5 Biologiske halveringstider	14
1.6 Faktorer, som påvirker den metaboliske model	16
2. <u>Toksikologiske mekanismer</u>	17
3. <u>Organeffekter</u>	19
3.1 Hud, slimhinder, konjunktiva	19
3.2 Andedrætsorganer	20
3.3 Lever	20
3.4 Nyrer	21
3.5 Blod og bloddannende organer	21
3.6 Mave-tarmkanal	22
3.7 Hjerte og blodkar	22
3.8 Det centrale nervesystem	22
3.9 Det perifere nervesystem	23
3.10 Reproduktionsorganer	26
3.11 Foster	27
3.12 Øvrige organer	27

4.	<u>Allergi</u>	27
5.	<u>Genotoksiske effekter</u>	28
6.	<u>Cancerogene effekter</u>	28
7.	<u>Eksponeringsindikatorer</u>	28
7.1	Luftindhold	28
7.2	Biologiske indikatorer	28
8.	<u>Sammenhæng mellem eksponering, effekt og respons</u>	29
8.1	Effekt af engangseksponering	29
8.1.1	Forbigående effekt	30
8.1.2	Vedvarende effekt	30
8.2	Effekter af langvarig eksponering	30
9.	<u>Forskningsbehov</u>	36
10.	<u>Diskussion og vurdering</u>	36
11.	<u>Sammenfatning</u>	37
12.	<u>Summary</u>	38
13.	<u>Litteraturfortegnelse</u>	39
Appendix I: <u>Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier i luft.</u>		52
Litteraturfortegnelse til appendix I.		53
Appendix II: Dokumenter publiceret af Nordisk Ekspertgruppe.		55

BAGGRUND

n-Hexan er vidt udbredt i industrien, hvor det anvendes som opløsningsmiddel og som fortynder:

- i gummiindustrien ved fabrikation af dæk og ved imprægnering af stoffer.
- i lime- og klæbemidler f.eks. i skoindustrien ved limning af sål og overlæder og ved fremstilling af klæbebånd og plastre.
- ved ekstraktion af vegetabiliske olier i næringsindustrien, i den farmaceutiske industri ved fremstilling af tabletter, og i parfumeindustrien.
- som rensmiddel bl.a. af tekstiler, møbler og lædervarer.
- i den kemiske industri ved fremstilling af polyethylen og polypropylen.
- som indhold i petroleumether og ekstraktionsbenziner. Almindelig motorbenzin indeholder ca. 1,5% (V/V) n-hexan, men større indhold kan forekomme.
- i laboratorier og i lavtemperaturtermometre.

Det bruges sjældent rent, men ofte sammen med andre alifatiske carbonhydrider, toluen og acetone.

I denne rapport behandles kun n-hexan og ingen af de øvrige hexan-isomere.

Det er imidlertid ikke muligt skarpt at afgrænse den litteratur, der beskriver n-hexans toksicitet fra litteratur, der omhandler toksiske effekter af industribenziner med betegnelsen teknisk hexan (62).

FYSISK-KEMISKE DATA

Kemisk navn:	n-Hexan
CAS-nummer:	111-54-3
Bruttoformel:	C_6H_{14}

Strukturformel:	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
Almene egenskaber:	Farveløs væske; som er letflygtig med en karakteristisk lugt og næsten uopløseligt i vand; blandbart med lipofile organiske opløsningsmidler f.eks. ether og chloroform.
Molekylvægt:	86,17
Kogepunkt (ved 101,3 kPa):	68,95°C
Damptryk (ved 24,8°C):	19,99 kPa
Mættet luft ved 20°C	564000 mg/m ³
Fordampningshastighed: relativt til diethylether	1,4
Øvre eksplosionsgrænse vol % i luft:	7,5
Nedre eksplosionsgrænse vol % i luft:	1,2
Omregningsfaktorer: ved 25°C	1 ppm = 3,52 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,284 ppm.

TOKSIKOLOGI

1. METABOLISK MODEL.

1.1 Optagelse.

1.1.1 Lunger. Under eksponering for ca. 160-1400 mg/m³ n-hexan (samt acetone) i 1 - 4 1/2 time havde arbejdere en næsten konstant koncentration i alveoleluften på 85% af koncentrationen i indånd-

ingsluften. Retentionen var således ca. 15%. Der var en lineær sammenhæng mellem koncentrationen i veneblod i µg/kg (y) og koncentrationen i alveoleluften i µg/l (x) efter 4 1/2 times eksponering: $Y = 0,77 x - 107$ (16).

Hos 6 forsøgspersoner eksponeret i 4 timer for 360 mg/m³ fandt Veulemans et al. (118) retention af tilsvarende størrelsesorden ($R = 0,241$ (24%)). Den alveolære retention R_A blev beregnet ud fra koncentrationen i indåndingsluften (C_I) og alveoleluftkoncentrationen (C_A) ud fra formelen $R_A = 1 - C_A/C_I$. Andre har fundet værdier på 0,252 (25%) ved eksponering for 243 mg/m³ (74).

Ved let arbejde (20,40 og 60W) falder retentionen til 0,227 (23%), 0,182 (18%) og 0,158 (16%) (118). Ved eksponering i 4 timer for 720 mg/m³ måltet et fald i retentionen til 0,221 (22%), men ændringen var ikke statistisk signifikant (118).

Hos rotter eksponeret for 1760, 3500, 10600, 35000 mg/m³ (500, 1000, 3000 og 10000 ppm) i 6 timer opnåedes steady-state koncentrationen i blodet indenfor ca. 30 minutter. Steady-state koncentrationen i blodet var direkte proportional med koncentrationen i indåndingsluften (10).

1.1.2 Mave-tarmkanal. Der er ikke fundet oplysninger om n-hexans optagelse gennem mave-tarmkanalen hos mennesker.

Efter oral applikation af 3 ml/kg lgv. til hunde af en benzín-blanding bestående af hexan, heptan og oktan (30:50:20) blev den maksimale plasmakoncentration ca. 0,23 mmol/l (20 µg/ml) af n-hexan målt 5 minutter efter applikationen (58).

Hos rotter kan n-hexan formentlig også absorberes fra mave-tarmkanalen da det er muligt at fremkalde perifer polyneuropathi efter oral dosering med n-hexan (4000 mg/kg lgv. 5 doseringer pr. uge i 90 dage) (57).

1.1.3 Hud. Der er ikke fundet oplysninger om n-hexans optagelse gennem huden hos mennesker.

Hos marsvin er det eksperimentelt påvist, at n-hexan kan absorberes fra huden. Blodkoncentrationen når et maksimum på 0,01 mmol/l (1 µg/ml) efter 1 times epikutan eksponering for 4 x 1 ml n-hexan under en glasring med et areal på 3,1 cm² (54).

1.2 Fordeling.

n-Hexans fordelingskoefficient blod/luft er ca. 0,8 - 1,0 ved 37°C (16).

Fordelingskoefficienten octanol/vand er større end 4100 for n-hexan. Den er lig med 28 for 2-hexanon og 0,22 for 2,5-hexandion (25).

Opløseligheden af n-hexan i vand er ringe (ca. 230 mg/l ved 20°C).

I inhalationsforsøg med rotter (170 g/m³) indtrådte der ligevægtstilstand i hjerne, milt, nyrer og binyrer efter 4-5 timers eksponering. Ligevægtskoncentrationerne var da henholdsvis 0,39, 0,14, 0,20 og 0,49 g/kg væv svarende til fordelingskoefficienterne væv/blod 2,60, 0,93, 1,33 og 3,27 (21).

Akkumulering i disse væv afhæng af lipidindholdet. Der akkumuleredes 4 mg n-hexan/g lipid (chloroform-ekstraherbart lipid). Blodet kunne binde ca. 25 mg n-hexan/g lipid (21). Der indtrådte ingen ligevægtstilstand med hensyn til akkumulering af n-hexan i rottelever. Mængden vedblev at stige, og samtidig skete der en akkumulering af lipid i leveren (21).

Fordelingen af n-hexan har ved undersøgelser hos forsøgsdyr vist sig at være dosis-afhængig, idet koncentrationen af n-hexan kun var direkte proportional med eksponeringen i blod og levervæv (10).

I tabel I er vist fordelingen af n-hexan i blod og væv hos rotter efter 6 timers eksponering for n-hexan.

Tabel I

N-hexankoncentration i blod og væv hos rotter efter 6 timers eksponering for forskellige mængder n-hexan (10).

væv	Eksponering			
	1260 mg/m ³ (500 ppm)	3520 mg/m ³ (1000 ppm)	10560 mg/m ³ (3000 ppm)	35200 mg/m ³ (10000 ppm)
blod	1,3±0,2*	2,2±0,2	8,4± 0,8	20,9± 0,3
n-ischia-				
dicus	12,0 ± 1,0	48,0 ± 0,5	130,3 ± 17,4	430,5 ± 59,4
nyrer	7,0 ± 1,0	22,0 ± 2,0	41,4 ± 4,2	54,4 ± 1,8
lever	2,6 ± 0,9	6,7 ± 0,3	22,8 ± 2,3	72,4 ± 4,8
hjerne	1,8 ± 0,0	19,7 ± 7,3	36,1 ± 2,8	54,2 ± 1,6
lunger	3,1 ± 0,2	8,8 ± 0,7	27,7 ± 2,9	89,3 ± 11,6
testikler	3,5 ± 0,8	20,0 ± 2,0	27,3 ± 2,4	53,9 ± 6,7

*) konc. er angivet i mg/l eller mg/kg væv.

1.3 Biotransformation

n-Hexan biotransformeres hovedsagelig i leveren ved hjælp af det microsomal monooxygenase system (cytochrom P-450) (60), men andre væv f.eks. lunger og nyrer kan antagelig også omdanne n-hexan (49).

Perbellini et al. (85, 86) viste at n-hexan hos mennesker kan oxideres til 2-hexanol og 2,5-hexandion. De mulige omdannelsesprodukter fremgår af fig. 1, der er udarbejdet på grundlag af humane og dyreeksperimentelle undersøgelser (28, 29, 79, 85, 86).

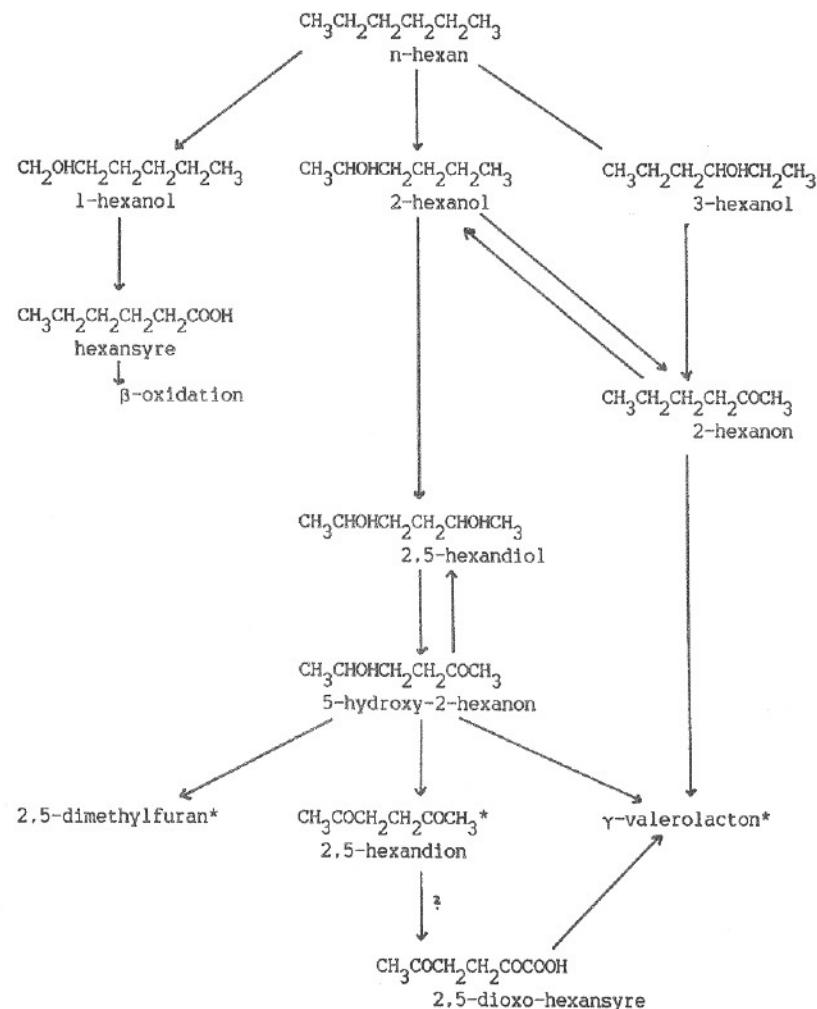
Koncentrationen af metabolitterne 2-hexanon og 2,5-hexandion er bestemt i blod og væv hos rotter, der blev eksponeret for 1760, 3500, 10600, 35000 mg/m³ (500, 1000, 3000 og 10000 ppm) i 6 timer. Resultaterne viste en kompleks relation mellem n-hexaneksponeringen og koncentrationen af metabolitter idet vævskoncentrationen af 2-hexanon ikke var direkte proportional med eksponeringsdosis (10). Resultaterne tyder på, at biotransformation til 2,5-hexandion og 2-hexanon (methyl-n-butylketon) hæmmes ved eksponering for store doser af n-hexan, således at en relativt større del udskilles uændret. (10).

Eksponering af rotter for 90000 mg/m³ (2.5%) n-hexan i 4 dage medførte øgning af levermikrosomproteinmængden, og aktivitetsstigning i cytochrom P-450, NADPH-afhængig cytochrom P-450-reduktase, samt cytochrom b₅ (60).

1.4 Elimination

1.4.1 Lunger. Ti minutter efter eksponeringsophør er n-hexan-koncentrationen i udåndingsluften hos forsøgspersonen 2-5% af ligevægtskoncentrationen under eksponering (95). 50-60% af den retinerede mængde elimineredes via lungerne de første 4 timer efter eksponeringens ophør (78).

Eliminationen via lungerne efter eksponeringsophør kan beskrives ved en 2-compartment model med formlen $C_{alv} = 30,12 \times e^{-0.064t} + 0,82 \times e^{-0.007 \times t}$ (74) svarende til en halveringstid på 11 minutter (hurtig fase) og 99 minutter (langsom fase) målt indtil 6 timer efter eksponeringens ophør. Lunge-clearance kan beregnes til ca. 2,30 l/min efter eksponering for 360 mg/m³ i 4 timer (118). Efter eksponering af rotter for 1760, 3500, 10600, 35000 mg/m³ (500, 1000, 3000 og 10000 ppm) i 6 timer udskiltes 72 timer senere den største procentdel uændret n-hexan via lungerne ved den højeste dosering. Af den totale mængde af n-hexan udskiltes henholdsvis 12, 24, 38 og 62% uændret via lungerne. (18).



* Påvist i human urin

Fig. 1 Metaboliseringsveje for n-hexan.

1.4.2 Nyrer. I urinen målttes efter eksponering for 59,6 mg/m³ n-hexan i gennemsnit 0,06 µmol/l (4,80 µg/l) n-hexan efter 4 timers eksponering (51). Ved eksponering for i gennemsnit 90 mg/m³ n-hexan (blandingseksponering) udskiltes efter en arbejdsdag 64-112 µmol/l (5,5-9,7 mg/l) af n-hexanmetabolitter (84).

Halveringstiden for metabolitten 2,5-hexandion hos rotter, kani-
ner og aber er i urinen bestemt til 7,0, 11,0 og 5,6 timer efter
eksponering for 17600 mg/m³ (5000 ppm) (83). 2,5-Hexandion udgør
procentvis en større del af n-hexan metabolitterne hos mennesker
end hos forsøgsdyr. Hos rotter udgør 2-hexanol hovedme-
tabolitten derefter følger 3-hexanol og 2,5-hexandion (84).

I løbet af de første 12 timer efter eksponeringsophør udskilles
50-80% af metabolitterne via urinen (10). En del af metabolitter-
ne udskilles som glucuronider eller sulfater (10, 25).

1.4.3 Mave-tarmkanal. Der er ikke fundet oplysninger om udskillelse af
n-hexan eller dets omdannelsesprodukter via mave-tarmkanalen.

1.4.4 Andre udskillellesveje. Der er ikke fundet oplysninger om udskil-
lelse af n-hexan eller dets omdannelsesprodukter via andre ud-
skillellesveje.

1.5 Biologiske halveringstider

Hos 10 forsøgspersoner eksponeret for 306-429 mg/m³ (87-122 ppm)
n-hexan i 4 timer kunne den respiratoriske elimination be-
skrives med 2-compartment-kinetik de første 4 timer efter eksp-
oneringsophør. Halveringstiderne var henholdsvis 13 minutter og 2
1/2 time (78).

Hos rotter, som fik intraperitoneal indgift af 2-hexanon, var
blodkoncentrationen heraf maksimal efter 30 minutter. Herefter
fulgte eliminationen 2-compartment-kinetik med halveringstider på
henholdsvis 10 minutter og 7 timer (2).

Hos rotter, som blev eksponeret for 3500 mg/m³ (1000 ppm) n-he-
xan 6 timer om dagen i 5 dage undersøgttes eliminationen af n-he-
xan, 2-hexanon og 2,5-hexandion fra blod, lever, nyrer, hjerne og
nervus ischiadicus efter eksponeringsophør. Hexan og 2-hexanon
var ikke detekterbar i nogen af vævene efter 4-8 timer. I blod,
lever, nyrer og hjerne målttes mindre end 0,05 µg 2,5-hexan-
dion/g væv efter 24 timer, hvorimod der målttes ca. 0,6 µg/g og
ca. 0,5 µg/g i nervus ischiadicus efter henholdsvis 12 og 24
timer (19). En oversigt over biologiske halveringstider i blod og
væv er anført i tabel II og III.

Brugnone et al. (15) har på grundlag af målinger af koncentra-
tionen i urin, blod og alveoleluften opstillet en toksikokinetisk
model til beregning af halveringstider i blod og væv. Efter mo-
dellen skulle β-slope i humant lever-, nyre- og hjernevæv have
en halveringstid på 3,2 minutter, mens halveringstiden i muskula-
tur angives til 90 min og t 1/2 i fedt beregnes til 57 timer.

Tabel II. Biologiske halveringstider for n-hexan og metabolitter i blod.

	art	dosering	længde	α-slope	β-slope	ref.
				(t 1/2)	(t 1/2)	
n-hexan	menneske	306-429mg/m ³ (87-122 ppm)	4 t	13 min.	2 1/2 t	(78)
n-hexan	menneske	360 mg/m ³ (102 ppm)	4 t		1 1/2 t	(118)
n-hexan	marsvin	660 mg/kg (i.p.)	-	36 min.	4 t	(24)
2-hexanon	rotte	480 mg/kg (i.p.)	-	10 min	7 t	(2)
2,5-hexan- dion	rotte	4 ml/350 g (p.o.)	-		3 t	(53)
2,5-hexan- dion	kaniner	50 mg/kg (i.v.)	-		3/4 t	(64)

Tabel III. Biologiske halveringstider for n-hexan og metabolitter i væv.

art	væv	β-slope	ref.
n-hexan	rotter nyrer	6 t	(10)
n-hexan og 2-hexanon	rotter lever, lunge, testikler	1-2 t	(10)
2-hexanon	rotter nyrer	5-6 t	(10).

1.6 Faktorer, som påvirker den metaboliske model.

Der foreligger en række undersøgelser over kemiske stoffer der ændrer neurotoksiciteten af n-hexan. Stoffer, der kan inducere dannelsen af neurotoksiske metabolitter af n-hexan, må forventes at potentiere den neurotoksiske effekt af n-hexan. Den neurotoksiske effekt af n-hexan og 2-hexanon potentières af 2-butanon (113). Hos rotter eksponeret for n-hexan 1760 mg/m^3 (500 ppm) 24 timer pr. dag, 7 dage om ugen kan der klinisk påvises bagbens-paralyse efter 9 ugers eksponering, mens paralyserne indtraf efter 4 ugers eksponering for 1760 mg/m^3 n-hexan (500 ppm) + 590 mg/m^3 (200 ppm) 2-butanon (6). Andre alifatiske monoketoner må ligeledes forventes at kunne potentiere neurotoksiciteten. Hos rotter potentières 2-pentanone, 2-heptanon og 2-octanon neurotoksiciteten af 2-hexanon (71, 72). Acetone potentières neurotoksiciteten af 2,5-hexandion hos rotter (63). Et forhold der a priori må forventes at gøre diabetikere til en speciel risikogruppe (108).

Toluen reducerer neurotoksicitet af n-hexan hos rotter, antagelig ved at reducere dannelsen af toksiske metabolitter (112). Mekanismen for interaktionen er dog ikke klarlagt i detaljer (52).

n-Hexan, acetone og oxidationsprodukterne 2,5-hexandion og 2-hexanon øgede i nævnte orden chloroforms hepato- og nefrotoksiske effekt hos rotter (45).

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER.

Det er nu en almindeligt accepteret opfattelse, at n-hexans specifikke neurotoksiske effekt på nervesystemet skyldes biotransformationen til neurotoksiske forbindelser. Toksiciteten af n-hexan per se er lav. Alifatiske carbonhydrider virker narkotisk på mennesker og dyr. Den akutte virkning skyldes antagelig en effekt på iontransporten som følge af, at de fedtopløselige forbindelser inkorporeres i nervecellemembranerne (42, 43).

Den neurotoksiske effekt, der ses efter eksponering for n-hexan kan eksperimentelt fremkaldes af en række γ -diketoner. Den molekylære konfiguration er afgørende for effekten, idet kun diketoner med 1,4-konstellation besidder den specifikke neurotoksiske effekt (79, 80). Se tabel IV.

Langtidseffekterne efter hexaneksponering skyldes formentlig oxidation af n-hexan til 2,5-hexandion og 2-hexanon. 2,5-hexandion, 2-hexanon og 2-hexanol har alle efter arbejdsmiljøeksponering eller i dyreforsøg vist sig at kunne fremkalde de samme funktionelle og morfologiske forandringer som n-hexan (87, 106).

Der findes flere teorier om γ -diketonernes specifikke molekylære toksicitet. Graham et al. (41) har fremsat teorien om, at ophobningen af 10 nm diameter store neurofilamenter ved de Ranvierske indsnævninger i axonet skyldes en krydsbinding af protein, så den axonale transport nedsættes. Teorien underbygges ved det forhold at 3,4-dimethylsubstitueret 2,5-hexandion, der accelererer pyrroldannelse og krydsbindingen virker stærkere neurotoksisk end 2,5-hexandion (9, 26, 27).

En anden teori forklarer ændringen ved en påvirkning af energileverancen til den axonale transport. Den hurtige axonale transport er energikrævende, og behøver glutaraldehyd-3-phosphatdehydrogenase. In-vitro forsøg med store doser har vist, at n-hexan's metaboliseringsprodukt og 2-hexanon hæmmer aktiviteten af krySTALLINSK og endogent glutaraldehyd-3-phosphatdehydrogenase i

Tabel IV. Struktur-aktivitets relationer for diketoner undersøgt for central-perifer, distal axonopati.

Diketon	Struktur	Konstellation	
2,4-pentandion	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$	β	- (neuro-* toksisk)
2,3-hexandion	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	α	-
2,4-hexandion	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CH}_3$	β	-
2,5-hexandion	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$	γ	+
2,5-heptandion	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CH}_3$	γ	+
2,6-heptandion	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$	δ	-
3,5-heptandion	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CH}_3$	β	-
3,6-octandion	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CH}_3$	γ	+
3,3-dimethyl-2,5-hexandion	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{C}\text{CCH}_2\text{CCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	γ	+
3,4-dimethyl-2,5-hexandion	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CCHCHCCH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CH}_3 \end{array}$	γ	+

* Forandringer i CNS.

både CNS og PNS (96, 97). En tredje teori forklarer ændringerne via effekt på syntesen af kolesterol i nervevævet, idet denne syntese hæmmes af 2,5-hexandion (38).

3. ORGANEFFEKTER

3.1 Hud, slimhinder, konjunktiva.

Den hyppigste kontakt med n-hexan sker ved indånding af dampe. Hudkontakt og øjenkontakt kan forekomme ved spild eller stænk.

I toksikologiske opslagsværker angives, at hexan er irriterende for humane slimhinder i respirationsveje og i øjne (13). Der registreres ingen irritation ved 3-5 min eksponering for $1760\text{mg}/\text{m}^3$ (500 ppm) (77). Ved udsættelse for blandinger af industribenzin kan øjenirritation påvises hos mennesker ved eksponering i 1 time for 140 - 150 ppm (31). Renseriarbejdere, der anvendte industribenzin bestående af alkaner med 5-9 carbonatomer konstaterede, at benzinen virkede stærkere irriterende end n-hexan (111). Yamamura (120) fandt, at 59% af de 93 sko- og læderarbejdere, han undersøgte, havde områder distalt på benene, hvor huden var ru, kold og rødligt misfarvet.

På kaniner virker n-hexan let irriterende (efter Draize) ved primær hudkontakt. Efter længerevarende gentagen hudkontakt på kaniner udvikles erythem og ardannelse (46).

På kaniner resulterer drypning af 0,1 ml n-hexan i konjunktivalsækken, at der kan scores 1 efter Draize, hvilket tolkes som minimal irriterende (46).

På marsvin observerer man pyknotiske kerner i alle lag af epidermis efter drypning med 1 ml. Efter vedvarende eksponering progredierer degenerationen. Epidermis separeres fra corium mellem basalmembranen og det basale lag celler. Efter 4 timer infiltreres det øverste lag af dermis med celler (59).

3.2 Åndedrætsorganer.

Der findes ingen undersøgelser, der belyser effekten af n-hexan på åndedrætsorganer hos mennesker.

Lungarella et al. (68) påviste hos kaniner eksponeret for 10600 mg/m³ (3000 ppm) 8 timer pr. dag i 8 dage, mindre blødninger i lungevævet og centroacinær emfysem. I det bronchiale epithel fandtes inflammatoriske forandringer, der tyder på at de anvendte doser er så store, at de giver akutte irritationssymptomer. Forlængedes eksponeringen til 24 uger kunne påvises centroacinær emfysem og fokale fibrotiske partier i lungevævet (67).

Hos rotter eksponeret for 1760, 2460, 35000 mg/m³ (500, 700 og 10000 ppm) i 4-24 timer kunne der ikke lysmikroskopisk påvises ændringer i lungerne. Elektronmikroskopiske forandringer kunne påvises efter 24-48 timers eksponering. Forandringerne i pneumocyterne bestod i reduceret antal af microvilli, indlejring af lysosomlignende legemer samt mindre ændringer i antallet af vacuoler i mitochondrierne (102).

Dosisafhængige ændringer i aktiviteten af en række enzymer i lungevævet kan påvises ved eksponering af rotter for 1680, 4040, 5900 mg/m³ (476, 1149 og 1676 ppm) 6 timer/dag 15 dage pr. uge i 4 uger (98). Enzymaktivitetsændringer er også påvist hos kaniner eksponeret for 10600 mg/m³ (3000 ppm) 8 timer pr. dag i 8 dage (11).

3.3 Lever.

Arbejdere og sniffere, som har indåndet hexandampe samt toluen, andre alkaner og andre opløsningsmidler, har i visse opgørelser en signifikant lavere værdi af serum-cholinesterase end kontrolgrupperne (82). Forfatterne mener, at det skyldes en primær toksisk virkning på leveren. Muligvis skyldes effekten dog urenheder eller andre stoffer, da anticholinesteraseaktivitet er påvist i handelsvarer af n-hexan (119).

Hos rotter, der fik 1.0 ml n-hexan pr. kg lgv. daglig i 2-7 dage kunne påvises et fald i aktiviteten af serumcholinesterase på 20-25% (39).

Rotter, som udsattes for dampe af n-hexan i koncentrationen 170000 mg/m³ (48280 ppm) i 2-10 timer med henblik på måling af fordelingen i blod, lever, hjerte, lunger, nyrer, milt og binyrer, opnåede ingen mætningskoncentration i leveren efter 10 timer. I stedet akkumuleredes fedt (triglycerider) lineært. Derved ændres leverens affinitet for n-hexan, idet mætning ikke kan finde sted, så længe fedtindholdet øges (21).

3.4 Nyrer.

Nyreskader efter eksponering for n-hexan er ikke beskrevet. Ehrenreich et al. (32) beskriver imidlertid, at visse carbonhydrider kan have betydning ved dannelse af Goodpasturés syndrom med glomerulonefritis omend spørgsmålet ikke er afklaret ved epidemiologiske undersøgelser (75, 66).

Hos arbejdere eksponeret for alifatiske og cykliske alkaner med kædelængde C₅-C₇ påviste Mutti et al. (75) mindre ændringer i proteinudskillelsen i urinen. Der kunne ligeledes påvises mindre ændringer i enzymaktiviteten af visse enzymer i urinen. Ændringerne tyder på lettere tubulære beskadigelser.

3.5 Blod og bloddannende organer.

I flere opgørelser er det vist, at der hos mennesker udsat for hexandampe, findes milde former for hypokrom anæmi, som normaliseredes under hospitalisering efter eksponeringens ophør (94, 109, 120).

Kaniner som fik subkutane injektioner (4 ml/kg) daglig i 6 dage, havde et fald i antallet af leukocytter fra 2800 pr. mm³ til 600 pr. mm³ efter 1. dag, hvorefter der påvist en svag stigning de næste 4 dage. Mikroskopi af knoglemarven efter 6 dage viste normale forhold (12).

Rotter eksponeret for 3060 mg/m^3 (850 ppm) n-hexan i 143 dage, havde mikroskopisk lette forandringer i det reticuloendotheliale system i milten i form af hæmosiderin-pigmentation og forekomst af kæmpeceller (61).

3.6 Mave-tarmkanal.

Oral indtagelse af n-hexan forekommer meget sjældent og skyldes formentlig uheld eller suicidalønsker. Der er ikke beskrevet specifikke morfologiske ændringer i mave-tarmkanalen hverken på mennesker eller dyr.

3.7 Hjerte og blodkar.

Oplysninger om n-hexans eventuelle effekter på hjerte og blodkar hos mennesker er ikke fundet beskrevet.

Ved in vitro forsøg med kaninhjerner er der påvist reduktion af hjertets kontraktionsevne ved 1 times perfusion med en høj koncentration (9,6 mg/l) af vandig opløsning indeholdende n-hexan (91).

3.8 Det centrale nervesystem.

Lugtgrænsen angives til ca. 450 mg/m^3 (130 ppm) (7).

Ved korttidseksponering for høje doser virker n-hexan narkotisk på mennesker. Hovedpine og kvalme er fremkaldt af 5400 mg/m^3 (1500 ppm), hvorimod 18000 mg/m^3 (5000 ppm) i minutter giver ørthed, forvirrethed og svimmelhed (73).

De almindeligste CNS-symptomer, efter indånding af n-hexan, er hovedpine, kvalme og anorexi.

Altenkirch et al. (4) fandt ved undersøgelse af 4 unge som snifede lim indeholdende n-hexan og toluen, nystagmus.

Morfologiske ændringer, som dem man har fundet i det perifere nervesystem, er også fundet i centralnervesystemet (CNS). Raitta et al. (90) fandt tegn på maculopati hos arbejdere udsat for n-hexan 5-21 år med koncentrationer på op til 10500 mg/m^3 (3000 ppm). De histopatologiske ændringer er fundet både i medulla spinalis, medulla oblongata, cerebellum og cerebrum (5, 100).

Schaumburg & Spencer (100) mener, at dysfunktionen af de perifere nerver maskerer tegn på affektion af CNS. Da fuldstændig opheling af læsioner i CNS er sjældne, kan dette forklare de symptomer og fund, man op til 2 år efter observerer i form af ændringer af reflekserne og spasticitet i underekstremiteterne (108).

Forsøg med rotter tyder ligeledes på at CNS er påvirket, specielt undersøgelser over "evoked potentials" indikerer at "central auditory-conduction time" er påvirket (93). Somatosensorisk "evoked potentials" og visuel "evoked potentials" ændredes efter oral dosering af 2,5-hexandion til rotter 300 mg/kg fem dage om ugen i 3 uger (47).

3.9 Det perifere nervesystem.

Effekten på det perifere nervesystem er n-hexans mest specifikke toksiske egenskab. Sygdomsbilledet, som kaldes hexacarbon neuropathi, er en blandet sensorimotorisk evt. overvejende motorisk perifer polyneuropathi.

Polyneuropathi som følge af eksponering for n-hexan er beskrevet hos mennesker efter arbejdsmiljøeksponering, og efter inhalation af hexandampe for at opnå eufori, d.v.s. "sniffing". Hos forsøgsdyr kan eksponering for n-hexan forårsage perifer polyneuropathi. De længste og tykkeste nervefibre er de mest følsomme for n-hexan påvirkning.

De neuropatologiske fund kan karakteriseres som central-perifer distal axonopati. Tilstanden betegnes således, fordi de distale dele af axonen først undergår en degeneration ("dying-back" axonopati). Både hos mennesker og dyr kan påvises lysmikroskopiske forandringer i nervebiopsier fra perifere nerver af gigantopsvulmninger med fortykning af myelinskederne samt paranodal retrahering af disse (40, 56, 100, 107). De opsvulmede axoner viste sig i elektronmikroskopet at bestå af et øget antal tæt pakkede neurofilamenter med få glycogengranula imellem. Desuden var de myeliniserede fibre spredte med elektrontætte legemer samt mange mitochondrier (4, 6, 44, 56, 107).

De intramuskulære nerver og motoriske endeplader hos mennesker er elektronmikroskopisk specielt undersøgt af Herskowitz (44). Nerverne viste et øget indhold af neurofilamenter, sammenklumpning og degeneration af mitochondrierne, der indeholdt elektrontætte legemer. Derudover kan påvises løgformige opsvulmninger og unormale membranstrukturer.

Hos sniffere viste histogrammer over myeliniserede nervefibre i nervus suralis en markant nedgang i antallet af tykke fibre (104, 115). Lignende ændringer i fordelingen af fibre kan påvises hos rotter med n-hexan induceret polyneuropathi (108).

Elektromyografiske undersøgelser af de perifere nerver viste både hos mennesker og dyr en nedsat nerveledningshastighed i de motoriske og sensoriske nerver (MCV, MCV og SCV), samt forlænget distal latenstid (17, 23, 40, 88). Samme ændringer beskrives ved 2,5-hexandion induceret polyneuropathi hos rotter (76).

De morfologiske ændringer i det perifere nervesystem medførte funktionsforstyrrelser i form af motoriske og sensoriske symptomer.

Hos arbejdere udvikledes allerede efter 2-6 mdr. initiale symptomer i form af føleforstyrrelser og kuldefølelser i underekstremiteterne, desuden varierende muskelsvækkelse med tunghed, let

trætbarhed, evt. smerter og spasmer i benene. Symptomerne var placeret distalt og symmetrisk. Det er ikke muligt nøjere at angive eksponeringen (1, 17, 23).

Ved den kliniske undersøgelse fandt man fra let til svær muskelatrofi, hypotoni og nedsat kraft i benene og i svære tilfælde også i armene, hvilket medførte gangbesvær og skrivebesvær. Endvidere observerede man manglende senereflekser i armene og benene, mest udtalt ved achilles- og patellarreflekserne, samt bilateralt foddrop og evt. hånddrop (1, 17, 23).

Tilstanden var progredierende og i svære tilfælde udvikledes paralyse af benene og evt. armene (94).

Føleforstyrrelserne var især lokaliseret til handske- og sokområdet, men var ligeledes progredierende. De bestod i let til svær nedsat vibrations-, temperatur-, smerte-, positions-, tryk- og berøringssans (1, 23).

Hos sniffere, som indåndede dampe især fra lim med højt indhold af n-hexan foruden andre organiske opløsningsmidler, var det karakteristisk, at funktionsforstyrrelserne begyndte 2-3 mdr. efter at snifferne havde skiftet til et produkt med højt n-hexanindhold (36). Symptomer var som beskrevet ovenfor, dog overvejende motoriske og medinddragende de proximale muskelgrupper i benene og armene. Desuden var der flere i denne gruppe, der udviklede lammelser i alle 4 ekstremiteter.

Det var almindeligt, at de funktionsforstyrrelser, man fandt, progredierede 2-3 måneder efter ophør af eksponeringen (94). Ophelingstiden varierede, men var generelt meget lang. Et år efter eksponeringens ophør var tilstanden klinisk og elektrofysiologisk normaliseret. Imidlertid klagede enkelte stadig efter 2 1/2 år over smerter, træthed og muskelsvækkelse. Klinisk fandt man muskelatrofi og refleksforstyrrelser, og elektrofysiologisk var MCV stadig nedsat (1, 94, 120).

Ved eksponering for n-hexan ved så lave doseringer, at der ikke klinisk kan påvises effekt på nervesystemet, er det muligt ved undersøgelser af grupper af eksponerede at påvise nedsat funktion af det perifere nervesystem (99). De neurofysiologiske ændringer kan ligeledes påvises på et tidligt tidspunkt hos rotter doseret med n-hexan eller 2,5-hexandion (8).

De produkter, som både arbejdere og sniffere blev udsat for, havde et indhold af n-hexan på mellem 50 og 99%, men derudover fandt man især toluen, andre alifatiske hydrocarboner og i enkelte produkter også ketoner, acetater og chlorerede hydrocarboner. Der er beskrevet tilfælde af perifer polyneuropathi ved anvendelse af industribenzin med indhold af ned til 5% n-hexan (62).

I forsøg med rotter har man vist en synergistisk effekt mellem 2-butanon (MEK) andre ketoner og n-hexan, uden at MEK og andre ketoner i sig selv fremkaldte de samme funktionelle og morfologiske ændringer i det perifere nervesystem (5, 6, 108).

Reproduktionsorganer

I en undersøgelse af rotter doseret intragastrisk med n-hexan eller teknisk carbonhydridblandinger indeholdende ca. 40% n-hexan (4000 mg/kg) 1 gang om dagen, 5 dage om ugen i 90 dage, viste den histologiske undersøgelse af testisvævet varierende stadier af atrofi af det germinale epithelium. Atrofiens betydning for fertiliteten blev ikke undersøgt (57). Indgivet med drikkevandet som en 1% opløsning af 2,5-hexandion til rotter udvikles efter 6 uger azoospermi. Efter 3 ugers dosering kunne påvises fald i sertollicellernes enzymaktivitet for enzymerne β -glucuronidase og γ -glutamyltranspeptidase (22). Hos rotter doseret med 0,5% 2,5-hexandion i drikkevandet i 7 uger kunne påvises testisatrofi med dannelse af kæmpeceller. Ved samtidig dosering med 0,5% acetone i drikkevandet potenseredes denne effekt (55).

3.11 Foster.

Rotter blev udsat for 3500 mg/m^3 (1000 ppm) 99% n-hexan i 6 timer om dagen på forskellige dage og i forskellige perioder af drægtighedsperioden. Den eneste forskel mellem unger af eksponerede rotter og unger af ueksponerede rotter var, at de eksponerede unger havde signifikant lavere vægt 1 uge efter fødslen og at denne forskel holdt sig i 4-6 uger postnatalet. Vægten normaliseredes efter 7 uger. Der var ingen forskel i resorption af fostre, fødselsvægt eller antal abnormiteter (20).

3.12 Øvrige organer

En undersøgelse af 15 arbejdere eksponeret for hexandampe i mere end 5 år blev udført med henblik på at måle effekten på synet. Eksponeringen var på $180 - 4200 \text{ mg/m}^3$ (50-1200 ppm), men lejlighedsvis op til 10800 mg/m^3 (3000 ppm). Synsstyrken og synsfeltet var normalt hos alle de undersøgte, bortset fra enkelte tilfælde som ikke kunne relateres til arbejdet. Hos 12 fandt man unormalt farvesyn, hvoraf dog en var congenit farveblindhed. Hos 11 fandt man let pigmentdystrofi, gule pletter eller manglende fovea refleks. Ved fluorescein angiografi så man udvidede perifoveale kapillærer (90).

I en undersøgelse af 93 sandalarbejdere eksponeret for 1800 mg/m^3 n-hexan havde 8 objektive forandringer, 7 indsnævret synsfelt, 2 opticus atrofi og 1 neuritis. Forfatterne understreger, at forandringerne var milde (120).

2,5-Hexandion, som er et af hexans biotransformationsprodukter medførte axonal degeneration i corpus mammillare og corpus geniculatus superior på katte. Man fandt ingen synstab, abnorme pupilreflekser eller nystagmus (100, 101).

4. ALLERGI.

Der foreligger ingen undersøgelser omhandlende n-hexans allergiske egenskaber på hud eller åndedrætsorganer.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER.

n-Hexans evne til at øge en allerede induceret mutagenicitet blev undersøgt i en cellekultur af hamsterceller. Resultaterne viste at n-hexan ikke var mutagent (65).

I test for DNA beskadigelser hos E. coli viste n-hexan ingen aktivitet (70).

6. CANCEROGENE EFFEKTER.

Der er ikke fundet oplysninger om cancerogen effekt af n-hexan.

7. EKSPONERINGSINDIKATORER.

7.1 Luftindholdet

n-Hexan-indholdet i luften på arbejdspladserne eller i eksponeringskammeret kan måles ved indsamling af luftprøver med et kendt volumen, og derefter analyse i laboratorium. Ved opsamling fra 4 liter luft har metoden et anvendelsesområde på ca. 180-5400 mg/m³ med variationskoefficient på 0,062.

7.2 Biologiske indikatorer

Indholdet og koncentrationen af n-hexan i blodet og væv kan bestemmes direkte ved gaschromatografiske analyser ved head-space-metodik samt ved massespektrometri (16, 20, 117).

Det har imidlertid vist sig, at man kan få et godt indtryk af den arbejdsmiljømessige eksponering ved at måle koncentrationerne af n-hexan i alveoleluften. Dette skyldes at ratio mellem alveolærkoncentrationen og luftkoncentrationen af n-hexan er konstant, og uafhængig af den alveolære ventilation og n-hexan-koncentrationen i luften (16).

Koncentrationen i urinen blev bestemt hos en gruppe arbejdere (30 individer) udsat for i gennemsnit 159,6 mg/m³ n-hexan i 4 timer. Analysen på urinen blev foretaget efter head-space metoden. En signifikant korrelation (r = 0,84) kunne påvises mellem eksponeringen og urinens indhold af n-hexan. Detektionsgrænsen angives til 0,5 µl/l (51).

Metabolitter af n-hexan specielt 2,5-hexandion kan påvises i urinen hos arbejdere eksponeret for n-hexan og blandingseksponerede og kan anvendes som biologisk indikator for eksponering. Hos mennesker udgør metabolitten 2,5-hexandion ca. 36% af de ialt med urinen udskilte metabolitter For n-hexans metabolitter angives detektionsgrænsen således: 2,5-dimethylfuran (0,07 mg/l), 2-hexanon (0,05 mg/l) 2-hexanol (0,05 mg/l), 2,5-hexandion (0,08 mg/l) og γ-valerolacton (0,1 mg/l). Variationskoefficienten opgives mellem 3 og 5% (3). (84, 86).

Mutti et al. (74) undersøgte relationen mellem n-hexan eksponering og udskillelse af 2,5-hexandion i urin. 2,5-Hexandion koncentration målt ved eksponeringens ophør gav det bedste estimat af eksponeringen for n-hexan. Omkring 3 mg af 2,5-hexandion per g kreatinin blev vurderet til at svare til en eksponering for ca. 50 ppm af n-hexan. Hos 22 arbejdere udsat for n-hexaneksponering på 0,7-170 mg/m³ (0,2 - 47,4 ppm) kunne påvises en lineær korrelation mellem eksponeringen for n-hexan og indholdet af 2,5-hexandion i urinen målt ved arbejdstidens ophør (52).

8. SAMMENHÆNG MELLEEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS.

8.1 Effekter af engangseksponering

Der foreligger kun få undersøgelser over n-hexans toksiske effekt efter engangseksponering.

8.1.1 Forbigående effekt

n-Hexan er narkotisk. Mennesker kortvarigt udsat for 7200 mg/m^3 (2000 ppm) fik ingen symptomer, hvorimod 18000 mg/m^3 (5000 ppm) medførte forvirrethed og svimmelhed (33, 37). 5400 mg/m^3 (1500 ppm) gav let kvalme, hovedpine, øjen- og halsirritation (Se tabel V).

På mus medførte inhalation af 29000 mg/m^3 (8000 ppm) i 5 min. ingen symptomer, medens 57600 mg/m^3 (16000 ppm) gav let anæstesi, 115000 mg/m^3 (32000 ppm) dyb anæstesi og 230000 mg/m^3 (64000 ppm) respirationsstop (14).

Ved eksponering af mus for mellem 126000 mg/m^3 (35000 ppm) og 187200 mg/m^3 (52000 ppm) i 10 - 120 min., lagde musene sig på siden efter 9 - 90 min., var reflexløse efter 20 - 30 min. (35). Der findes ingen oplysninger om vedvarende effekter. Hos kaniner ses efter eksponering for 10560 mg/m^3 (3000 ppm) 8 timer pr. dag i 8 dage forandringer i lungerne tydende på irritation (68).

8.1.2 Vedvarende effekt

LC_{50} angives hos rotter eksponeret i 4 timer for n-hexan til 259000 mg/m^3 (46).

8.2 Effekter af langvarig eksponering

Effekter af langvarig eksponering for n-hexan er registreret for menneskers vedkommende hos arbejdere, der har arbejdet med ren n-hexan eller produkter, der har haft et indhold af n-hexan, foruden andre alifatiske hydrocarboner og andre organiske opløsningsmidler, især toluen og acetone. Effekterne er også registreret hos unge mennesker, som for at opnå en euforisk tilstand, har indåndet produkter, særlig dampe af lim, med et højt indhold af n-hexan.

Tabel V. Oversigt over rapporterede forbigående effekter efter engangseksponering for n-hexan.

Eksponering mg/m^3 (ppm)		Eksponeringstid	Effekter	Referencer
18000	5000	10 min.	dødsighed, svimmelhed	(33)
5200	1500		kvalme, hovedpine, irritation af øjne og slimhinder	(30)
1800	500	3-5 min.	ingen irritation	(77)

På arbejdspladserne har koncentrationerne i luften ligget mellem 1080 og 2340 mg/m³ (300 - 650 ppm) med lejlighedsvis eksponering for op til 9000 mg/m³ (2500 ppm). I hovedparten af undersøgelserne har koncentrationen været 1440 mg/m³ (400 ppm) og 1800 mg/m³ (500 ppm) i 2-6 måneder.

Det laveste dosisområde hvor man har fundet funktionsforstyrrelser er 90-700 mg/m³ (26-200 ppm) (3, 34, 99, 109). Se tabel VI og VII.

De funktionsforstyrrelser, man registrerede, var især lokaliseret til ekstremiteterne, og bestod i progredierende og symmetriske, distalt placerede føleforstyrrelser og muskelsvækkelser. Føleforstyrrelserne registreredes som det første tegn på ændringer. Man fandt ligeledes morfologiske og elektrofysiologiske ændringer i perifere nerver og muskler.

Muskelsvækkelse og atrofi, de elektrofysiologiske ændringer i nerver og muskler, samt de histopatologiske forandringer er også fundet hos forsøgsdyr (Tabel VIII).

Hos forsøgsdyr har man desuden fundet de samme morfologiske ændringer i centralnervesystemet efter dosering med 2,5-hexandion (101).

Både blandt arbejdere, der har været udsat for n-hexandampe, og blandt sniffere, der indåndede hexandampe kan skaderne på nervesystemet anses for at være delvist reversible, men med en meget lang ophelelingstid i de svære tilfælde. Der kan op til 2-3 år efter hos nogle patienter klinisk eller elektrofysiologisk påvises ændringer (69, 94). Patienter med lettere til moderate sensorisk-motoriske ændringer normaliseres i løbet af ca. 10 mdr. efter eksponeringens ophør (108).

Tabel VI. Oversigt over vedvarende effekter efter gentagne eksponeringer for n-hexan (ofte blandingseksponering).

Eksponering mg/m ³ (ppm)	Eksponeringstid	Effekter	Referencer
1700-8800 (500-2500)	5-6 måneder	Distale, symmetriske sensoriske føleforstyrrelser. Muskelatrofi, polyneuropathi	(50,105,120)
2300-4600 (650-1300)	2-4 måneder	Foot-drop. Nedsat følesans, muskelsvaghed	(44)
105-4060 (30-1200)	ikke fastlagt	Distal symmetrisk muskelsvaghed. Tab af achillesrefleksen. Nedsat nerveledningshastighed	(82)
190-700 (54-200)	13 år	Muskelatrofi. Nedsat nedveledeleingshastighed	(109)
35-180 (toppe på 2000-3000 ppm)	5-21 år	Ændret farvesyn, maculopathi, ændret nerveledningshastighed og evoked potentials	(90,103)
200*) (58)	1-16 år	Ændret nerveledningshastighed	(99)
90*) (26)	14.5 ± 7.2 år	Paræstesier i arme og ben (rapporteret hypigere end hos kontrolgruppe). Ændringer i nerveledningshastighed	(34)

*) Gennemsnitskonc. med betydelige variationer.

Tabel VII Oversigt over sværhedsgraden af polyneuropathi i relation til eksponeringen efter Takeuchi et al. (110).

Grad	Maksimum koncentration mg/m ³ (ppm)	Gennemsnits- koncentration mg/m ³ (ppm)	Tidsrum indtil effekt
Let sensorisk polyneuropathi	670 (190)	420 (120)	3 mdr. - 7 år
Moderat sensorisk- motorisk polyneuro- pathi	2150 (610)	1200 (340)	3 mdr. - 7,5 år
Svær sensorisk-mo- torisk polyneuropathi	4400 (1260)	1700 (490)	3 mdr. - 7 år

Tabel VIII Sammenhæng mellem eksponering og effekt for n-hexan i dyreforsøg (inhalation, rotter).

Eksponering mg/m ³ (ppm)	Eksponeringstid	Effekter	Referencer
84500- 169000	(24000 el. 48000)	18-22 uger* 10 min, 6, 12 og 24 gange/dag/5 dage/uge	Ændret adfærd ved 6 og 12 timers eksponering efter 18 uger (89) (48)
35200	(10000)	15-19 uger 8 timer/dag/5 dage/uge	Vægttab, paralyse axonopathi (5)
10560	(3000)	16 uger 12 timer/dag/7 dage/uge	polyneuropathi, ændret nerveled- ningshastighed (114)
7040	(2000)	20-24 uger 5 timer/dag/5 dage/uge	Ændret nerveled- ningshastighed, forandringer i myelinsker (116)
3520	(1000)	11 uger 24 timer/dag/5 dage/uge	Auditori evoked respons ændret, effekt på nerve- ledningshastighed (92)
3520	(1000)	16 uger 12 timer/dag/7 dage/uge	Ændret nerveled- ningshastighed (112)
1760	(500)	24 uger 12 timer/dag/7 dage/uge	Ændret nerveled- ningshastighed, axonopathi (81)
4350- 2000	(400-600)	23 uger kontinuerlig	Klinisk påviselig neuropathi efter 45 dage. (100)
700	(200)	24 uger 12 timer/dag/7 dage/uge.	Mindre ændringer i nervelednings- hastighed, axonopathi (81)

*) Skemalagte eksponeringsperioder.

9. FORSKNINGSBEHOV.

I forskningen omkring n-hexans neurotoksiske virkninger er der et behov for at undersøge dosis-responskurvens nedre forløb. Specielt området fra 90-360 mg/m³ (25-100 ppm). Der er desuden et behov for at undersøge den synergistiske effekt, der er mellem n-hexan og andre hexacarboner og specielt synergismen mellem n-hexan og ketoner.

Man mangler fortsat viden om de toksikologiske mekanismer, der medfører funktionsforstyrrelser efter eksponering for n-hexan, og hvilken rolle andre carbonhydrider og ketoner har i mekanismen.

Endelig mangler en undersøgelse af, om n-hexan i doser, der er lavere, end de der fremkalder polyneuropathi, kan medføre lettere centralnervøse symptomer. Endvidere savnes yderligere undersøgelser af effekten på reproduktionsorganerne.

10. DISKUSSION OG VURDERING.

Endnu har n-hexan kun vist sig at have specifikke toksiske effekter på nervesystemet. De observerede ændringer i blodbilledet og serum cholinesterase er for uspecifikke og kan være forårsaget af andre stoffer. Det er endnu ikke afklaret hvilken betydning der skal tillægges 2,5-hexandionens effekt på testes m.h.t. evt. reproduktionstoksisk effekt hos mennesker.

Arbejdere, som gennem nogle måneder har været eksponeret for produkter indeholdende n-hexan i dosisområdet 180-1700 mg/m³, og unge mennesker, som for at opnå eufori, har inhaleret dampe fra især lim med indhold af n-hexan, udviklede et karakteristisk sygdomsbillede, som betegnes hexacarbon polyneuropathi. Hos gruppen af undersøgte arbejdere kan der påvises neurofysiologiske ændringer i det perifere nervesystem ved eksponering for koncentrationen i området fra ca. 90-180 mg/m³.

En uafklaret observation er, at ketoner virker synergistisk med n-hexan ved blandingseksponering af mennesker og dyr, uden at ketoner i sig selv er neurotoksiske (5, 63, 71).

Der er ikke påvist mutagen, cancerogen eller teratogen effekt af n-hexaneksponering.

Ved fastsættelsen af grænseværdien, skal man tage hensyn til virkningerne på det perifere nervesystem, men også på visse centralnervøse symptomer, samt på muligheden for andre hydrocarboners og ketoners potenserende virkning på n-hexans neurotoksiske effekt, idet ketoner ofte forekommer sammen med n-hexan i kommercielle produkter.

11. SAMMENFATNING.

n-Hexan: Nordisk Ekspertgruppe for grænseværdidokumentation: Arbete och Hälsa 1986:20.

Kritisk gennemgang af den litteratur, som er fundet relevant for fastsættelsen af en grænseværdi for n-hexan, samt en rekkommendation af de effekter, som bør lægges til grund for en sådan beslutning (polyneuropathi og subkliniske effekter, f.eks. neurofysiologiske funktionsforstyrrelser, motorisk og sensorisk nerveledningshastighed, "evoked potentials").

Referencer: 120.

Nøgleord: eksponering, funktionsforstyrrelser, grænseværdi, motorisk og sensorisk nerveledningshastighed, metabolisme, n-hexan, polyneuropathi.

12. SUMMARY.

n-Hexane: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits, Arbete och Hälsa 1986:20.

A survey and evaluation of the literature on n-hexane useful as a basis for estimating an occupational exposure limit for n-hexane is presented. Exposure to low concentrations of n-hexane (90 - 360 mg/m³) affects the peripheral nervous system functions and may cause changes in the central nervous system. In experimental animals, exposure to high concentrations of n-hexane causes testicular atrophy.

The discussion should be based on the appearance of reaction from the nervous system e.g. polyneuropathy and function disturbances (motor- and sensory nerve conduction velocity, evoked potentials).

No evidence of mutagenic, carcinogenic and teratogenic effects of n-hexane has been shown.

In Danish. 120 references.

Key words: function disturbances, nerve conduction velocity, metabolism, n-hexane, occupational exposure limit, polyneuropathy, review.

13. LITTERATURFORTEGNELSE.

1. Abbritti G, Siracusa A, Cianchetti C, Coli CA, Curradi F, Perticoni GF, De Rosa F. Shoe-makers polyneuropathy in Italy: The aetiological problem. *Br J Ind Med*, 33(1976) 92-99.
2. Abdel-Rahman MS, Hetland LB, Couri D. Toxicity and metabolism of methyl-n-butyl-ketone. *Am Ind Hyg Assoc J*, 37(1976) 95-102.
3. Aiello I, Rosati G, Serra G, Manca M. Subclinical neuropathic disorders and precautionary measures in the shoe-industry. An electrophysiological investigation. *Acta Neurol (Napoli)*, 35 (1980) 285-292.
4. Altenkirch H, Mager JS. Toxische Polyneuropathien durch Schnüffeln von Pattex-Verdünner. *Dtsch Med Wochenschr*, 101(1976) 195-198.
5. Altenkirch H, Stoltenberg G, Wagner HM. Experimental studies on hydrocarbon neuropathies induced by methyl-ethyl-ketone (MEK). *J Neurol*, 219(1978) 159-70.
6. Altenkirch H, Wagner HM, Stoltenberg G, Spencer P. Nervous system responses of rats to subchronic inhalation of n-hexane and n-hexane + methyl-ethyl-ketone mixtures. *J Neurol Sci* 57 (1982) 209-219.
7. Amore JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol*, 3(1983) 272-90.
8. Anderson RJ, Dunham CB. Electrophysiological deficits in peripheral nerve as a discriminator of early hexacarbon neurotoxicity. *J Toxicol Environ Health*, 13(1984) 835-43.
9. Anthony DC, Boekelheide K, Anderson CW, Graham DG. The effect of 3,4-dimethyl substitution on the neurotoxicity of 2,5-hexanedione II. Dimethyl substitution accelerates pyrrole formation and protein crosslinking. *Toxicol Appl Pharmacol*, 71(1983) 372-82.

10. Baker TS, Rickert DE. Dose-dependent uptake, distribution and elimination of inhaled n-hexane in the Fisher-344 rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 61(1981) 414-22.
11. Barni-Comparini I, Lungarella G, Fonzi L. Response of lung enzyme activities in rabbits following short-term exposure to n-hexane: Correlation between morphological and biochemical changes. *Agents and Actions*, 12(1982) 737-42.
12. Braier L. A comparative study of isocyclic hydrocarbons in animals and in man. *Haematologica*, 58(1973) 491-500.
13. Browning E. Toxicity and metabolism of industrial solvents. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York (1965) 159-171.
14. Bruckner JV, Peterson RG. Toxicology of aliphatic and aromatic hydrocarbons. *Natl Inst Drug Abuse Res Monogr Ser*, 15(1977) 124-63.
15. Brugnone F, Perbellini L. *Environmental Health 5. Organic Solvents and the Central Nervous System* "Working group on chronic effects of organic solvents on central nervous system and diagnostic criteria". WHO/Nordic Council, Copenhagen (1985) 56-89.
16. Brugnone F, Perbellini L, Grigolini L, Apostoli P. Solvent exposure in a shoe upper factory I. n-Hexane and acetone concentration in alveolar and environmental air and in blood. *Int Arch Occup Environ Health*, 42(1978) 57-62.
17. Buiatti E, Cecchini S, Ronchi O, Dolara P, Bulgarelli G. Relationship between clinical and electromyographic findings and exposure to solvents, in shoe and leather workers. *Br J Ind Med*, 35(1978) 168-73.
18. Bus JS, Deyo D, Cox M. Dose-dependent disposition of n-hexane in F-344 rats after inhalation exposure. *Fund Appl Toxicol*, 2(1982) 226-29.

19. Bus JS, White EL, Barrow CS. Disposition of n-hexane in rats after single and repeated inhalation exposure (abstract 334). *Toxicol Appl Pharmacol*, 48(1979) A167.
20. Bus JS, White EL, Tyl RW, Barrow CS. Perinatal toxicity and metabolism of n-hexane in fischer-344 rats after inhalation exposure during gestation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 51(1979) 295-302.
21. Böhlen P, Schlunegger UP, Läubli E. Uptake and distribution of hexane in rat tissues. *Toxicol Appl Pharmacol*, 25(1973) 242-49.
22. Chapin RE, Norton RM, Popp JA, Bus JS. The effect of 2,5-hexanedione on reproductive hormones and testicular enzyme activities in the F-344 rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 62(1982) 262-72.
23. Cianchetti C, Abbritti G, Perticoni G, Siracusa A, Curradi F. Toxic polyneuropathy of shoe-industry workers: A study of 122 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 39(1976) 1151-1161.
24. Couri D, Abdel-Rahman MS, Hetland LB. Biotransformation of n-hexane and methyl n-butyl ketone in guinea pigs and mice. *Am Ind Hyg Assoc J* 39 (1978) 295-300.
25. Couri D, Milks M. Toxicity and metabolism of the neurotoxic hexacarbonyls n-hexane, 2-hexanone, and 2,5-hexanedione. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 22(1982) 145-66.
26. DeCaprio AP, Olajos E, Weber P. Covalent binding of a neurotoxic n-hexane metabolite: Conversion of primary amines to substituted pyrrole adducts by 2,5-hexanedione. *Toxicol Appl Pharmacol*, 65(1982) 440-50.
27. DeCaprio AP, O'Neill EA. Alterations in rat axonal cytoskeletal proteins induced by in vitro and in vivo 2,5-hexanedione exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 78(1985) 235-47.

28. DiVincenzo GD, Hamilton ML, Kaplan CJ, Dedinas J. Metabolic fate and disposition of ¹⁴C-labeled methyl-n-butyl ketone in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 41(1977) 547-60.
29. DiVincenzo GD, Kaplan CJ, Dedinas J. Characterization of the metabolites of methyl-n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone, and methyl ethyl ketone in guinea pig serum and their clearance. *Toxicol Appl Pharmacol*, 36(1976) 511-22.
30. Documentation of the threshold limit values for substances in work-room air. 3rd ed. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1971) 126.
31. Drinker P, Yaglou CP, Warren MF. The threshold toxicology of gasoline vapor. *J Ind Hyg Toxicol*, 25(1943) 225-32.
32. Ehrenreich T, Yunis SL, Churg J. Membranous nephropathy following exposure to volatile hydrocarbons. *Environ Res*, 14(1977) 35-45.
33. Fairhall LT. *Industrial Toxicology*, Williams and Wilkens, Baltimore (1957).
34. Fine LJ. Peripheral neuropathies in rubber workers exposed to n-hexane. *Ind Hyg News Rep* (1980) 2.
35. Flury F, Zernik F. (eds). *Schädliche Gase, Dämpfe, Nebel, Rauch - und Staubarten*. Verlag von Julius Springer, Berlin (1931) 257-258.
36. Franchini I, Cavatorta A, D'Errico M, DeSantis M, Romita G, Gatti R, Juarra G, Palla G. Studies on the etiology of the experimental neuropathy from industrial adhesive (glues). *Experientia*, 34(1978) 250-52.
37. Gerade HW. Toxicological studies on hydrocarbons: IX. The aspiration hazard and toxicity of hydrocarbons and hydrocarbon mixtures. *Arch Environ Health*, 6(1963) 329-41.

38. Gillies PJ, Norton RM, Bus JS. Effect of 2,5-hexanedione on lipid biosynthesis in sciatic nerve and brain of the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 54(1980) 210-16.
39. Goel SK, Rao GS, Pandya KP. Toxicity of n-hexane and n-heptane: Some biochemical changes in liver and serum. *Toxicol Lett*, 14(1982) 169-174.
40. Goto I, Matsumura M, Inoue N, Murai Y, Shida K, Santa T, Kuroiwa Y. Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 37(1974) 848-53.
41. Graham DG, Anthony DC, Boekelheide K, Maschmann NA, Richards RG, Wolfram JW, Shaw R. Studies of the molecular pathogenesis of hexane neuropathy. II. Evidence that pyrrole derivatization of lysyl residues leads to protein crosslinking. *Toxicol Appl Pharmacol*, 64(1982) 415-22.
42. Haydon DA, Urban BW. The action of hydrocarbons and carbon tetrachloride on the sodium current of the squid giant axon. *J Physiol*, 338(1983) 435-450.
43. Haydon DA, Hendry BM, Levinson SN, Requena J. Anaesthesia by the n-alkanes. A comparative study of nerve impulse blockage and the properties of black liquid bilayer membranes. *Biochim Biophys Acta*, 470(1977) 17-34.
44. Herskowitz A, Ishii N, Schaumburg HH. n-Hexane neuropathy: A syndrome occurring as a result of industrial exposure. *N Engl J Med*, 285(1971) 82-85.
45. Hewitt WR, Miyajima H, Coté MG, Plaa GL. Acute alteration of chloroform-induced hepato- and nephrotoxicity by n-hexane, methyl-n-butyl-ketone, and 2,5-hexanedione. *Toxicol Appl Pharmacol*, 53(1980) 230-48.

46. Hine CH, Zuidema HH. The toxicological properties of hydrocarbon solvents. *Ind Med*, 39(1970) 215-20.
47. Hirata M. An experimental study on neurotoxicity of 2,5-hexanedione (Japansk med engelsk summary). *Jpn J Ind Health*, 26(1984) 283-88.
48. Howd RA, Bingham LR, Steeger TM, Rebert CS, Pryor GT. Relation between schedules of exposure to hexane and plasma levels of 2,5-hexandione. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 4(1982) 87-91.
49. Ichihara K, Kusunose E, Kusunose M. Microsomal hydroxylation of decane. *Biochim Biophys Acta*, 176(1969) 713-19.
50. Iida M, Yamamura Y, Sobue I. Electromyographic findings and conduction velocity on n-hexane polyneuropathy. *Electromyography*, 9(1969) 247-61.
51. Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, Capodaglio E. n-Hexane urine elimination and weighted exposure concentration. *Int Arch Occup Environ Health*, 55(1984) 33-41.
52. Iwata M, Takeuchi Y, Hisanaga N, Ono Y. A study on biological monitoring of n-hexane exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, 51(1983) 253-60.
53. Iwasaki K, Tsuruta H. Molecular mechanism of hexane neuropathy: Significant differences in pharmacokinetics between 2,3-, 2,4- and 2,5-hexanedione. *Ind Health*, 22(1984) 177-87.
54. Jakobson I, Wahlberg JE, Holmberg B, Johansson G. Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure of anesthetized guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 63(1982) 181-7.
55. Jølnes JE, Ladefoged O. Testis atrophy induced by 2,5-hexanedione plus acetone in rats. To be published.

56. Jones HB, Cavanagh JB. Cytochemical staining characteristics of peripheral nodes of Ranvier in hexacarbon intoxication. *J Neurocytol*, 12(1983) 459-73.
57. Krasavage WJ, O'Donoghue JL, DiVincenzo GD, Terhaar CJ. The relative neurotoxicity of methyl-n-butyl ketone, n-hexane and their metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol*, 52(1980) 433-41.
58. Krienke EG, Wolff D, Dallmeier E. Antidote effect of liquid paraffin in oral solvent intoxication. *Arch Toxicol*, 33(1975) 259-66.
59. Kronevi T, Wahlberg J, Holmberg B. Histopathology of skin, liver and kidney after epicutaneous administration of five industrial solvents to guinea pigs. *Environ Res*, 19(1979) 56-59.
60. Krämer A, Staudinger H, Ullrich V. Effect of n-hexane inhalation on the monooxygenase system in mice liver microsomes. *Chem Biol Interact*, 8(1974) 11-18.
61. Kurita H. Experimental studies on the effects of n-hexane to albino rats (Japansk med engelsk summary). *Jpn J Ind Health*, 9(1967) 672-77.
62. Ladefoged O. Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 35. Industribenzin. *Arbete och Hälsa*, 21(1982).
63. Ladefoged O, Hass U, Simonsen L. Neurophysiological and behavioral effects of 2,5-hexanedione and acetone in rats. Abstract. International Conference on Organic Solvent Toxicity, Stockholm, 15-17 October (1984) 373.
64. Ladefoged O, Perbellini L. Acetone induced changes in toxicokinetics of 2,5-hexanedione in rabbits (to be published).
65. Lankas GR, Baxter CS, Christian RT. Effect of alkane tumor-promoting agents on chemically induced mutagenesis in cultured V79 chinese hamster cells. *J Toxicol Environ Health*, 4(1978) 37-41.

66. Van Der Laan G. Chronic glomerulonephritis and organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health*, 47(1980) 1-8.
67. Lungarella G, Barni-Comparini I, Fronzi L. Pulmonary changes induced in rabbits by long-term exposure to n-hexane. *Arch Toxicol*, 55(1984) 224-228.
68. Lungarella G, Fronzi L, Centini F. Respiratory tract lesions induced in rabbits by short-term exposure to n-hexane. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 29(1980) 129-39.
69. Mager J, Altenkirch H. Toxische Polyneuropathien bei Jugendlichen nach Schnüffeln von Klebstoffverdünner. *Verh Dtsch Ges Inn Med*, 83(1977) 1060-62.
70. McCarroll NE, Piper CE, Keech BH. An E.coli microsuspension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. *Environ Mutagen*, 3(1981) 429-444.
71. Misumi J, Nagano M. Neurophysiological studies on the relation between the structural properties and neurotoxicity of aliphatic hydrocarbon compounds in rats. *Br J Ind Med*, 41(1984) 526-32.
72. Misumi J, Nagano M. Experimental study on the enhancement of the neurotoxicity of methyl-n-butyl-ketone by non-neurotoxic aliphatic monoketones. *Br J Ind Med*, 42(1985) 155-161.
73. Morel C, Cavigneaux A, Protois JC. Hexane. *Cah Not Doc*, No 77(1974) 631-34.
74. Mutti A, Falzoi M, Lucertini S, Arfini G, Zignani M, Lombardi S, Franchini I. n-Hexane metabolism in occupationally exposed workers. *Br J Ind Med*, 41(1984) 533-38.
75. Mutti A, Lucertini S, Falzoi M, Cavatorta A, Franchini I. Organic solvents and chronic glomerulonephritis: A cross-sectional study with negative findings for aliphatic and alicyclic C₅-C₇ hydrocarbons. *J Appl Toxicol*, 1(1981) 224-26.

76. Nachtman JP, Couri D. Biophysical and electrophysiological studies of hexanedione neurotoxicity. *Neurotoxicol*, 2(1981) 541-56.
77. Nelson KW, Ege JF Jr, Ross M, Woodman LE, Silverman L. Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol*, 25(1943) 282-85.
78. Nomiya K, Nomiya H. Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichlorethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch Arbeitsmed*, 32(1974) 85-91.
79. O'Donoghue JL, Ed. Neurotoxicity of industrial and commercial chemicals. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, II.(1985) 62-97.
80. O'Donoghue JL, Krasavage WJ. The structure-activity relationship of aliphatic diketones and their potential neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 48(1979) A55.
81. Ono Y, Takeuchi Y, Hisanaga N, Iwata M, Kitch J, Sugiura Y. Neurotoxicity of petroleum benzine compared with n-hexane. *Int Arch Occup Environ Health*, 50(1982) 219-29.
82. Paulson GW, Waylonis GW. Polyneuropathy due to n-hexane. *Arch Intern Med*, 136(1976) 880-82.
83. Perbellini L, Amantini MC, Brugnone F, Frontali N. Urinary excretion of n-hexane metabolites. A comparative study in rat, rabbit and monkey. *Arch Toxicol*, 50(1982) 203-15.
84. Perbellini L, Brugnone F, Faggionato G. Urinary excretion of the metabolites of n-hexane and its isomers during occupational exposure. *Br J Ind Med*, 38(1981) 20-26.
85. Perbellini L, Brugnone F, Pastorello G, Grigolini L. Urinary excretion of n-hexane metabolites in rats and humans. *Int Arch Occup Environ Health*, 42(1979) 349-54.

86. Perbellini L, Brugnone F, Pavan I. Identification of the metabolites of n-hexane, cyclohexane and their isomers in men's urine. *Toxicol Appl Pharmacol*, 53(1980) 220-29.
87. Perbellini L, De Grandis D, Semenzato F, Rizzuto N, Simonati A. An experimental study on the neurotoxicity of n-hexane metabolites. Hexanol-1 and hexanol-2. *Toxicol Appl Pharmacol*, 46(1978) 421-27.
88. Perticoni G, Cianchetti C. Serial electromyographic and electroneurographic study of the toxic shoe-workers' neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 16(1976) 493-506.
89. Pryor GT, Bingham LR, Dickinson J, Rebert CS, Howd RA. Importance of schedule of exposure to hexane in causing neurotoxicity. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 4(1982) 71-8.
90. Raitta C, Seppäläinen AM, Huuskonen MS. n-Hexane maculopathy in industrial workers. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 209(1978) 99-110.
91. Raje RR. In vitro toxicity of n-hexane and 2,5-hexanedione using isolated perfused rabbit heart. *J Toxicol Environ Health*, 11(1983) 879-84.
92. Rebert CS, Houghton PW, Howd RA, Pryor GT. Effect of hexane on the brainstem auditory response and caudal nerve action potential. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 4(1982) 79-85.
93. Rebert CS, Sorenson SS. Concentration-related effects of hexane on evoked responses from brain and peripheral nerve of the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 5(1983) 69-76.
94. Rizzuto N, Terzian H, Galiazzo-Rizzuto S. Toxic polyneuropathies in Italy due to leather cement poisoning in shoe industries. *J Neurol Sci*, 31(1977) 343-54.

95. Römmelt H, Dirnagl K. Pulmonale Resorption von sechs Kohlenwasserstoffen in Abhängigkeit von der Konzentration in der Atemluft. *Münch Med Wochenschr*, 119(1977) 367-68.
96. Sabri MI. Further observations on in vitro and in vivo effects of 2,5-hexanedione on glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Arch Toxicol*, 55(1984) 191-94.
97. Sabri MI, Moore CL, Spencer PS. Studies on the biochemical basis of distal axonopathies. I. Inhibition of glycolysis by neurotoxic hexa-carbon compounds. *J Neurochem*, 32(1979) 683-89.
98. Sahu SC, Lowther DK, Jones SL. Biochemical response of rat lungs to inhaled n-hexane. *Toxicol Lett*, 12(1982) 13-17.
99. Sanagi S, Seki Y, Sugimoto K, Hirata M. Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at a low level. *Int Arch Occup Health*, 47(1980) 69-79.
100. Schaumburg HH, Spencer PS. Degeneration in central and peripheral nervous systems produced by pure n-hexane: An experimental study. *Brain*, 99(1976) 183-92.
101. Schaumburg HH, Spencer P. Environmental hydrocarbons produce degeneration in cat hypothalamus and optic tract. *Science* 199 (1978) 199-200.
102. Schnoy N, Schmidt R, Altenkirch H, Wagner HM. Ultrastructural alteration of the alveolar epithelium after exposure to organic solvents. *Respiration*, 43(1982) 221-31.
103. Seppäläinen AM, Raitta C, Huuskonen MS. n-Hexane-induced changes in visual evoked potentials and electroretinograms of industrial workers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 47(1979) 492-498.

104. Shirabe T, Tsuda T, Terao A, Araki S. Toxic polyneuropathy due to glue-sniffing: Report of two cases with a light and electron-microscopic study of the peripheral nerves and muscles. *J Neurol Sci*, 21(1974) 101-13.
105. Sobue I, Yamamura Y, Ando K, Iida M, Takayanagi T. n-Hexane polyneuropathy: Outbreak among vinyl sandal manufacturers (japansk med engelsk summary). *Clin Neurol*, 8(1969) 393-403.
106. Spencer PS, Schaumburg HH. Experimental neuropathy produced by 2,5-hexanedione - a major metabolite of the neurotoxic industrial solvent methyl-n-butyl-ketone. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 38(1975) 771-75.
107. Spencer PS, Schaumburg HH. Neurotoxic properties of certain aliphatic hexacarbons. *Proc Roy Soc Med*, 70(1977) 37-39.
108. Spencer PS, Schaumburg HH, Sabri MI, Veronesi B. The enlarging view of hexacarbon neurotoxicity. *Crit Rev Toxicol*, 7(1980) 279-356.
109. Takahashi M, Takeuchi H, Kyo S, Yorifuji S, Sanagi S, Seki Y, Hara I. n-Hexane polyneuropathy: A case report with a review of the literature. *Med J Osaka Univ*, 28(1977) 77-85.
110. Takeuchi Y, Hisanaga N, Ono Y, Inoue T. Toxicity and dose-response (effect) relationship of n-hexane (japansk med engelsk summary). *Jpn J Ind Health*, 22(1980) 470-87.
111. Takeuchi Y, Mabuchi C, Takagi S. Polyneuropathy caused by petroleum benzene. *Int Arch Arbeitsmed*, 34(1975) 185-97.
112. Takeuchi Y, Ono Y, Hisanaga N. An experimental study on the combined effects of n-hexane and toluene on the peripheral nerve of the rat. *Br J Ind Med*, 38(1981) 14-19.

113. Takeuchi Y, Ono Y, Hisanaga N, Iwata M, Aoyama M, Kitoh J, Sugiura Y. An experimental study of the combined effects of n-hexane and methyl ethyl ketone. *Br J Ind Med*, 40(1983) 199-203.
114. Takeuchi Y, Ono Y, Hisanaga N, Kitoh J, Sugiura Y. A comparative study on the neurotoxicity of n-pentane, n-hexane, and n-heptane in the rat. *Br J Ind Med*, 37(1980) 241-47.
115. Towfighi J, Gonatas NK, Pleasure D, Cooper HS, McCree L. Glue sniffer's neuropathy. *Neurol*, 26(1976) 238-43.
116. Truhaut R, Laget P, Piat G, Phu-Lich N, Dutertre-Catella H, Huyen UN. Premiers résultats électrophysiologiques après intoxications expérimentales par l'hexane et par l'heptane techniques chez le rat blanc. *Arch Mal Prof Med Trav Secur Soc*, 34(1973) 417-26.
117. Tsuruta H. Microdetermination of n-hexane in biological samples by gas chromatography - mass spectrometry. *Ind Health*, 18(1980) 113-115.
118. Veulemans H, Van Vlem E, Janssens H, Masschelein R, Leplat A. Experimental human exposure to n-hexane. Study of the respiratory uptake and elimination, and of n-hexane concentrations in peripheral venous blood. *Int Arch Occup Environ Health*, 49(1982) 251-63.
119. Vilanova E, Vicedo JL. Serum cholinesterase inhibitors in the commercial hexane impurities. *Arch Toxicol*, 53(1983) 59-69.
120. Yamamura Y. n-Hexane polyneuropathy. *Folia Psychiatr Neurol Jpa*, 23(1969) 45-57.

APPENDIX I. Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier af n-hexan i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	Anm	Ref
Australien	360	100	1978		9
Belgien	360	100	1978		14
BRD (Vesttyskland)	180	50	1984		5
	360	100		30 min.	
Danmark	180	50	1985		2
Finland	360	100	1981		13
	600	150		15 min.	
Island	360	100	1978		11
Italien	360	100	1978		9
Japan	360	100	1982		10
Jugoslavien	1800	500	1971		9
Nederlandene (Holland)	360	100	1985		8
Norge	180	50	1984		1
Polen	400		1976		9
Rumænien	1200		1975		9
	1500			T	
Schweiz	360	100	1980		15
Sovjetunionen	300		1978		6
Storbritannien	360	100	1985		4
	450	125		STEL	
Sverige	180	50	1985		3
	250	75		KTV	
U S A (ACGIH)	180	50	1985-86		12
Østrig	180	50	1983		7

KTV = korttidsværdi

T = loftværdi

STEL = short-term exposure limit

REFERENCER TIL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfære. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1984).
2. Arbejdstilsynets liste over grænseværdier for stoffer og materialer 1985. ISBN 87-7534-241-3.
3. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1984:5, Liber Tryck, Stockholm (1984).
4. Guidance Note E4 40/85 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1985. ISBN 0-11-883516-5.
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1984. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1984). ISBN 3-527-27331-X.
6. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft, 39(1979) 56-62.
7. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. MAK-Werte 1983. Österreichischen Gewerkschaftsband, Gewerkschaft der Chemiarbeiter. Verlag des PGN Ges. m.b.H., Wien.
8. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de Nationale MAC-Commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1985.
9. 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).
10. 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).

11. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haet-
tuleg efni í andrumslofti á vinnuströðum. Öryggiseftirlit ri í ins.
Reykjavík 1978.
12. Threshold limit values and biological exposure indices. 1985-86.
American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati
(1985). ISBN 0-936712-61-9.
13. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhalli-
tus, Tampere (1981).
14. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du
travail. Bruxelles 1978.
15. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungs-
anstalt. 1984.

APPENDIX II. Dokumenter publiceret af Nordisk Ekspertgruppe:

1. Formaldehyd (erstattes af dokument nr. 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2. Toluen	"	1979:5
3. Trikloretylen	"	1979:13
4. Styren	"	1979:14
5. Metylenklorid	"	1979:15
6. Uorganisk bly	"	1979:24
7. Tetrakloretylen	"	1979:25
8. Krom	"	1979:33
9. Diisocyanater (erstattes af dok. nr. 58)	"	1979:34
10. Xylen	"	1979:35
11. Klor og klordioxid	"	1980:6
12. Kulmonoxid	"	1980:8
13. Borsyre og borax	"	1980:13
14. Etylenglykol	"	1980:14
15. Isopropanol	"	1980:18
16. n-Hexan (erstattes af dette dokument)	"	1980:19
17. l-Butanol	"	1980:20
18. Kobber	"	1980:21
19. Epiklorhydrin	"	1981:10
20. Benzen	"	1981:11
21. Metylkloroform (1,1,1-triklormetan)	"	1981:12
22. Zink	"	1981:13
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxieddikesyre)	"	1981:14
24. Oorganisk arsenik utom arsenikväte	"	1981:22
25. Mineraluld	"	1981:26
26. Nickel	"	1981:28
27. Kadmium	"	1981:29
28. Dioxan	"	1982:6
29. Etylenoxid	"	1982:7
30. Mangan og metylcyklopentadienyl- mangantrikarbonyl, MMT	"	1982:10
31. Ftalater	"	1982:12
32. Kobolt	"	1982:16
33. Vanadin	"	1982:18
34. Lattergas	"	1982:20
35. Industribensin	"	1982:21

36. Syntetiske pyretroider: permetrin	"	1982:22
37. Formaldehyd (erstatte dokument nr. 1)	"	1982:27
38. Dimetylformamid	"	1982:28
39. Asbest	"	1982:29
40. Dihydrogensulfid	"	1982:31
41. Hydrogenfluorid	"	1983:7
42. Akrylater og metakrylater	"	1983:21
43. Metyletylketon	"	1983:25
44. Propylenglykol	"	1983:27
45. Nitrose gasser	"	1983:28
46. Motorbensin	"	1984:7
47. Halotan	"	1984:17
48. Svovldioxid	"	1984:18
49. Furfurylalkohol	"	1984:24
50. Benomyl	"	1984:28
51. Fenol	"	1984:33
52. Klormekvatklorid	"	1984:36
53. Metanol	"	1984:41
54. Klorfenoler	"	1984:46
55. Akrylnitril	"	1985:4
56. Hydrazin og hydrazinsalte	"	1985:6
57. Olljetåge	"	1985:13
58. Diisocyanater (erstatte dokument nr. 9)	"	1985:19
59. Uorganisk kviksølv	"	1985:20
60. Propylenoxid	"	1985:23
61. Fotogen, redestilleret petroleum	"	1985:24
62. Etylenglykolmonoalkyleter og deres acetater	"	1985:34
63. Cyklohexanon og cyklopentanon	"	1985:42
64. Mineralsk terpentin/lacknafta	"	1986:1
65. Allylalkohol	"	1986:8
66. Vinylchlorid	"	1986:17
67. Ethylbenzen	"	1986:19

Indsendt for publicering 1986-06-10

INSTRUKTION FÖR FÖRFATTARE

INNEHÅLL

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

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

MANUSKRIFT

Manuskripten maskinskrivs på A4-papper med ca 2 cm vänster- och 2 1/2 cm högermarginaler, lämpligen med 1/2 kuggs radavstånd. Observera att manuskriptet kommer att återges i samma skick som det utskrivits. Manuskriptet inleds med ett titelblad, som på mitten upptar titeln (med versaler) och därunder författarnamn. I övre vänstra hörnet skrivs *Arbete och Hälsa*, följt av årtal och löpnummer, t.ex. 1984:3. Detta nummer utsätts efter uppgift från informationssektionen (ADI), arbetarskyddsstyrelsen, tel 08-730 93 58.

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

SAMMANFATTNING

Sammanfattningar på svenska och engelska (Summary) skrivs efter texten. De bör omfatta högst ca 100 ord och inledas med arbetets titel och författare samt löpnummer och uppgifter om sidantal, t.ex. *Arbete och Hälsa* 1980:5, sid 1-34. Efter texten utsätts **nyckelord** på svenska resp engelska (högst 10 per artikel). Språkgranskning av Summary kommer att ske i samband med att arbetet utsänds till referenter.

LITTERATURREFERENSER

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

1 Axelson N O, Sundell L. Mining, lung cancer and smoking. *Scand J Work Environ. Health*, 4(1978), 45-52.

2 Birmingham D J. Occupational dermatoses. In Clayton G D and Clayton F E (Eds), *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd Ed, Vol 1, pp 203-235. John Wiley Sons, New York 1978.

Referenslistan uppställs alfabetiskt med nummer i ordningsföljd.

Referenser anges i texten genom referenssiffran inom parentes.

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

Förkortningar av tidskrifter anges enligt *Index Medicus*.

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

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

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

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

FIGURER

Figurer sätts in i texten. Figurerna numreras i följd och förses med text, som förklarar innehållet i figurerna oberoende av texten i övrigt.

TABELLER

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

På sista sidan längst ned skall anges dagen då manuskriptet inlämnas till redaktionen "Insänt för publicering 1984-00-00".

REDAKTÖR: Irma Åstrand, Arbetarskyddsstyrelsen, 171 84 SOLNA, tel 08-730 93 05.

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