

1986:

12. **Ingvar Holmér:**
Termofysiologiska egenskaper hos arbets- och skyddskläder.
13. **Gunnar Johanson och Ulf Rick:**
Förekomst av glykoletrar i kemiska produkter i Sverige.
14. **Bo Holmberg, Tony Kronevi and Aina Ekner:**
Subchronic toxicity investigation of ethyl alcohol: A test for lowest effective dose (led) to be used in a long-term bioassay for carcinogenicity.
15. **Per Gustavsson, Annika Gustavsson och Christer Hogstedt:**
Dödsorsaker bland svenska skorstensfejare.
16. **Bengt Sjögren, Carl-Gustaf Elinder, Vitauts Lidums och Giorgio Chang:**
Upptag och utsöndring av aluminium vid svetsning.
17. **Siri Storetvedt Heldaas:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 66. Vinylklorid.
18. **Rolf Alexandersson, Göran Hedenstierna, Lars Belin, Gunnar Rosén och Kjell Wilmänder:**
Sänkt lungfunktion hos justerverksarbetare. En tvärsnitts- och longitudinell studie.
19. **Kerstin Engström och Eivor Elovaara:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 67. Etylbensen.
20. **Ole Ladefoged:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 68. n-Hexan.
21. **Åsa Kilbom, Doris Horst, Kristina Kemmlert och Anne Richter:**
Observationsmetoder för registrering av belastningar på rörelseapparaten — en litteraturstudie.
22. **Harold Sihm Jörgensen:**
Medical and hygienic health problems in an iron ore mine with special reference to respiratory illness.
23. **Bengt Sjögren och Lars-Gunnar Hörte:**
Kronisk interstitiell lunginflammation som dödsorsak i olika yrkeskategorier.
24. **Matti Tönnnes, Mikael Behm och Åsa Kilbom:**
Krav på muskelstyrka och uthållighet vid två tunga bärmoment i brandmannens arbete.
25. **Kolbjørn Zahlens och Odd G. Nilsen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 69. Acetaldehyd.
26. **Ann Gudéhn och Birgitta Kolmodin-Hedman:**
Luftprovtagning av bekämpningsmedel inom trädgårdsnärigen.
27. **Rolf Alexandersson och Ester Randma:**
Effekter av exponering för kobolt i hårdmetallindustrin. En 5-årsuppföljning.
28. **Brita Grenquist-Nordén:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 70. Ozon.
29. **Inga-Märit Hagner, Mats Hagberg, Ulf Hammarström, Margaretha Johansson och Margaretha Marklund:**
Fysisk belastning vid golvvård med svivel- och skjutmetod.
30. **Hans Hedenström och Per Malmberg:**
Förändringar i lungfunktionen hos stenkrossare mellan 1975 och 1980.
31. **Håkon L. Leira og Egil M. Ophus:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 71. Ammoniakk.
32. **Ann Enander:**
Sensory reactions and performance in moderate cold.
33. **Maria Wallén:**
Influence of xenobiotics on the toxicokinetics of toluene in man.
34. **Per Lundberg:**
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 7.
35. **Per Lundberg:**
Scientific basis for Swedish Occupational Standards VII
36. **Björn Sköldström:**
Arbete i värme med skyddsutrustning. Fysiologiska reaktioner hos rökdykare.
37. **Désirée Hagberg och Ingvar Holmer:**
Tolerans för varmt arbete hos hel- och deltidanställda brandmän.
38. **Ingvar Skare och Anita Engqvist:**
Kvicksilver i luft. Del I. Utvärdering av fasta adsorbenter för exponeringsmätning av kvicksilverånga.
39. **Leif Simonsen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 72. Aceton.
40. **Roger Lindahl, Jan-Olof Levin och Kurt Andersson:**
Diffusionsprovtagning av formaldehyd genom kemisorption på glasfiberfilter impregnerade med 2,4-dinitrofenylhydrazin.
41. **Jan Aaseth og Yngvar Thomassen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 73. Arsin (AsH₃).
42. **Carl-Axel Nilsson, Karin Larson, Roger Lindahl och Olle Nygren:**
Provtagning och analys av motorsågsav-gaser. IV. Exponering för oljedimma vid arbete med motorsåg.
43. **Lena Widström och Birgitta Berséus:**
Misstänkt yrkesbetingad vitiligo.

Arbete och Hälsa 1987:29

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

76

METYLENKLORID

Ingvar Lundberg

Stockholm, 1987

ISBN: 91-7464-359-2

ISSN: 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

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

Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 Solna

FÖRORD

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

Helgi Gudbergsson	Heilsuverndarstödin, Reykjavik
Per Lundberg (ordf)	Arbetsmiljöinstitutet, Solna
Gunnar Mowé	Statens forskningscenter for arbeidsmedisin og yrkeshygiene, Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygiene, Helsingfors
Adolf Schaich Fries	Arbetsmiljöinstitutet, København

Målsättningen för arbetet är att ge ett vetenskapligt underlag inför diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Underlaget syftar till att från publicerad vetenskaplig litteratur komma fram till ett dos-respons-/dos-effekt-förhållande och en kritisk effekt, så långt detta är möjligt. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

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

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

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion återopas i detta dokument.

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

Värderingen av det insamlade materialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av med.dr Ingvar Lundberg, Yrkesmedicinska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte 1987-05-12 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING		Sid
BAKGRUND		7
Användningsområden		"
Fysikalisk-kemiska egenskaper		"
TOXIKOLOGI		8
1. Metabolisk modell		"
1.1. Upptag		"
1.1.1. Hud och slemhinnor		"
1.1.2. Andningsorganen		"
1.1.3. Mag-tarmkanal		9
1.2. Distribution		"
1.3. Biotransformation		"
1.4. Elimination		10
1.4.1. Andningsorganen		10
1.4.2. Njurar		11
1.4.3. Mag-tarmkanal		"
1.4.4. Andra utsöndringsvägar		"
1.5. Biologiska halveringstider		"
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen		12
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER		13
3. ORGANEFFEKTER		"
3.1. Hud och slemhinnor		"
3.2. Andningsorgan		14
3.3. Lever		"
3.4. Njurar		15
3.5. Blod och blodbildande organ		16
3.6. Mag-tarmkanal		"
3.7. Hjärta och blodkärl		"
3.8. Centrala nervsystemet		18
3.9. Perifera nervsystemet		20
3.10. Reproduktionsorgan		"
3.11. Foster		21
4. ALLERGI		"
5. GENOTOXISKA EFFEKTER		22
6. CANCEROGENA EFFEKTER		23
7. EXPONERINGSINDIKATORER		25
7.1. Lufthalter		25

7.2.	Biologiska indikatorer	25
7.2.1.	Alveolarlufthalter	"
7.2.2.	Kolmonoxidhemoglobin	26
8.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	28
8.1.	Effekter av korttidsexponering	"
8.2.	Effekter av långvarig exponering	29
9.	FORSKNINGSBEHOV	30
10.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	"
11.	SAMMANFATTNING	34
12.	SUMMARY	"
13.	REFERENSER	35
	APPENDIX I	43
	Referenser till Appendix I	45
	APPENDIX II	47

BAKGRUND

Användningsområden

Metylenklorid har vidsträckt användning, främst som färg- och lackborttagningsmedel, men även i bär-gaser för olika sprayprodukter.

Metylenklorid brukas som lösningsmedel för oljor, fetter, vaxer, tjära och många andra organiska kemikalier. Speciellt värdefull är metylenkloriden för extraktion av ämnen som ej tål höga temperaturer, t ex för extraktion av fettämnen inom livsmedelsindustrin, och där speciellt för de koffeiner av kaffe.

Vidare används metylenklorid i avfettningprocesser, som kylvätska i luftkonditioneringsanläggningar och vid tillverkning av fotografiska filmer.

Kriteriedokument rörande metylenklorid har utgivits av WHO (52) och NIOSH (70,71).

Fysikalisk-kemiska egenskaper

Kemiskt namn:	Diklormetan
CAS-nummer:	75-09-2
Synonymer:	Metylenklorid Metylendiklorid
Molekylformel:	CH_2Cl_2
Färglös, icke brännbar vätska vid rumstemperatur	
Molekylvikt:	84,94
Kokpunkt (101,3 kPa):	40°C
Ångtryck (25°C):	58,1 kPa motsvarande ca $2 \times 10^6 \text{ mg/m}^3$ vid jämvikt
Luktgräns:	$730-870 \text{ mg/m}^3$ (210-250 ppm) (2,63)
Omräkningsfaktorer för luftkoncentrationer:	$1 \text{ mg/m}^3 = 0,288 \text{ ppm}$ $1 \text{ ppm} = 3,48 \text{ mg/m}^3$

Anmärkning: Om metylenklorid kommer i kontakt med öppen låga bildas fosgen. Fosgenmängden är beroende av metylenkloridkoncentrationen och temperaturen. Farliga mängder kan bildas (34,42). Vid svetsning tycks endast små mängder fosgen bildas och lungskador av fosgen torde ej behöva befaras (89).

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

Metylenklorid kan tas upp genom huden, andningsorganen och mag-tarmkanalen.

1.1.1. Hud och slemhinnor

Metylenklorid i vätskeform kan penetrera oskadad hud. Vid ett försök där försökspersonerna höll sin ena tumme i olika lösningsmedel under 30 minuter kunde man visa att metylenklorid penetrerade huden flera gånger snabbare än fyra andra lösningsmedel. I utandningsluften påvisades hos försökspersonerna maximalt ca 11 mg/m³ (3 ppm) (99).

I en annan undersökning studerades absorptionen av åtta olika lösningsmedel genom mushud. Metylenklorid visade en mångdubbelt snabbare absorptionshastighet än de andra lösningsmedlen (107).

1.1.2. Andningsorganen

Vid yrkesmässig exponering för metylenklorid sker upptaget huvudsakligen via andningsorganen. Under de första minuterna av en exponering stiger metylenkloridkoncentrationen i alveolarluften snabbt. Därefter sker en långsam minskning av stegringshastigheten och efter en till två timmars exponering sker endast en obetydlig stegring av metylenkloridkoncentrationen med tiden (9,29). Metylenkloridkoncentrationerna i blod stiger långsammare och kan förväntas nå en platta först mot slutet av en 8-timmars exponering för en jämn luftkoncentration (30).

Det alveolära upptaget hos försökspersoner som exponerats för olika halter metylenklorid under en halv till 7,5 timmar har beräknats till mellan 50 och 70% (9,30,31).

Metylenkloridens fördelningskoefficient blod/luft är c:a 10 (37).

1.1.3. Mag-tarmkanal

Upptaget via mag-tarmkanalen är snabbt (6,7). Vid peroralt intag i suicidsyfte kan allvarliga förgiftningar uppkomma (15,90).

1.2. Distribution

Metylenklorid distribueras med blodet till olika vävnader. Vid tillförelse intraperitonealt, eller via inhalation, till försöksdjur ackumuleras modersubstansen i fettväv (14,21,27,93). Halten i fettväv är högre än i andra organ även relativt lång tid efter exponeringen (93). Författare som använt ¹⁴C-metylenklorid och också fångat metabolitkoncentrationerna finner snabba sänkningar av halterna i fettväv så att lever, njure och lunga är de organ som uppvisar de högsta radioaktiviteterna 48 timmar efter en peroral engångsdosering eller en sex timmars inhalationsexponering (14,21,27,65,66). I hjärna är koncentrationerna alltid låga i förhållande till andra organ (21,27,65,66,93).

Metylenkloridens fördelningskoefficienter lever/blod och muskel/blod är båda c:a 1 medan fördelningskoefficienten fett/blod är c:a 10 (37).

Metylenklorid passerar placenta hos råttor (4) och homo och kan också återfinnas i modersmjölken hos exponerade kvinnor (113).

1.3. Biotransformation

Två vägar har identifierats för biotransformationen av metylenklorid. Den ena är en cytokrom P450-beroende metabolism till kolmonoxid och den andra en glutation-S-transferas-beroende metabolism till formaldehyd och myrsyra där formaldehyden sedan metaboliseras vidare till koldioxid (3).

Metylenkloridens biotransformation är dosberoende (30,31,65,66,80). Vid höga doser metaboliseras en relativt mindre andel metylenklorid och en allt större andel utandas oförändrad. Vid inhalationsexponering av råttor för 175 mg/m³ (50 ppm) av radioaktivt märkt metylenklorid under 6 timmar utandades inom 48 timmar ca 25% av den givna dosen som koldioxid och lika mycket som

kolmonoxid medan endast 5% utandades som metylenklorid. Vid exponering för 1750 mg/m³ (500 ppm) sjönk dessa andelar till 20% vardera medan 30% utandades som oförändrad metylenklorid (66). Huvuddelen av dosen retinerades i kroppen eller återfanns i urinen som oidentifierade radioaktivt märkta metaboliter. Vid inhalationsexponering av människa för 175, 350, 520 eller 700 mg/m³ (50, 100, 150 eller 200 ppm) under 7,5 timmar utandades 25-35% som kolmonoxid medan 5% utandades i oförändrad form. Detta gör det sannolikt att en stor andel av en upptagen mängd metylenklorid utandas som koldioxid hos människa vid låga exponeringsnivåer (30).

Data från människa antyder att en åtta timmars exponering i vila för mer än 870 mg/m³ (250 ppm) kan leda till mättnad av metabolismen av metylenklorid till kolmonoxid (30). Hos råttor tycks metabolismen till kolmonoxid mättnads vid ungefär samma exponeringsnivå (61,66).

Formaldehyd eller myrsyra har ej detekterats i ökad mängd i urinen hos metylenkloridexponerade försökspersoner (31).

1.4. Elimination

1.4.1 Andningsorganen

Metylenkloridkoncentrationerna i utandningsluften och blodet sjunker mycket snabbt omedelbart efter avslutad exponering. Eliminationen via lungorna går sedan allt långsammare. Sju timmar efter en exponering för 520 mg/m³ (150 ppm) under 7,5 timmar var koncentrationen i utandningsluften mindre än 0,35 mg/m³ (0,1 ppm) (9,30,101). Ca 5% av en inhalerad dos metylenklorid elimineras oförändrad via lungorna så länge biotransformationen inte är mättad (30,66).

Kolmonoxidhalten i utandningsluften sjunker betydligt långsammare än metylenkloridhalten efter exponering. Under de första fyra timmarna efter en metylenkloridexponering av högst 700 mg/m³ (200 ppm) tycks halterna ungefär halveras (30).

1.4.2. Njuror

Råttor som inhalerat metylenklorid i koncentrationerna 175, 1750 eller 5220 mg/m³ (50, 500 eller 1500 ppm) under sex timmar utsöndrade inom 48 timmar ca 8% av den tillförda radioaktiviteten i urinen. Ingen del av detta var ometaboliserad metylenklorid (66). Även hos människa är urinutsöndringen av metylenklorid obetydlig (30,31).

1.4.3. Mag-tarmkanal

Inom 48 timmar utsöndrade råttor i feces ca 2% av den via inhalation tillförda aktiviteten från ¹⁴CH₂Cl₂ (66).

1.4.4. Andra utsöndringsvägar

Beträffande andra utsöndringsvägar är intet känt.

1.5. Biologiska halveringstider

Datorsimuleringar har givit vid handen att eliminationen av metylenklorid kan beskrivas som ett flerkompartmentsystem där de första två kompartiment har halveringstider kortare än några minuter. Därefter följer tre kompartiment med halveringstiderna ca 2-3 (väl genomblödda organ) respektive 15-30 minuter (muskelgruppen) och 5-15 timmar (fett). De förstnämnda tiderna gäller därvid för lätt arbete medan de senare tiderna beskriver viloförhållanden (37). Dessa data stämmer relativt väl med experimentella fynd och beräkningar av halveringstider för metylenklorid i alveolarluft och blod (9,35,88,101,) och i fett (35,88).

Vid exponeringar av försökspersoner för 175, 350, 520 eller 700 mg/m³ (50, 100, 150 eller 200 ppm) under 7,5 timmar var halveringstiden för COHb i blod kring 6 timmar (30). Vid höga exponeringar faller COHb-halterna initialt långsammare än vid lägre exponeringar. Detta tolkas som orsakat av att biotransformationen av metylenklorid är mättad. Därigenom får man en ackumulering av metylenklorid i fett och en metabolisering av metylenklorid till kolmonoxid även efter exponeringens slut (66).

1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Fysiskt arbete med därav följande ökad alveolär ventilation ökar det totala upptaget av metylenklorid jämfört med viloförhållanden. Dock har en ökad fysisk arbetsbelastning mindre betydelse för upptagets storlek än för flera andra lösningsmedel. Vid exponering för 1750 mg/m^3 i vila och under arbetsbelastningarna 50, 100 och 150 watt under fyra på varandra direkt följande 30-minutersperioder ökade det totala upptaget under 50-wattsbelastningen till drygt dubbla viloupptaget och ökade sedan klart mindre på de två senare belastningarna (9). Dessa förhållanden har bekräftats i andra försök (31). Även COHb-halterna ökar vid ökad belastning men tungt arbete (ventilation 45 liter/minut) tycks inte ge högre COHb-halter än medeltungt arbete (ventilation 30 liter/minut) (31).

Feta personer har ett klart större totalt upptag av metylenklorid än magra och normalviktiga. Däremot har de under de närmaste timmarna efter en exponering klart lägre koncentrationer av metylenklorid i fettväv än magra (35).

Vid samtidiga exponeringar av råttor eller apor för etanol ($12\ 500 \text{ mg/m}^3$ - $16\ 500 \text{ mg/m}^3$, 6675 ppm - 8700 ppm) eller isopropanol (3300 mg/m^3 - $12\ 000 \text{ mg/m}^3$, 1350 ppm - 5000 ppm) och metylenklorid ($17\ 500 \text{ mg/m}^3$, 5000 ppm), liksom då råttor administrerades toluen intraperitonealt (460 mg/kg) före en metylenkloridexponering ($17\ 500 \text{ mg/m}^3$, 5000 ppm) under en timme, minskade COHb-bildningen kraftigt jämfört med vid ren metylenkloridexponering (23).

Råttor som inhalerade $1750 - 10\ 500 \text{ mg/m}^3$ (500-3000 ppm) av metylenklorid under sex timmar per dag i tre dagar uppvisade ingen cytokrom P-450-induktion medan tio dagars exponering för 1750 mg/m^3 (500 ppm) gav en viss sådan induktion (74,106). Däremot tycktes tredagarsbehandlingen kunna inducera specifika isoenzymer av cytokrom P-450 och tex vid höga exponeringar öka produktionen av vissa bens(a)pyrenmetaboliter (106).

Upprepad metylenkloridexponering inducerar ej COHb-bildningen (60) och vanliga inducerare av "mixed function" oxidaser ökade inte COHb-bildningen från metylenklorid (102).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Som tidigare nämnts metaboliseras metylenklorid till kolmonoxid och koldioxid. Båda dessa metabolismvägar ger upphov till reaktiva intermediärer. Såväl glutationkonjugeringen som den mikrosomala oxidationen synes associerad med mutageniciteten hos metylenklorid (55).

Kolmonoxidens toxiska effekter har ansetts höra samman med affiniteten för hemoglobin som är ca 300 gånger större än syrets. Kolmonoxiden förskjuter också dissociationskurvan för det kvarvarande oxihemoglobinet så att syret blir mindre åtkomligt för vävnaderna. Man har visat att industriarbetare exponerade för metylenklorid uppvisade en vänsterförskjutning av syredissociationskurvan. Bland arbetare exponerade för mer än 1000 mg/m^3 (300 ppm) som tidsvägt medelvärde för åtta timmar var det syrepartialtryck som krävdes för att mätta 50% av blodets syrebindande förmåga med syre sänkt med ungefär 250-500 Pa. Detta motsvarade en sänkning med 10-20% jämfört med oexponerade. Bland arbetare exponerade för upp till 350 mg/m^3 (100 ppm) var sänkningen bara 1-4% (80). Även den lilla mängden fri kolmonoxid i plasma torde ha betydelse för toxiciteten (73).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud och slemhinnor

Irritation av konjunktivae i samband med exponering för metylenklorid har beskrivits av flera författare (24,50,62,68) och bekräftats i försök på kanin (11,32).

Försökspersoner som satt med en tumme i ett metylenkloridbad upplevde inom två minuter en intensiv brännande känsla i huden. Inom tio minuter kändes tummen avdomnad och kall (99). En man som under ca 30 minuter låg medvetslös av metylenkloridånga med framsidan av benen i metylenklorid utvecklade andra och tredje gradens kemiska brännskador på denna lokalisering (110). Metylenklorid är hudirriterande på kanin (32).

3.2. Andningsorgan

Metylenklorid kan förorsaka irritation i de övre luftvägarna (24,50,62,68). Lungödem finns beskrivet efter ej närmare angivna höga exponeringar (18,50).

Bland de 33 engelska arbetare som rapporterats akut förgiftade av metylenklorid under perioden 1961-1980 uppgav endast fyra besvär från andningsvägarna (10).

Metylenkloridexponering av råttor för $12\ 900\ \text{mg}/\text{m}^3$ (3700 ppm) fem tim/dag, fem dagar per vecka i fyra veckor gav tecken till cellskada och inflammatoriskt svar i lungorna samt ökning av den pulmonella sekretionen (92). När möss exponerades för en aerosol av streptokocker ökade infektionsbenägenheten vid samtidig exponering för $350\ \text{mg}/\text{m}^3$ (100 ppm), men inte $175\ \text{mg}/\text{m}^3$ (50 ppm), metylenklorid under tre timmar (8).

3.3. Lever

I en tvärsnittsstudie av arbetare exponerade för $210\text{-}1650\ \text{mg}/\text{m}^3$ (60-475 ppm) av metylenklorid som tidsvägt medelvärde för 8 timmar var ALAT-(alaninamino-transferas)aktiviteten och bilirubinnivåerna i serum ökade jämfört med en kontrollgrupp. Arbetarna var samtidigt exponerade för $260\text{-}2600\ \text{mg}/\text{m}^3$ (110-1080 ppm) av aceton som tidsvägt medelvärde. I allmänhet var hög metylenkloridexponering förenad med låg acetonexponering och låg metylenkloridexponering med hög acetonexponering. Inom den exponerade gruppen fanns ett tydligt dos-respons-förhållande för bilirubin men ej för ALAT. ALAT-förhöjningen ansågs inte orsakad av metylenkloridexponeringen. Om bilirubinökningen var uttryck för leverpåverkan betraktades som oklart (78).

Bland de 33 engelska arbetare som rapporterats akut förgiftade med metylenklorid under perioden 1961-1980 beskrevs tecken till leverpåverkan endast hos en (10).

Två fallrapporter beskriver leverskada efter akut hög metylenkloridexponering. I det ena fallet rörde det sig om en reversibel transaminasstegring som enda uttryck (86). I det andra fallet fanns tecken på kraftig leverpåverkan som dock överskuggades av en allvarlig njurskada (67).

I olika djurförsök där man givit möss, råttor, marsvin och hundar metylenklorid intraperitonealt i engångsinjektion och mätt den leverskadande effekten med bromsulftaleinbelastning eller med bestämning av aktiviteten av leverenzym i serum har man även vid nästan letala doser funnit obetydlig effekt eller ingen effekt alls på de studerade parametrarna (28,41,58,59). Förbehandling med fenobarbital har inte ökat effekten (25). Kontinuerlig exponering av hundar och apor för $3500\ \text{mg}/\text{m}^3$ (1000 ppm) av metylenklorid ger försämrad leverfunktion, mätt med bromsulftaleinretentionen, efter fyra veckor och leverförfettning hos hundarna, men ej hos aporna, efter 6-7 veckors kontinuerlig exponering (64).

Hos möss som exponerats för $17\ 500\ \text{mg}/\text{m}^3$ (5000 ppm) i tolv timmar ökade leverns triglyceridhalt. Efter 14 veckors kontinuerlig exponering för denna halt kunde en begynnande cirrhos iaktas (108).

Hos han- och honråttor exponerade för 1750 , 3500 eller $12\ 200\ \text{mg}/\text{m}^3$ (500, 1500 eller 3500 ppm) av metylenklorid, sex timmar per dag, fem dagar per vecka i två år fanns från och med tolv månader efter försökets inledning en dosberoende leverförfettning (19).

3.4. Njurar

Bland de 33 engelska arbetare som rapporterats akut förgiftade av metylenklorid beskrevs inte njurpåverkan hos någon (10). I en fallrapport beskrivs akut tubulär nekros efter akut hög, men ej närmare angiven, metylenkloridexponering hos en 19-årig man (67).

Efter engångsinjektion av metylenklorid i nästan letala doser intraperitonealt på möss och hundar har man inte sett någon påverkan på fenolsulftaleineliminationen eller på halten av protein och glykos i urinen (58,59,84). Råttor exponerade för 1750 , 3500 eller $12\ 200\ \text{mg}/\text{m}^3$ (500, 1500 eller 3500 ppm) av metylenklorid sex timmar per dag, fem dagar per vecka i två år utvecklade inte njurskada till följd av exponeringen (19). Råttor som kontinuerligt exponerats mer än 2000 timmar för $3500\ \text{mg}/\text{m}^3$ (1000 ppm) av metylenklorid visade tydlig degeneration av njurbarkens tubulusceller (64).

3.5. Blod och blodbildande organ

Ott et al iakttog i sin undersökning av metylenkloridexponerade arbetare en ökning av hemoglobinvärdet, hematokritvärdet och antalet röda blodkroppar bland kvinnor exponerade för 1650 mg/m^3 (475 ppm) som tidsvägt medelvärde för 8 timmar. Detta bör tolkas som ett kompensatoriskt svar på COHb-förhöjningen (78).

Bland 33 engelska arbetare som rapporterats akut förgiftade av metylenklorid beskrevs inte blodförändringar hos någon (10).

Fall av intravasal hemolys och uttalad hemoglobinuri efter peroralt intag av metylenklorid i suicidsyfte har beskrivits (15,90). I ett försök där hundar exponerades för $1750 - 17\ 500 \text{ mg/m}^3$ (500-5000 ppm) av metylenklorid under två timmar vid fyra exponeringstillfällen fann man tecken till hemolytisk anemi hos hundarna (1).

3.6. Mag-tarmkanal

Vid inhalation av metylenklorid i koncentrationer som ger förgiftningssymptom är illamående och kräkningar vanligt (10,36).

3.7. Hjärta och blodkärl

Två kohortstudier har utförts över dödsorsaksmönstret bland metylenklorid-exponerade arbetare.

Den första studien gäller män som varit anställda i ett amerikanskt företag där metylenklorid varit det huvudsakligen använda lösningsmedlet sedan mitten av 1940-talet (38,48,49). I den senaste uppföljningen t o m 1984 omfattar kohorten de 1013 män som arbetat minst ett år i företaget under perioden 1964-1970. Kohortens genomsnittliga exponering för metylenklorid från mitten av 50-talet fram till idag bedömdes vara ca 100 mg/m^3 (30 ppm) som tidsvägt medelvärde för 8 timmar. Ingen tydlig förändring av exponeringsnivåerna hade ägt rum över tid. Sju grupper med olika exponering identifierades (genomsnittlig exponering i grupperna varierade mellan < 3 och 400 mg/m^3 (< 1 och 114 ppm)) och frekvensen

av exponeringstoppar i dessa grupper skattades. Man fann inte någon tendens till överdödlighet i ischemisk hjärtsjukdom jämfört med en kontrollkohort av oexponerade industriarbetare från samma företag eller jämfört med befolkningen i staten New York. Vid dos-respons-analyser, där dos sattes lika med exponeringsnivå x exponeringstid fann man inte heller några dos-respons-samband (49).

I den andra kohorten ingick alla 1271 metylenkloridexponerade arbetare som varit anställda i en amerikansk fabrik minst tre månader mellan 1954 och 1977. Uppföljning skedde från tre månader efter anställningens början till 1977. Metylenkloridexponeringen torde ha varierat mellan 490 och 1650 mg/m^3 (140 och 475 ppm) som tidsvägt medelvärde. Det fanns ingen överdödlighet i ischemisk hjärtsjukdom i kohorten jämfört med förväntningsvärden genererade från USAs totalbefolkning och ingen klar tendens till ökad mortalitet i sådan sjukdom med ökande exponerings- eller latenstid (77).

Bland 33 engelska arbetare som rapporterats akut förgiftade av metylenklorid beskrevs inte hjärtpåverkan hos någon (10).

I den fabrik där den andra av kohortstudierna ovan utfördes studerades EKG under 24 timmar på 24 män. De hade en genomsnittlig ålder av 52 år och var exponerade för 210 och 1650 mg/m^3 (60 till 475 ppm) av metylenklorid som tidsvägt medelvärde för åtta timmar. Jämfört med en kontrollgrupp fanns inga skillnader beträffande någon EKG-variabel (79). Andra författare som studerat vanligt EKG hos 29 arbetare exponerade för 260 till 350 mg/m^3 (75 till 100 ppm) av metylenklorid fann inte heller några skillnader jämfört med en kontrollgrupp (22).

Stewart och Hake 1976 (100) beskriver ett fall där en 66-årig man utan tidigare hjärtanarnes exponerades för metylenklorid i samband med färgborttagning. Mannen fick hjärtinfarkt med svåra bröstsmärtor. Mönstret upprepades då han ånyo exponerades några veckor senare och vid ett tredje exponeringstillfälle sex månader senare avled han efter att först ha klagat över svåra bröstsmärtor. Författarna misstänker att en förhöjning av COHb-värdet orsakat infarktarna. Andra författare beskriver hur en 50-årig man efter en mycket hög, men ej närmare angiven, metylenkloridexponering inkom till sjukhus med COHb-nivån 11%. Patientens EKG uppvisade olika patologiska förändringar som försvann när COHb-halterna sjönk till normala nivåer. EKG-förändringarna ansågs orsakade av COHb-förhöjningen (13).

3.8. Centrala nervsystemet

I ett laboratorieförsök exponerade Putz och medarbetare försökspersoner för 700 mg/m³ (200 ppm) av metylenklorid respektive 80 mg/m³ (70 ppm) av kolmonoxid under fyra timmar. Båda dessa exponeringar gav ca 5% COHb omedelbart efter exponeringen. Efter 1,5-2 timmars exponering, och under resten av exponeringen, försämrade båda exponeringarna resultaten i två samtidigt utförda psykomotoriska test. Det ena var ett reaktionstidstest för stimuli i perifera delen av synfältet och det andra ett öga-hand-koordinationstest. Metylenkloridexponeringen gav dock en signifikant mer uttalad försämring än kolmonoxidexponeringen. Resultaten i ett uppmärksamhetstest för hörselstimuli var signifikant försämrade efter fyra timmars exponering utan någon skillnad mellan de båda exponeringarna. Författarna drar slutsatsen att kolmonoxiden är orsaken till de uppmätta effekterna (85). I ett försök där kvinnor exponerades för ca 1050 mg/m³ (300 ppm) av metylenklorid under fyra timmar fann man efter två timmar en signifikant påverkan på "Critical Flicker Fusion" testet. Påverkan förstärktes sedan under resten av exponeringen. Även resultaten i ett uppmärksamhetstest var signifikant försämrade. Vid exponering för ca 1750 och ca 2800 mg/m³ (500 och 800 ppm) var effekterna mer uttalade. Denna författare hävdar att försämringarna sannolikt beror på en interaktion mellan den kolmonoxidinducerade hypoxin och metylenkloridens narkotiska effekt (112).

Då försökspersoner exponerades för 350 och 700 mg/m³ (100 och 200 ppm) av metylenklorid under två timmar påverkades inte förmågan att utföra aritmetiska operationer och inte heller resultaten i ett koordinationstest (29). Försökspersoner exponerade för 870, 1740, 2600 och 3470 mg/m³ av metylenklorid under direkt på varandra följande 30-minutersperioder uppvisade inte någon försämring i psykologiska test gällande numerisk förmåga, reaktionstid och korttidsminne (40).

Cherry och medarbetare har undersökt arbetare exponerade för 260-350 mg/m³ (75-100 ppm) av metylenklorid som tidsvägt medelvärde för åtta timmar. I en första intervjuundersökning rapporterade dessa arbetare fler symptom som dåligt minne, huvudvärk och yrsel än en kontrollgrupp. Detta föranledde en utvidgad undersökning där jämförelsen skedde med en annan referensgrupp. Man fann då inga skillnader beträffande symptomfrekvenser. I ett psykometriskt test avseende

motorisk snabbhet presterade de exponerade signifikant sämre än kontrollerna men var samtidigt signifikant bättre i två andra test. Författarnas slutsats är att man inte fann några bevis för att metylenkloridexponering i de angivna halterna medför bestående skador på det centrala nervsystemet (22).

Bland 33 engelska arbetare som rapporterats akut förgiftade av metylenklorid blev 13 medvetslösa av exponeringen och samtliga övriga upplevde lindrigare narkoseffekter (10).

Fyra målare som under någon tid arbetat i höga, men ej närmare angivna, metylenkloridkoncentrationer klagade över svaghet, trötthet, yrsel, huvudvärk, upplevelse av nivå-sänkning och allmänt ointresse för saker som tidigare intresserat dem (24).

Hos en kemist vars exponering under fem år skattats till över 1750 mg metylenklorid/m³ (500 ppm) uppträdde akustiska och visuella hallucinationer (109). Symptomen var reversibla efter upphörd exponering.

En 52-årig man som under fyra år varit kraftigt exponerad för metylenklorid intogs på sjukhus pga förvirring och utvecklade där akut hörselhallucinationer och vanföreställningar. Dessa symptom föregicks under ett år av huvudvärk, illamående och perioder av andnöd och dåligt närminne som uppträdde på arbetet och förvärrades under arbetsdagen. På sjukhuset förbättrades han snabbt men fick ett vänstersidigt krampanfall före utskrivningen. På EEG efter anfallet sågs en högersidig förändring. Vid kontroll efter sex veckor utan exponering hade alla symptom försvunnit och EEG var normalt (103).

Bilateral temporallobatrofi hos en 60-årig man efter tre års mycket hög metylenkloridexponering, 1000-3500 mg/m³ (300-1000 ppm), har beskrivits i en fallrapport (12).

Hos långvarigt och kraftigt exponerade personer är glömska, koncentrations-svårigheter, sömnstörningar, depression, neuroasteniska besvär, trötthet, huvudvärk och aptitlöshet förekommande klagomål (45,62).

Fjorton golvläggare vilkas exponering uppmätts till mellan 1400 och 18 400 mg/m³ av metylenklorid visade samtliga förutom ovanstående symptom också EEG-förändringar både direkt efter exponering och efter ett veckoslutsexponeringsuppehåll. EEG-förändringarna bestod i förlängsamnad rytm och amplitudminskning (45).

Exponering av råttor för 245 mg/m³ (70 ppm) av metylenklorid, sex timmar per dag i tre dagar, medförde en ökning av noradrenalinomsättningen i ett område i hypothalamus och en selektiv minskning av dopaminomsättningen i ett område i pons. Samma exponering ökade också nivån av luteotropt hormon i serum sedan noradrenalinomsättningen i hjärnan manipulerats (39).

I andra djurstudier har man funnit förändringar i aminosyranivåerna och tecken till celledöd i hjärnan hos råttor efter tre månaders kontinuerlig exponering för 730 mg/m³ (210 ppm) av metylenklorid (17,91).

3.9. Perifera nervsystemet

När försökspersoner satt med en tumme i ett metylenkloridbad kändes tummen inom tio minuter avdömd och kall. Minsta rörelse utlöste svår smärta. Symptomen kvarstod under ca en timme efter exponering (99). Arbetare som var högt exponerade för metylenklorid har rapporterat klaga över parestesier i benen och att benen kändes avdömda (24). Ingen närmare beskrivning gavs av exponeringen.

Hos arbetare som under lång tid exponerats för 260-350 mg/m³ (75-100 ppm) av metylenklorid var nervledningshastigheterna i nervus ulnaris och nervus medianus inte förändrade jämfört med i en kontrollgrupp. Övriga studerade neurofysiologiska variabler i dessa nerver var också oförändrade (22).

Råttor som administrerats metylenklorid intraperitonealt i doserna 85, 170, 250 och 500 mg/kg vid ett tillfälle uppvisade en dosberoende förlängsamnad motorisk nervledningstid i nervus ischiadicus (81).

3.10 Reproduktionsorgan

Uppgift saknas.

3.11. Foster

I en finsk fall-kontrollstudie av kvinnor i läkemedelsindustrin var spontanabortfrekvensen förhöjd bland metylenkloridexponerade. De som exponerats under mer än en vecka av första trimestern hade högre oddskvot (2,8) än de som exponerats mindre än en vecka (oddskvot 2.0) (104).

Råttor och möss exponerades för 4350 mg/m³ (1250 ppm) av metylenklorid, sju timmar per dag, under graviditetens sjätte till femtonde dag. Hos ungarna studerades den eventuella förekomsten av missbildningar men endast obetydliga skillnader fanns mellan exponerade och kontroller. Antalet ungar med ett extra förbeningscentrum i sternum var ökat hos de exponerade mössen och antalet ungar med försevad förbening av sternum var ökat hos de exponerade råttorna (94).

I ett annat arbete exponerades råtthonor för 15 700 mg/m³ (4500 ppm) av metylenklorid sex timmar per dag, sju dagar per vecka under tre veckor före konceptionen och under graviditetens 17 första dagar. Fostren uppvisade ingen ökad frekvens missbildningar jämfört med kontrolldjur, men fosterviktarna var lägre än hos kontrollerna (46).

Andra råtthonor exponerades enligt samma schema. Deras ungar befanns anpassa sig långsammare till nya miljöer än kontrolldjur. Dessa effekter kunde upptäckas redan vid fem dagars ålder och kvarstod hos hanråtterna ännu vid fem månaders ålder (16).

Vid behandling av hönsägg med metylenklorid i doserna 25-100 mikromol/ägg sågs en signifikant ökad missbildningsfrekvens hos fostren (33). I en annan undersökning där hönsägg behandlades med metylenklorid i doser upp till 14 mg/ägg sågs dock inga teratogena effekter (111).

4. ALLERGI

Allergiska effekter av metylenklorid finns ej beskrivna.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

Metylenklorid är mutagent i salmonellastammarna TA 98, TA 100, TA 1535 och TA 1950 i Ames' test (43,44,53,69,97), i jästceller (20,97) och i ett försök på bananflugor (43). Däremot har metylenklorid inte varit mutagent i ett flertal försök på däggdjursceller (5,19,43,56,82). Metylenklorid gav en svag ökning av antalet systerkromatidutbyten i V79-celler från kinesisk hamster (56). I odlade ovarieceller från kinesisk hamster gav metylenklorid en kraftig dosberoende ökning av antalet kromosomaberrationer, men däremot ingen ökning av systerkromatidutbyten (105). Metylenkloridexponering av embryoceller från syrisk hamster före exponering för adenovirus ökade antalet transformerade cellfoci jämfört med exponering för enbart adenovirus (47).

Metylenklorid är mutagent i Ames' test både med och utan metabolisk aktivering med olika fraktioner av råttleverhomogenat. Den direkta mutageniteten torde hänga samman med en bakteriell metabolism till reaktiva intermediärer. Denna metabolism är av samma slag som den som äger rum i däggdjursceller (44). Experiment med metabolisk aktivering av metylenklorid med råttleverhomogenat antyder att både en ökad cytokrom P-450-medierad metabolism och en ökad glutationkonjugering är associerad med ökad mutagenitet av metylenklorid (55).

I försök på isolerade råttleverceller alkylade metylenklorid inte DNA eller RNA, men däremot lipider och proteiner. Protein- och lipidalkyleringen syntes öka både med biotransformationen via glutationkonjugat och via P-450-metabolismen (26).

International Agency for Research on Cancer (IARC) har nyligen värderat metylenkloridens effekter i korttidstester för genetisk aktivitet. Man ansåg bevisningen för sådan aktivitet tillräcklig (sufficient evidence) (51).

6. CANCEROGENA EFFEKTER

Carcinogeniteten hos metylenklorid har undersökts i flera djurstudier.

I en studie administrerades råttor och möss metylenklorid i dricksvattnet under två år. Den högsta dosen var ca 250 mg/kg och dag för båda djurslagen. För rättornas del har dosen beräknats motsvara 6 timmars inhalationsexponering för c:a 2900 mg/m³ (830 ppm) (57). Såväl han- som honmöss drabbades av toxiska levereffekter vid den högsta dosen. En icke dosrelaterad ökning av levercellstumörer fanns i alla grupper av exponerade hanmöss. Denna ökning låg dock i nivå med historiska kontroller (96). Bland råttor av båda könen fann man en dosrelaterad ökning av foci med förändrade leverceller. Honrättorna uppvisade ett ökat antal levercancer och/eller godartade levercellstumörer jämfört med kontroller vid den högsta dosen och vid den näst lägsta dosen (50 mg/kg/dag) av de fyra dosnivåerna, men tumörfrekvensen var jämförbar med den hos historiska kontroller (95). Undersökarna drog slutsatsen att metylenklorid ej visat carcinogena egenskaper i undersökningen.

I en studie på Sprague Dawley-råttor och syrisk hamster exponerades djuren för 0, 1740, 5220 eller 12 200 mg/m³ (0, 500, 1500 eller 3500 ppm) av metylenklorid sex timmar per dag, fem dagar per vecka under två år. Hos honrättorna uppträdde en dosberoende ökning av benigna brösttumörer. Antalet hanrättor med benigna brösttumörer och maligna spottkörteltumörer var ökat vid den högsta exponeringen. En statistiskt inte signifikant ökning av spottkörtelcancererna uppträdde också vid 5220 mg/m³ (1500 ppm) hos hanrättorna. På syrisk hamster noterades ingen ökad tumörfrekvens till följd av exponeringen (19).

I en senare studie utförd av samma forskargrupp exponerades Sprague Dawley-råttor enligt samma schema men med exponeringsnivåerna 0, 175, 700 eller 1750 mg/m³ (0, 50, 200 och 500 ppm). Denna studie är endast tillgänglig i referat (70). Man fann en icke signifikant ökning av godartade brösttumörer hos honrättorna vid den högsta exponeringen.

National Toxicology Programme (NTP) i USA har studerat carcinogeniteten hos metylenklorid för F344-råttor och B6C3F1-möss av båda könen. Djuren exponerades för metylenklorid i sex timmar per dag, fem dagar per vecka under två år. Exponeringsnivåerna var 3500, 7000 eller 14 000 mg/m³ (1000, 2000 och 4000

ppm) för råttorna och 7000 eller 14 000 mg/m³ (2000 och 4000 ppm) för mössen. Man fann en dosberoende ökning av antalet djur med godartade brösttumörer hos honrättorna. Denna ökning var signifikant redan vid den lägsta exponeringen. Endast vid den högsta exponeringen var antalet hanrättor med sådana tumörer ökat. Hos både han- och honmöss var antalet djur med lungcancer dosberoende ökat. Antalet möss med levercancer var ökat vid båda exponeringarna hos hanarna medan honorna visade en ökning av denna cancerform bara vid den högsta exponeringen. NTP drar slutsatsen att man funnit klara bevis för metylenklorid är carcinogent för han- och honmöss och för honrättor samt att man funnit vissa belägg för att metylenklorid är carcinogent för hanrättor (75).

Två epidemiologiska studier som bl a studerar cancer mortaliteten bland metylenkloridexponerade arbetare har publicerats (38,48,49,77). Det första arbetet innehåller en proportionell mortalitetsundersökning avseende 334 dödsfall som inträffat bland aktiva eller pensionerade metylenkloridexponerade i en fabrik. Den proportionella mortaliteten skiljde sig inte från den hos oexponerade industriarbetare beträffande någon cancerform (38).

Alla de 1013 manliga arbetare som varit anställda mer än ett år i metylenklorid-exponerat arbete i samma fabrik mellan 1964 och 1970 ingick också i en kohortstudie. Vid uppföljning t o m 1984 fanns ingen överdödlighet i cancer totalt hos metylenkloridexponerade arbetare (41 observerade fall) jämfört med andra industriarbetare (53 förväntade fall) eller totalbefolkningen i staten New York (59 förväntade fall). För olika cancerlokalisationer var observerat antal fall i allmänhet lägre än det förväntade. Åtta arbetare hade dock avlidit i pancreascancer jämfört med ca tre förväntat. Man fann inget dos-responssamband i denna överdödlighet. Exponeringsförhållandena i den undersökta fabriken har beskrivits under rubriken 3.7 (49).

I en annan kohortstudie beskrivs dödsorsaksmönstret hos 1271 arbetare som varit exponerade för metylenklorid under minst tre månader mellan 1954 och 1977. Exponeringsförhållandena i denna kohort beskrivs under rubriken 3.7. Uppföljning skedde t o m 1977 och man fann ingen ökad mortalitet i någon cancerform jämfört med industriarbetare exponerade för aceton eller jämfört med USAs totalbefolkning (77).

IARC har nyligen, på grundval av de ovan nämnda undersökningarna, värderat carcinogeniteten hos metylenklorid. Bedömningen var att det förelåg tillräcklig bevisning (sufficient evidence) för att metylenklorid är cancerframkallande på försöksdjur medan ingen värdering kunde göras när det gäller människa på grund av otillräckliga data (inadequate evidence) (51).

7. EXPONERINGSINDIKATORER

7.1. Lufthalter

Metylenklorid i luft provtas vanligen genom adsorption på aktivt kol (72). Luften (0,01 - 0,21 l/min) pumpas genom två seriekopplade kolrör (150 mg aktivt kol i varje rör). Första röret används som analyskikt medan det andra röret utgör "back-up" - eller kontrollskikt. Man kan genom detta arrangemang kontrollera att det provtagna ämnet stannat i analyskiktet och inte genom överbelastning eller av annan anledning vandrat över till kontrollskiktet. En lämplig provtagningsvolym är 0,5 - 2,5 l vid en halt av 1750 mg/m³ (500 ppm). Efter avslutad provtagning desorberas metylenkloriden med kolsvavla. Denna lösning analyseras gaskromatografiskt med flamjonisationsdetektor.

Metoden har utprovats för 1-liters luftprov i haltområdet 350 - 10 400 mg/m³. Några interferenser har inte identifierats.

7.2. Biologiska indikatorer

7.2.1. Alveolarlufthalter

Under en exponering är alveolarlufthalten av metylenklorid direkt proportionell mot den upptagna mängden (9,30). Relationerna mellan den upptagna mängden och alveolarlufthalten efter en exponering har inte studerats systematiskt. Några författare anger att man med utgångspunkt från alveolarluftprover tagna efter exponeringens slut kan beräkna det tidsvägda medelvärdet för exponeringen (29,83,88,101) men de interindividuelle spridningarna av resultaten är stora.

7.2.2. Kolmonoxidhemoglobin

COHb-nivåer vid metylenkloridexponering har studerats i laboratorieförsök (9,83,98,101) och bland yrkesmässigt exponerade arbetare (30,80,87). Vanligen har icke-rökare undersökts och om ej annat nämns gäller nedanstående resultat icke-rökare.

Kolmonoxid bildas endogent vilket ger ett normalvärde för COHb på 0,2-0,7%. COHb-värdet ökar vid exponering för kolmonoxid.

Icke-rökare som inte är yrkesmässigt kolmonoxidexponerade kan ha COHb-halter kring 1-2% och rökare har ofta nivåer över 5% (73).

COHb-koncentrationerna hos olika personer synes variera mycket efter samma metylenkloridexponering. I Stewart et al's försök 1972 nådde t ex tre personer exponerade för 3430 mg/m³ (986 ppm) av metylenklorid under två timmar de maximala COHb-koncentrationerna 7,5, 9 och 15% (98).

COHb-nivåerna stiger under en exponering så att man vid heldagsexponeringar både i laboratorieförsök och bland yrkesmässigt exponerade arbetare ser de högsta nivåerna ungefär vid exponeringens slut (30,87).

Vid höga exponeringar (över ca 870 mg/m³ (250 ppm) av metylenklorid i vila) kan COHb-nivåerna stiga även efter exponeringens slut, troligen pga upplagring av icke biotransformerad metylenklorid i fettväv (30).

Eliminationstiden för COHb i blodet är förlängd vid metylenkloridexponering jämfört med exponering för koloxid, men varierar kraftigt mellan olika individer. Vid heldagsexponering är det bara efter exponeringar för 175 mg/m³ (50 ppm) som man sett en återgång till utgångsvärdet för COHb inom 24 timmar efter försökens inledning. Efter exponeringar för 870 mg/m³ (250 ppm) eller lägre lufthalter under 7,5 timmar per dag fem dagar i följd, hade dock COHb-värdena återvänt till de normala efter ett veckosluts exponeringsuppehåll (30,71). Industriarbetare exponerade för i genomsnitt 995 mg/m³ (286 ppm) metylenklorid dagen före och 637 mg/m³ (183 ppm) under undersökningsdagen, hade vid arbetets början på undersökningsdagen COHb-värden mellan 3,3 och 5,3% samt 24 timmar därefter COHb-värden mellan 3,6 och 4,9% (87).

Maximalt uppnådda COHb-nivåer ligger vid exponering för 175 mg/m³ (50 ppm) under 7,5 timmar i upp till fem dagar i följd på 1,9-2,9%. Vid exponering för 350 mg/m³ (100 ppm) under samma tid uppnåddes maximalt 3,4-5,7% (30,71). Vid exponeringarna i 520 och 700 mg/m³ (150 och 200 ppm) var maximala COHb-nivåerna 5,3 respektive 6,8% (30). Hos de ovan nämnda industriarbetarna noterades maximala COHb-värden mellan 6,3 och 13% (49). Hos tre industriarbetare exponerade för ca 120 mg/m³ (ca 33 ppm) som tidsvägt medelvärde för åtta timmar studerades COHb-halterna under fem dagar i följd. Det högsta registrerade värdet var 2,5% (30).

Icke-rökande industriarbetare exponerade för ca 350 mg/m³ (100 ppm) av metylenklorid som tidsvägt medelvärde hade i genomsnitt ca 3% COHb efter arbetsskiftet medan rökare med samma exponering hade ca 6% (80).

Vid fysiskt arbete blir som tidigare nämnts upptaget av metylenklorid större än i vila. Vid exponering för 350 mg/m³ (100 ppm) av metylenklorid och samtidigt medeltungt eller tungt arbete fördubblades de maximala COHb-nivåerna jämfört med i vila. Tungt arbete ger dock inte högre COHb-nivåer än medeltungt (31). Det COHb som härrör från metylenklorid är additivt till COHb från andra kolmonoxidkällor som t ex tobaksrök (31,101).

Som tidigare nämnts synes biotransformationen av metylenklorid till kolmonoxid mätas vid exponeringar över ca 875 mg/m³ (ca 250 ppm). Detta gäller såväl människa som råttor och hamster. Hos råttor förefaller kolmonoxidbildningen från metylenklorid ge maximalt ca 10% COHb som gruppmedelvärde (19,61). Hos hamster kan väsentligt högre halter uppnås, ca 25% COHb, som gruppmedelvärde (19). Data från en grupp icke-rökande industriarbetare antyder att genomsnittliga maximala COHb-nivån ej torde överstiga ca 10% hos dessa. Hos motsvarande grupp rökare synes den maximala genomsnittliga COHb-nivån vara ca 15% (80).

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Metylenkloridens effekter i djurförsök och på människa sammanfattas i tabellerna 1 och 2.

8.1. Effekter av korttidsexponering

Bland 33 engelska arbetare som rapporterats akut förgiftade av metylenklorid hade 13 blivit medvetslösa av exponeringen och samtliga övriga upplevde lindrigare narkoseffekter. Hos fyra personer uppträdde besvär från andningsorganen. En hade tecken till leverpåverkan medan tecken till hjärtpåverkan inte uppgivits i något fall (10).

Försökspersoner exponerade för 700 mg/m³ (200 ppm) av metylenklorid uppvisade efter 1,5-2 timmars exponering försämrade resultat i ett reaktionstidstest för stimuli i perifera delen av synfältet och ett öga-handkoordinationstest som utfördes samtidigt. Resultaten i ett uppmärksamhetstest för hörselstimuli var signifikant försämrade efter fyra timmars exponering (85). Exponering av försökspersoner för ca 1000 mg/m³ (300 ppm) gav efter två timmar påverkan i två psykometriska test, "Critical Flicker Fusion" och ett uppmärksamhetstest (112).

I samband med höga, men ej närmare angivna, kortvariga exponeringar för metylenklorid finns irritation av slemhinnor i ögonen och de övre luftvägarna (24,50,68) och lungödem (18,50) beskrivet.

Vid peroralt intag av metylenklorid i suicidsyfte har intravasal hemolys setts (15,90).

Hudkontakt med lösningsmedlet ger en intensiv känsla av kyla (50,99) och smärta i den exponerade kroppsdelens (99). Metylenklorid kan också ge upphov till sk kemisk brännskada på huden (110).

Fallrapporter beskriver hjärtinfarkt (100) och EKG-förändringar (13) i samband med hög metylenkloridexponering.

Exponering av försökspersoner för 350 mg/m³ (100 ppm) av metylenklorid under 7,5 timmar per dag, fem dagar i följd har givit maximalt 3,4-5,7% COHb och

COHb-värdet sjönk då till utgångsnivån inom 24 timmar från exponeringens början. Vid exponering under motsvarande betingelser för 175 mg/m³ (50 ppm) nådde COHb-värdet maximalt 1,9-2,9% och återgick till utgångsvärdet inom 24 timmar från exponeringens början (30,71).

Exponering av råttor för 245 mg/m³ (70 ppm), sex timmar per dag i tre dagar medförde en förändrad omsättning av vissa transmittorsubstanser i specifika delar av hjärnan (39).

Tre timmars exponering av möss för 350 mg/m³ (100 ppm) av metylenklorid ökade infektionsbenägenheten hos mössen (8).

8.2. Effekter av långvarig exponering

I en fabrik hade 1013 män arbetat i metylenkloridexponerad miljö någon gång mellan 1964-1970. Det fanns ingen överdödlighet i ischemisk hjärtsjukdom eller i cancer totalt bland dessa vid uppföljning från 1964 till 1984. Åtta fall av pancreascancer uppträdde dock jämfört med ca tre förväntat. Den genomsnittliga exponeringen för metylenklorid i denna kohort var ca 100 mg/m³ (30 ppm) (49).

I en kohort av 1271 metylenkloridexponerade arbetare med minst tre månaders anställningstid mellan 1954 och 1977 följdes mortaliteten till 1977. Den genomsnittliga metylenkloridexponeringen i olika delar av fabriken torde ha varierat mellan 490 och 1650 mg/m³ (140 och 475 ppm). Det fanns ingen överdödlighet i ischemisk hjärtsjukdom eller någon cancerform i kohorten jämfört med förväntningsvärden genererade från USAs totalbefolkning (77).

Personer som varit exponerade för höga halter metylenklorid under lång tid har klagat över glömska, koncentrationssvårigheter, sömnstörningar, depression, neurasteniska besvär, trötthet, huvudvärk och aptitlöshet (45,62,109). Exponeringsnivåerna har i dessa fall angivits till 100-1400 mg/m³, mer än 1750 mg/m³ (500 ppm) och 1400 - 18 400 mg/m³. Fjorton golvläggare exponerade för de sistnämnda lufthalterna visade samtliga EEG-förändringar efter ett veckosluts exponeringsuppehåll (45). Bland arbetare exponerade för 260 och 350 mg/m³ (75-100 ppm) har man dock inte sett någon överfrekvens av neuropsykiatriska symptom eller försämringar i psykometriska test (22).

En dosberoende ökning av godartade brösttumörer har uppträtt hos hanrättor i två cancertest av metylenklorid. Rättorna exponerades för 1750, 5200 och 12 000 mg/m³ (500, 1500 och 3500 ppm) resp 3500, 7000 och 14 000 mg/m³ (1000, 2000 och 4000 ppm) av metylenklorid under sex timmar per dag, fem dagar per vecka i två år (19,75). Antalet hanrättor med godartade brösttumörer var ökat vid den högsta exponeringen i båda studierna. Hos hanrättor i den första studien fanns dessutom en ökning av spottkörteltumörer vid den högsta exponeringen. Han- och honmöss exponerade för 7000 och 14 000 mg/m³ (2000 och 4000 ppm) av metylenklorid enligt samma schema uppvisade en dosberoende ökning av lungcancerfrekvensen. Antalet djur med levercancer var dosberoende ökat hos hanmössen medan honmössen visade ökning av denna cancerform bara vid den högsta exponeringen (75).

9. FORSKNINGSBEHOV

Inga studier finns rörande eventuella effekter på reproduktionsorganen av metylenklorid. Eventuella fosterskadande effekter på människa är otillräckligt undersökta. Behov föreligger av mekanistiska studier kring mutagena och carcinogena egenskaper hos metylenklorid. Humanstudier av genotoxiska effekter saknas. Fler epidemiologiska studier på större material och med längre uppföljningstider behövs för att värdera metylenkloridens cancerframkallande egenskaper hos människa.

10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Metylenklorid tas i jämförelse med många andra lösningsmedel upp anmärkningsvärt bra genom huden (99,107).

I höga koncentrationer, som också orsakar andra förgiftningsymptom, kan metylenklorid orsaka irritation av slemhinnorna i ögon och övre luftvägar (10,24,50,62,68) och även orsaka lungödem (18,50). Exponering av rättor för 350 mg/m³ (100 ppm) av metylenklorid under tre timmar ökade rättornas infektionskänslighet (8).

I höga koncentrationer har metylenklorid i likhet med andra lösningsmedel narkotisk effekt och kan ge medvetslöshet (10,68,90). Hos långvarigt och kraftigt exponerade personer har man sett symptombilder som kan överensstämma med bilden vid psykoorganiskt syndrom (12,24,45,62,109). Informationsvärdet i dessa studier är

dock begränsat. I två fall rör det sig om tvärsnittsstudier utan kontrollgrupper (45,62) och i tre fall om fallbeskrivningar (12,24,109).

Påverkan på resultat i psykometriska test har i laborieförsök setts vid luftkoncentrationer lika med eller över 700 mg/m³ (200 ppm) (85). Arbetare exponerade för 260-350 mg/m³ (75-100 ppm) av metylenklorid som tidsvägt medelvärde för åtta timmar hade inte ökad frekvens av neuropsykiatriska symptom och inte försämrade resultat i psykometriska test (22). Exponering av rättor för 245 mg/m³ (70 ppm) av metylenklorid sex timmar per dag i tre dagar har visats ge förändrad omsättning av vissa transmittorsubstanser i specifika delar av hjärnan men betydelsen av detta är oklar (39).

Metylenklorid ansågs länge relativt atoxiskt och gränsvärdet låg högt i förhållande till många andra lösningsmedel. I och med att Stewart et al 1972 (98) upptäckte att metylenklorid biotransformeras till kolmonoxid började gränsvärdet sänkas. Gränsvärdet för kolmonoxid har i de västeuropeiska länderna satts för att undvika COHb-halter över 5% (73). Exponering för 350 mg/m³ av metylenklorid, 7,5 timmar per dag i fem dagar i följd har givit maximalt 3,4-5,7% COHb hos icke-rökare. Återgång till normala COHb-värden har skett efter ett veckosluts exponeringsuppehåll. Vid motsvarande exponering för 175 mg/m³ har COHb-värdet nått maximalt 1,9-2,9%. COHb-värdena återvände då till de normala inom 24 timmar från exponeringens början (30,71). Icke-rökande industriarbetare exponerade för ca 350 mg/m³ (100 ppm) av metylenklorid som tidsvägt medelvärde för åtta timmar hade i genomsnitt 3% COHb vid arbetsdagens slut (80). Halveringstiden för COHb är förlängd vid exponering för metylenklorid jämfört vid exponering för renkolmonoxid (30,83,87,98,101). Kolmonoxid-hemoglobin från metylenklorid är additivt till COHb från andra exponeringskällor (31,101). Fallbeskrivningar av hjärtinfarkt (100) och EKG-förändringar (13) i samband med hög metylenkloridexponering finns. Långvarig exponering för i genomsnitt 100 mg/m³ (30 ppm) resp 500 till 1650 mg/m³ (140 till 475 ppm) har inte visats vara förenad med överdödlighet i hjärtsjukdom (49,77). EKG-registrering under 24 timmar har inte visat något onormalt hos arbetare exponerade för de sistnämnda halterna (79).

Metylenklorid är mutagent i Ames' test (43,44,53,69,97) och på jästceller (20,97) men i allmänhet inte för däggdjursceller (5,19,43,56,82). Vid inhalationsexponering av råtta sex timmar per dag fem dagar per vecka i två år ger metylenklorid en dosberoende ökning av godartade brösttumörer hos honor i två studier (19,75). Denna ökning uppträder redan vid de lägsta undersökta luftkoncentrationerna, 1750 resp 3500 mg/m³ (500 resp 1000 ppm). Hos hanrättor i båda studierna uppträder en ökning av dessa tumörer vid den högsta luftkoncentrationen, 12 000 resp 14 000 mg/m³ (3500 resp 4000 ppm). I den ena studien var också andelen hanrättor med spottkörteltumörer ökad vid den högsta luftkoncentrationen (19). Hos hon- och hanmöss exponerade för 7000 eller 14 000 mg/m³ (2000 eller 4000 ppm) enligt samma schema var lungcancerfrekvensen dosberoende ökad. Antalet möss med levercancer var ökat vid båda exponeringsnivåerna bland hanarna och vid den högsta exponeringen bland honorna (75).

Två kohorter omfattande ca 1000 resp 1250 arbetare exponerade för i genomsnitt 100 mg/m³ (30 ppm) resp 200 till 1650 mg/m³ (60 till 475 ppm) av metylenklorid har inte visat överfrekvens av cancer totalt (49,77). I den förstnämnda kohorten påvisas dock en ökad mortalitet i pankreascancer (åtta funna fall mot c:a tre förväntat).

Risken för påverkan på centrala nervsystemet eller andra organ och risken för att nå COHb-halter över 5% hos icke rökare torde vara liten vid metylenklorid-exponeringar under ca 350 mg/m³ (100 ppm) som tidsvägt medelvärde för åtta timmar. Metylenklorid är mutagent i bakterietester. På grundval av utförda cancertest bedömer IARC att metylenklorid är carcinogent för försöksdjur (51). Metylenklorid bör därför tills vidare betraktas som om det även vore ett human-carcinogent ämne.

Vid diskussion av ett hygieniskt gränsvärde för metylenklorid bör de eventuella carcinogena effekterna komma i första hand men hänsyn bör även tas till kolmonoxid-hemoglobinnivåer och påverkan på det centrala nervsystemet.

Tabell 1. Sammandrag av effekter på försöksdjur försakade av metylenklorid.

Exponeringsnivå	Effekter
14000 mg/m ³ (4000 ppm)	Ökning av levercancer hos honmöss vid exponering 6 tim/dag, 5 dag/vecka i två år (75).
13000 mg/m ³ (3700 ppm)	Cellskada och inflammatoriskt svar i lungorna hos rättor efter exponering 5 tim/dag, 5 dgr/vecka i fyra veckor (92).
12000-14000 mg/m ³ (3500-4000 ppm)	Ökning av benigna brösttumörer hos hanrättor (Sprague-Dawley) vid exponering 6 tim/dag, 5 dgr/vecka i två år (19,75).
12000 mg/m ³ (3500 ppm)	Ökning av maligna spottkörteltumörer hos hanrättor vid exponering 6 tim/dag, 5 dgr/vecka i två år (19).
7000 mg/m ³ (2000 ppm)	Ökning av lungcancer hos han- och honmöss samt av levercancer hos hanmöss vid exponering 6 tim/dag, 5 dgr/vecka i två år (75).
1750 mg/m ³ (500 ppm)	Ökning av benigna brösttumörer hos honrättor (Sprague-Dawley) vid exponering 6 tim/dag, 5 dgr/vecka i två år. Leverförfettning hos rättor efter exponering 6 tim/dag, 5 dgr/vecka i ett år (19).
350 mg/m ³ + (100 ppm) + streptokock- aerosol	Ökad infektionsbenägenhet hos möss vid samtidig exponering för dessa agens under tre timmar (8).

Tabell 2. Sammandrag av effekter på människa försakade av metylenklorid.

Exponeringsnivå	Effekter
1660 mg/m ³ (475 ppm)	Ökning av hemoglobin- och hemotokritvärdena och ökning av antalet röda blodkroppar hos långvarigt exponerade kvinnor (78).
700 mg/m ³ (200 ppm)	Försökspersoners prestationer i några psykometriska test försämrades efter 1,5 till 4 timmars exponering (85).
210-1660 mg/m ³ (60-475 ppm)	Dosberoende ökning av bilirubinnivån i serum hos långvarigt exponerade arbetare (78).
350 mg/m ³ (100 ppm)	Ger i medeltal 3% COHb vid åtta timmars exponering av icke rökare. Högsta uppmätta värden vid 7,5 timmars exponering är 3,4 till 5,7% (30,71).
175 mg/m ³ (50 ppm)	Högsta uppmätta COHb-värden vid 7,5 timmars exponering var 1,9 till 2,9% (30,71).

11. SAMMANFATTNING

[Lundberg: Metylenklorid. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1987:29, sid 1-49.

Den litteratur som bedömts väsentlig vid diskussion av ett yrkeshygieniskt gränsvärde för metylenklorid har sammanställts och värderats. Metylenklorid metaboliseras till kolmonoxid vilket leder till bildning av kolmonoxidhemoglobin. Metylenklorid-exponering kan också försämra resultaten i psykometriska test. Dessa effekter har legat till grund för det nu gällande hygieniska gränsvärdet. Metylenklorid är mutagent i bakterietest och carcinogent för försöksdjur.

Vid diskussion av hygieniskt gränsvärde bör eventuella cancerframkallande effekter komma i första hand men hänsyn bör också tas till kolmonoxidhemoglobinbildningen och neuropsykiatriska effekter.

Nyckelord: Metylenklorid, gränsvärde, cancer, COHb, neuropsykiatriska effekter.

12. SUMMARY

I. Lundberg: Methylene chloride. Nordic expert group for documentation of exposure limit values. Arbete och Hälsa 1987:29, pp 1-49.

The literature concerning health effects relevant to a hygienic standard for methylene chloride has been reviewed. Methylene chloride is biotransformed to carbon monoxide and carboxyhemoglobin is formed. Exposure to methylene chloride may impair the performance in psychometric tests. The present exposure limit value is based on these effects.

Methylene chloride is a mutagen in bacterial test systems and is also carcinogenic to experimental animals. The possible carcinogenic effects of methylene chloride must be of prime concern when a new exposure limit value for methylene chloride is discussed. The formation of carboxyhemoglobin and the neuropsychiatric effects should also be considered.

Key words: Methylene chloride, exposure limit value, cancer, carboxy-hemoglobin, neuro- psychiatric effects.
In Swedish 113 references.

13. REFERENSER

- Adams JD, Erickson HH. The effects of repeated exposure to methylene chloride vapor. *Prepr Annu Sci Meet-Aerosp Med Assoc* (1976), 61-62
- Amoore 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), 272-280.
- Anders MW, Jakobson I. Biotransformation of halogenated solvents. *Scand J Work Environ Health* 11(1985), suppl 1, 23-32.
- Anders MW, Sunram JM. Transplacental passage of dichloromethane and carbon monoxide. *Toxicol Letters* 12(1982), 231-234.
- Andrae U, Wolff T. Dichloromethane is not genotoxic in isolated rat hepatocytes. *Arch Toxicol* 52(1983), 287-290.
- Angelo MJ, Pritchard AB, Hawkins DR, Waller AR, Roberts A. The pharmacokinetics of dichloromethane. I. Disposition in B6C3F1 mice following intravenous and oral administration. *Fd Chem Toxic* 24(1986), 965-974.
- Angelo MJ, Pritchard AB, Hawkins DR, Waller AR, Roberts A. The pharmacokinetics of dichloromethane. II. Disposition in Fisher 344 rats following intravenous and oral administration. *Fd Chem Toxic* 24(1986), 975-980.
- Aranyi C, O'Shea WJ, Graham JA, Miller FJ. The effects on inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses. *Fund Appl Toxicol* 6(1986), 713-720.
- Åstrand I, Övrum P, Carlsson A. Exposure to methylene chloride. I. Its concentration in alveolar air and blood during rest and exercise and its metabolism. *Scand J Work Environ Health* 1 (1975), 78-94.
- Bakinson MA, Jones RD. Gassings due to methylene chloride, xylene, toluene, and styrene reported to her majesty's factory inspectorate 1961-80. *Br J Ind Med* 42(1985), 184-190.
- Ballantyne B, Gazzard MF, Swanson DW. Ophthalmic toxicology of dichloromethane. *Toxicol* 6(1976), 173-187.
- Barrowcliff DF. Cerebral damage due to endogenous chronic carbon monoxide poisoning caused by exposure to methylene chloride. *J Soc Occup Med* 29(1979), 12-14.
- Benson T, Clayborn L, Brunner E. Elevated carbon monoxide levels from exposure to methylene chloride. *JAMA* 239(1978), 2341.
- Bergman K. Application of whole-body autoradiography to distribution studies of organic solvents. In: International symposium on the control of air pollution in the working environment. The Work Environment Fund/ILO, Stockholm,(1977), pp 128-139.

15. Bernoulli R, Engelhart G, Velvart J. Perorale Intoxikation mit Isocyanat und Methylenchlorid. *Schweiz Med Wschr* 108(1978), 866-868.
16. Bornschein RL, Hastings L, Manson JM. Behavioral toxicity in the offspring of rats following maternal exposure to dichloromethane. *Toxicol Appl Pharmacol* 52(1980),29-37.
17. Briving C, Hamberger A, Kjellstrand P, Rosengren L, Karlsson JE, Haglid KG. Chronic effects of dichloromethane on amino acids, glutathione, and phosphoethanolamine in gerbil brain. *Scand J Work Environ Health* 12(1986), 216-220.
18. Buie S, Pratt D, May JD. Diffuse pulmonary injury following paint remover exposure. *Am J Ind Med* 81(1986), 702-704.
19. Burek JD, Nitschke KD, Bell TJ, Wackerle DL, Childs RC, Beyer JE, Dittenber DA, Rampy LW, McKenna MJ. Methylene chloride: a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fund Appl Toxicol* 4(1984), 30-47.
20. Callen DF, Wolf C, Philpot RM. Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 77(1980), 55-63.
21. Carlsson A, Hultengren M. Metabolism av ¹⁴C-märkt metylenklorid. *Arbete och Hälsa* 1(1975).
22. Cherry N, Venables H, Waldron HA, Wells GG. Some observations on workers exposed to methylene chloride. *Br J Ind Med* 38(1981), 351-355.
23. Ciuchta HP, Savell GM, Spiker Jr RC. The effect of alcohols and toluene upon methylene chloride-induced carboxyhemoglobin in the rat and monkey. *Toxicol Appl Pharmacol* 49(1979), 347-354.
24. Collier H. Methylene dichloride intoxication in industry. A report of two cases. *Lancet* i; (1936), 594-595.
25. Cornish HH, Ling BP, Barth ML. Phenobarbital and organic solvent toxicity. *Am Ind Hyg Assoc J* 34(1973), 487-492.
26. Cunningham ML, Gandolfi AJ, Brendel K, Sipes IG. Covalent binding of halogenated volatile solvents to subcellular macromolecules in hepatocytes. *Life Sciences* 29(19), 1207-1212.
27. DiVincenzo GD, Hamilton L. Fate and disposition of (¹⁴C) methylene chloride in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 32(1975), 385-393.
28. DiVincenzo GD, Krasavage WJ. Serum ornithine carbonyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 35(1974), 21-29.
29. DiVincenzo GD, Yanno FJ, Astill BD. Human and canine exposure to methylene chloride vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 33(1972), 125-135.

30. DiVincenzo GD, Kaplan CJ. Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 59(1981), 130-140.
31. DiVincenzo GD, Kaplan CJ. Effect of exercise or smoking on the uptake, metabolism, and excretion of methylene chloride vapor. *Toxicol Appl Pharmacol* 59(1981), 141-148.
32. Duprat P, Delsant L, Gradiski D. Pouvoir irritant des principaux solvants chlorés aliphatiques sur la peau et les muqueuses oculaires du lapin. *Eur J Toxicol* 9(1976), 171-177.
33. Elovaara E, Hemminki K, Vainio H. Effects of methylene chloride, trichloroethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and toluene on the development of chick embryos. *Toxicol* 12(1979), 111-119.
34. Englisch JM. A case of probable phosgene poisoning. *Br Med J* 1(1964), 38.
35. Engström J, Bjurström R. Exposition för metylenklorid. Hält i underhudsfett. *Arbete och Hälsa* 1977:9.
36. Fagin J, Bradley J, Williams. Carbon monoxide poisoning secondary to inhaling methylene chloride. *Br Med J* 281(1980), 1461.
37. Fiserova-Bergerova V. Toxicokinetics of organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 11(1985)suppl 1, 7-21.
38. Friedlander B, Hearne T, Hall S. Epidemiologic investigation of employees chronically exposed to methylene chloride. Mortality analysis. *J Occup Med* 20(1978),657-666.
39. Fuxe K, Andersson K, Hansson T, Agnati LF, Eneroth P, Gustafsson JÅ. Central catecholamine neurons and exposure to dichloromethane. Selective changes in amine levels and turnover in tel- and diencephalic da and na nerve terminal systems and in the secretion of anterior pituitary hormones in the male rat. *Toxicol* 29(1984), 293-305.
40. Gamberale F, Annwall G, Hultengren M. Exposition för metylenklorid. Psykologiska funktioner. *Arbete och Hälsa*. 9(1974).
41. Gehring PJ. Hepatotoxic potency of various chlorinated hydrocarbon vapors relative to their narcotic and lethal potencies in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 13(1968), 287-298.
42. Gerritsen WB, Buschman CH. Phosgen poisoning caused by the use of chemical paint removers containing methylene chloride in ill-ventilated rooms heated with kerosene stoves. *Br J Ind Med* 17(1960), 187-189.
43. Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D. Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European communities. *Mutat Res* 90(1981), 91-109.

44. Green T. The metabolic activation of dichloromethane and chlorofluoromethane in a bacterial mutation assay using *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 118(1983), 277-288.
45. Hanke C, Ruppe I, Otto J. Untersuchungsergebnisse zur toxischen Wirkung von Dichlormethan bei Fussbodenlegern. *Z ges Hyg Grenzgeb.* 20(1974), 81-84.
46. Hardin BD, Manson JM. Absence of dichloromethane teratogenicity with inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 52(1980), 22-28.
47. Hatch GG, Mamay PD, Ayer ML, Casto BC, Nesnow S. Chemical enhancement of viral transformation in syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res* 43(1983), 1945-1950.
48. Hearne FT, Friedlander BR. Follow-up of methylene chloride study. *J Occup Med* 23(1981), 660.
49. Hearne FT, Grose F, Pifer J, Friedlander B, Raleigh R. Methylene chloride mortality study: Dose-response characterization and animal model comparison. *J Occup Med* 29(1987), 217-228.
50. Hughes JP. Hazardous exposure to some so-called safe solvents. *JAMA* 156(1954), 234-237.
51. IARC. International Agency for Research Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. IARC monographs volume 41. Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures. IARC, Lyon 1986, pp 43-85.
52. IPCS. International programme on chemical safety. Environmental health criteria 32: Methylene chloride. World health organization, Geneva 1984.
53. Jongen WMF, Alink GM, Koeman JH. Mutagenic effect of dichloromethane on *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 56(1978), 245-248.
54. Jongen WMF. Relationship between exposure time and metabolic activation of dichloromethane in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 136(1984), 107-108.
55. Jongen WMF, Harmsen EGM, Alink GM, Koeman JH. The effect of glutathione conjugation and microsomal oxidation on the mutagenicity of dichloromethane in *S. typhimurium*. *Mutat Res* 95(1982), 183-189.
56. Jongen WMF, Lohman PHM, Kottenhagen MJ, Alink GM, Berends F, Koeman JH. Mutagenicity testing of dichloromethane in short-term mammalian test systems. *Mutat Res* 81(1981), 203-213.
57. Kirschman JC, Brown NM, Coots RH, Morgareidge K. Review of investigations of dichloromethane metabolism and subchronic oral toxicity as the basis for the design of chronic oral studies in rats and mice. *Fd Chem Toxic* 24(1986), 943-949.

58. Klaassen CD, Plaa GL. Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 9(1966), 139-151.
59. Klaassen CD, Plaa GL. Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 10(1967), 119-131.
60. Kubic VL, Anders MW, Engel RR, Barlow CH, Caughey WS. Metabolism of dihalomethanes to carbon monoxide I. In vivo studies. *Drug Metab Dispos* 2(1974), 53-57.
61. Kurppa K, Vainio H. Effects of intermittent dichloromethane inhalation on blood carboxyhemoglobin concentration and drug metabolizing enzymes in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 32(1981), 535-544.
62. Kuzelova M, Vlasak R. The effect of dichloromethane on the health of workers engaged in the manufacture of plastic film and the determination of formic acid as a metabolite of dichloromethane. Original på tjeckiska. *Pracov Lek* 18(1966), 167-170.
63. Leonardos G, Kendall D, Barnard N. Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J Air Pollut Control Ass* 19(1969), 91-95.
64. MacEwen JD, Vernot EH, Haun CC. Continuous animal exposure to dichloromethane. *Govt Rep Announce* 72(1972), 55.
65. McKenna MJ, Zempel JA. The dose-dependent metabolism of (14C) methylene chloride following oral administration to rats. *Food Cosmet Toxicol* 19(1981), 73-78.
66. McKenna MJ, Zempel JA, Braun WH. The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 65(1982), 1-10.
67. Miller L, Friederici H, Engel G. Acute tubular necrosis after inhalation exposure to methylene chloride. *Arch Intern Med* (1985), 145-146.
68. Moskowitz S, Shapiro H. Fatal exposure to methylene chloride vapor. *Arch Ind Hyg Occup Med* 6(1952), 116-123.
69. Nestmann ER, Otson R, Williams DT, Kowbel DJ. Mutagenicity of paint removers containing dichloromethane. *Cancer Letters* 11(1981), 295-302.
70. NIOSH. Methylene chloride. Current Intelligence Bulletin 46. U.S Department of Health and Human Services. NIOSH, 1986.
71. NIOSH. Criteria for a recommended standard - occupational exposure to methylene chloride. NIOSH (1976).
72. NIOSH. NIOSH manual of analytical methods, 3rd edition U.S. Department of health and human services, NIOSH 1984.
73. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 12. Kolmonoxid. *Arbete och Hälsa*. 1980:8.

74. Nerpoth K, Witting U, Springorum M, Witting Ch. Induction of microsomal enzymes in the rat liver by inhalation of hydrocarbon solvents. *Int Arch Arbeitsmed* 33(1974), 315-321.
75. NTP. National Toxicology Program. Technical report series. Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride). NTP TR 306, 1986, NIH Publ no. 86-2562. U.S. Department of Health and Human Services, 1986.
76. Ott MG, Skory LK, Holder BB, Bronson JM, Williams PR. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. General study design and environmental considerations. *Scand J Work Environ Health* 9(1983), suppl 1, 1-7.
77. Ott MG, Skory LK, Holder BB, Bronson JM, Williams PR. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. Mortality. *Scand J Work Environ Health* 9(1983), suppl 1, 8-16.
78. Ott MG, Skory LK, Holder BB, Bronson JM, Williams PR. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. Clinical laboratory evaluation. *Scand J Work Environ Health* 9(1983), suppl 1, 17-25.
79. Ott MG, Skory LK, Holder BB, Bronson JM, Williams PR. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. Twenty-four hour electrocardiographic monitoring. *Scand J Work Environ Health* 9(1983), suppl 1, 26-30.
80. Ott MG, Skory LK, Holder BB, Bronson JM, Williams PR. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. Metabolism data and oxygen half-saturation pressure. *Scand J Work Environ Health* 9(1983), suppl 1, 31-38.
81. Pankow D, Gutewort R, Glatzel W, Tietze K. Effects of dichloromethane on the sciatic motor conduction velocity of rats. *Experientia (Basel)* 35(1979), 373-374.
82. Perocco P, Prodi G. DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro. *Cancer Letters* 13(1981), 213-218.
83. Peterson JE. Modeling the uptake, metabolism and excretion of dichloromethane by men. *Am Ind Hyg Assoc J* 39(1978), 41-47.
84. Plaa GI, Larson RE. Relative nephrotoxic properties of chlorinated methane, ethane, and ethylene derivatives in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 7(1965), 37-44.
85. Putz VR, Johnson BL, Setzer JV. A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. *J Environ Pathol Toxicol* 2(1979), 97-112.
86. Puurunen J, Sotaniemi E. Usefulness of follow-up liver-function tests after dichloromethane exposure. *Lancet* i (1985), 822.

87. Ratney RS, Wegman DH, Elkins HB. In vivo conversion of methylene chloride to carbon monoxide. *Arch Environ Health* 28(1974), 223-226.
88. Riley EC, Fassett DW, Sutton WL. Methylene chloride vapor in expired air of human subjects. *Am Ind Hyg Assoc J* 27(1966), 341-348.
89. Rinzema IC, Silverstein LG. Hazards from chlorinated hydrocarbon decomposition during welding. *Am Ind Hyg Assoc J* 33(1972), 35-40.
90. Roberts CJC, Marshall FPF. Recovery after "lethal" quantity of paint remover. *Brit Med J* i (1976), 20-21.
91. Rosengren LE, Kjellstrand P, Aurell A, Haglid KG. Irreversible effects of dichloromethane on the brain after long term exposure: a quantitative study of DNA and glial cell marker proteins S-100 and GFA. *Br J Med* 43(1986), 291-299.
92. Sahu S, Lowther D, Ulsamer A. Biochemical studies on pulmonary response to inhalation of methylene chloride. *Toxicol Letters* 7(1980), 41-45.
93. Savolainen H, Pfäffli P, Tengen M, Vainio H. Biochemical and behavioral effects of inhalation exposure to tetrachloroethylene and dichloromethane. *J Neuropathol Exp Neurol* 36(1977), 941-949.
94. Schwetz BA, Leong BKJ, Gehring PJ. The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 32(1975), 84-96.
95. Serota DG, Thakur AK, Ulland BM, Kirschman JC, Brown NM, Coots RH, Morgareidge K. A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. I. Rats. *Fd Chem Toxic* 24(1986), 951-958.
96. Serota DG, Thakur AK, Ulland BM, Kirschman JC, Brown NM, Coots RH, Morgareidge K. A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. II. Mice. *Fd Chem Toxic* 24(1986), 959-963.
97. Simmon V, Kauhanen K, Tardiff G. Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: Scott D, Bridges BA, Sobels FH (eds). *Progress in genetic toxicology*. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1977, pp. 249-258.
98. Stewart RD, Fisher TN, Hosko MJ, Peterson JE, Baretta ED, Dodd HC. Experimental human exposure to methylene chloride. *Arch Environ Health* 25(1972), 342-348.
99. Stewart RD, Dodd HC. Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* (1964), 439-446.
100. Stewart RD, Hake CL. Paint remover hazard. *JAMA* 235(1976), 398-401.
101. Stewart RD, Hake CL, Wu A. Use of breath analysis to monitor methylene chloride exposure. *Scand J Work Environ Health* 2(1976), 57-70.

102. Stevens JL, Ratnayake JH, Anders MW. Metabolism of dihalomethanes to carbon monoxide. IV. Studies in isolated rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 55(1980), 484-489.
103. Tariot PN. Delirium resulting from methylene chloride exposure: case report. *J Clin Psychiatry* 44(1983), 340-342.
104. Taskinen H, Lindbohm M-L, Hemminki K. Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *Br J Ind Med* 43 (1986), 199-205.
105. Thilagar AK, Kumaro V. Induction of chromosome damage by methylene chloride in CHO cells. *Mutat Res* 116(1983), 361-367.
106. Toftgård R, Nilén OG, Gustafsson J-Å. Dose dependent induction of rat liver microsomal cytochrome P-450 and microsomal enzymatic activities after inhalation of toluene and dichloromethane. *Acta Pharmacol Toxicol* 51(1982), 108-114.
107. Tsuruta H. Percutaneous absorption of organic solvents. 1. Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind Health* 13(1975), 227-236.
108. Weinstein RS, Boyd DD, Back KG. Effects of continuous inhalation of dichloromethane in the mouse: Morphologic and functional observations. *Toxicol Appl Pharmacol* 23(1972), 660-679.
109. Weiss G. Toxische Enzephalose beim beruflichen Umgang mit Methylchlorid. *Zbl Arbeitsmed Arbeitsschutz*. 17(1967), 282-285.
110. Wells GG, Waldron HA. Methylene chloride burns. *Br J Ind Med* 41(1984), 420.
111. Verrett J, Scott W, Reynaldo E, Alterman E, Thomas C. Toxicity and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo. *Toxicol Appl Pharmacol* 56 (1980), 265-273.
112. Winneke G. The neurotoxicity of dichloromethane. *Neurobehav Toxicol* 3, (1981), 391-395.
113. Vozovaja MA, Maljarova LK, Enikeeva RM. Levels on methylene chloride in biological media in pregnant or lactating female workers of an industrial rubber products factory. Original på ryska. *Gig Tr Prof Zabol* 4(1974), 42-43.

APPENDIX I Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av metylenklorid i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	Anm	Ref
Australien	720	200	1978		12
Belgien	350	100	1985		18
BRD	360	100	1985		7
Danmark	175	50	1985	H	3
DDR	250 750		1981 "-"	T	5
Finland	350 525	100 250	1981 "-"	15 min	16
Frankrike	360 1800	100 500	1986 "-"	8 tim 15 min	17
Island	350	100	1978		14
Italien	360	100	1978		12
Japan	1740	500	1980		13
Jugoslavien	500	144	1971		12
Nederländerna	350 1750	100 500	1986 "-"	KTV	11
Norge	245	70	1984		1
Polen	50		1976		12
Rumänien	500 700		1975 "-"		12
Schweiz	360	300	1986		19
Sovjetunionen	50		1978		8
Storbritannien	350 870	100 250	1986 "-"	STEL	6
Sverige	250 500	70 150	1985 "-"	H KTV	4

Land	mg/m ³	ppm	år	Anm	Ref
Tjeckoslovakien	500 2500		1978 "-"	T	10
Ungern	50 250		1980 "-"	T	2
USA (ACGIH)		50	1986-87	K misstänkt	15
Österrike	360	100	1983		9

H = upptas genom huden

K = cancerframkallande

KTV = korttidsvärde

T = takvärde

STEL = short-term exposure limit (10 min)

REFERENSER TILL APPENDIX I

- Administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo(1984).
- A munkavédelemről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest, 1980.
- Arbejdstilsynets liste over grænsevaerdier for stoffer og materialer 1985. København, ISBN 87-7534-241-3.
- Arbetskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1984:5, Liber Tryck, Stockholm (1984).
- DDR-Standard: Maximal zulässige Konzentrationen gesundheitsgefährdender Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz. TGL 32610/02, Gruppe 963601. Staatsverlag der DDR, 1080 Berlin (1981).
- Guidance Note EH 40/86 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1986. ISBN 0-11-883929-2.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1985. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1985). ISBN 3-527-27339-5.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978 in der Sowjetunion: Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39 (1979) 56-62.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. MAK-Werte 1983. Österreichischen Gewerkschaftsband, Gewerkschaft der Chemiarbeiter. Verlag des PGB Ges. m.b.H., Wien.
- Ministerstvo zdravotnictví CSR: Hygienické predpisy Svazek 39/1978. Prag 1978.

11. De nationale MAC-lijst 1986. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1986. ISSN: 0166-8935.
12. 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).
13. 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).
14. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitrefni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
15. Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1986-87. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1986). ISBN 0-936712-61-4.
16. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
17. Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des lieux de travail. ND 1609-125-86, Cah Notes Doc No 125, 1986.
18. Valeurs limites tolerables, Commissariat général à la promotion du travail. Bruxelles 1985.
19. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Teil-Revision 1986 der Ausgabe 1984. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, Lucerne 1986.

APPENDIX II Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen:

Acetaldehyd	69	Arbete och Hälsa	1986:25
Aceton	72	"	1986:39
Akrylater och metakrylater	42	"	1983:21
Akrylnitril	55	"	1985: 4
Allylalkohol	65	"	1986: 8
Ammoniak	71	"	1986:31
Arsin	73	"	1986:41
Asbest	39	"	1982:29
Benomyl	50	"	1984:28
Bensen	20	"	1981:11
Borsyra och borax	13	"	1980:13
I-Butanol	17	"	1980:20
Cyklohexanon och cyklopentanon	63	"	1985:42
Dekan och undekan	75	"	1987:25
Dihydrogensulfid	40	"	1982:31
Diisocyanater	9	"	1979:33
-"-	58	"	1985:19
Dimetylformamid	38	"	1982:28
Dioxan	28	"	1982: 6
Epiklorhydrin	19	"	1981:10
Etylbensen	67	"	1986:19
Etylenglykol	14	"	1980:14
Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater	62	"	1985:34
Etylenoxid	29	"	1982: 7
Fenol	51	"	1984:33
Formaldehyd	1	"	1978:21
-"-	37	"	1982:27
Ftalater	31	"	1982:12
Furfurylalkohol	49	"	1984:24
Halotan	47	"	1984:17
Hexan	16	"	1980:19
n-Hexan	68	"	1986:20
Hydrazin och hydrazinsalter	56	"	1985: 6
Hydrogenfluorid	41	"	1983: 7
Industribensin	35	"	1982:21

Isopropanol	15	Arbete och Hälsa	1980:18
Kadmium	27	"	1981:29
Klor och kloridoxid	11	"	1980: 6
Klorfenoler	54	"	1984:46
Klormequatklorid	52	"	1984:36
Kobolt	32	"	1982:16
Kolmonoxid	12	"	1980: 8
Koppar	18	"	1980:21
Krom	8	"	1979:33
Lustgas	34	"	1982:20
Mangan och metylcyklopentadienyl- mangantrikarbonyl, MMT	30	"	1982:10
MCPA (4-klor-2-metylfenoxiättiksyra)	23	"	1981:14
Metanol	53	"	1984:41
Metylbromid	74	"	1987:18
Metylenklorid	5	"	1979:15
Metyletylketon	43	"	1983:25
Metylkloroform (1,1,1-triklorethan)	21	"	1981:12
Mineralsk terpentin/lacknafta	64	"	1986: 1
Mineralull	25	"	1981:26
Motorbensin	46	"	1984: 7
Nickel	26	"	1981:28
Nitrösa gaser	45	"	1983:28
Oorganisk arsenik utom arsenikväte	24	"	1981:22
Oorganiskt bly	6	"	1979:34
Oorganiskt kvicksilver	59	"	1985:20
Oljedimma	57	"	1985:13
Ozon	70	"	1986:28
Propylenglykol	44	"	1983:27
Propylenoxid	60	"	1985:23
Redestilleret petroleum (Fotogen)	61	"	1985:24
Styren	4	"	1979:14
Svaveldioxid	48	"	1984:18
Syntetiska pyretroider: permetrin	36	"	1982:22
Tetrakloretylen	7	"	1979:25
Toluen	2	"	1979: 5
Triklöretylen	3	"	1979:13
Vanadin	33	"	1982:18

Vinylklorid	66	Arbete och Hälsa	1986:17
Xylen	10	"	1979:35
Zink	22	"	1981:13

Insänt för publicering 1987-08-13