

ARBETE OCH HÄLSA

1987:

11. **Jan Rudling:**
Organic solvent vapor analysis of work-place air.
12. **Gunh Mellström and Birgitta Carlsson:**
Second Scandinavian symposium on protective clothing against chemicals and other health risks. 5-7 November 1986, Solna/Stockholm, Sweden.
13. **Anders Iregren, Ove Almkvist, Mona Klevegård och Ulf Åslund:**
Utvärdering av sex datoradministrerade test för användning vid diagnostisering av lösningsmedelsskada.
14. **Rolf Alexandersson, Ing-Marie Andersson, Göran Hedenstierna, Gunnar Rosén och Ester Randma:**
Lungpåverkan hos limmare i träindustrin. En femårsuppföljning av formaldehydexponerade arbetare.
15. **Bengt-Olov Wikström, Anders Kjellberg och Margareta Örelius:**
Helkroppsvibrationer: En prövning av olika metoder för utvärdering av stötar.
16. **Francesco Gamberale, Ann-Sofie Ljungberg, Görel Annwall och Åsa Kilbom:**
En experimentell utvärdering av psykofysiska kriterier vid repetitivt lyftarbete.
17. **Principer och metoder för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.**
18. **Åke Svensson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 74. Metylbromid.
19. **Jan-Erik Hansson:**
Förarmiljön i skogsmaskiner.
20. **Rolf Alexandersson, Göran Hedenstierna, Gunnar Rosén och Ester Randma:**
Exponering och lungpåverkan hos ytbehandlare inom träindustrin.
21. **Pertti Kuusisto, Göran Lidén, Birgit Rousch och Sven Holmquist:**
Uppladdat trädamm inverkan på provtagning med filtermetoden.
22. **Christine Brulin, Bengt Jonsson och Sigvard Karlehagen:**
Besvär i rörelseorganen bland SJ-anställda bussförare.
23. **Peter Söderkvist:**
Kriteriedokument för gränsvärden: Terpentin/Terpener (α -pinen, β -pinen, Δ^3 -carenen).
24. **Peter Westerholm, Ulf Bergqvist, Lennart Dencker, Bernhard Frankenhaeuser, Bengt Knave, Carola Lidén, Krister Stendahl, Kajsa Sundström-Feigenberg, Gunnela Westlander och Jörgen Winkel:**
Bildskärmsarbete - en aktuell arbetsmiljöfråga. En utbildningsdag vid Statens Miljömedicinska Laboratorium.
25. **Søren Kjærgaard og Lars Mølhav:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 75. n-Decan och n-Undecan.
26. **Per Gustavsson, Staffan Krantz och Bo Holmberg:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Man-Made Mineral Fibres (MMMMF).
27. **Olle Nygren:**
Organometallic compounds in the work environment.
28. **Lars Olander, Johan Johansson och Rolf Johansson:**
Luftrenares effekt på tobaksrök.
29. **Ingvar Lundberg:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 76. Metylenklorid.
30. **Bengt-Olov Hallberg och Jan Rudling:**
Utveckling av en diffusionsprovslare för absorption av gasformiga luftföroreningar i vätska.
31. **Mats Hagberg, Bert Jacobsson, Ulf Landström, Lissi Thomasson och Lars Widman:**
Förekomst av och relativa risker för muskuloskeletalta besvär och neurologiska symtom i händerna hos betongarbetare.
32. **Ewa Menckel:**
Successful Accident Prevention Programmes. Proceedings from a workshop of XIth Congress on the Prevention of Occupational Accidents and Diseases.
33. **Mats Hagberg och David H Wegman:**
Förekomst av och relativa risker för skulder-nacksjukdomar i olika yrkesgrupper.
34. **Marianne Gerner Björkstén och Bengt Jonsson:**
Besvär från rörelseorganen bland läkarsekreterare.
35. **Anita Nilsson Granström, Britt-Inger Wenngren, Bertil Rudell, Ulf Hammarsström och Birgitta Kolmodin-Hedman:**
Yrsel som subjektivt symtom och oculomotorisk störning vid svetsning.
36. **Lone Donbæk Jensen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 77. Træstøv.
37. **Ingela Rystedt:**
Handeksem hos atopiker.
38. **Per Lundberg:**
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 8.
39. **Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards VIII.
40. **G Heimbürger and P Lundberg (Eds):**
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1987.
41. **Per Löfstedt och Ulf Landström:**
Buller, vibrationer och vakenhet under lastbilskörning.

Arbete och Hälsa 1988:26

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESOKUMENTATION

80

VINYLACETAT

av

Jorma Mäki-Paakkanen och Hannu Norppa

Helsingfors, oktober 1988

ISBN 91-7045-004-8

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 arbeidsmiljøinstitut, Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Adolf Schaich Fries	Arbejdsmiljøinstituttet, 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 nationella expertgruppsledamoten fungerar som referent. Förslaget diskuteras och bearbetas av expertgruppen innan det blir antaget.

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

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta

i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av FD Hannu Norppa och FD Jorma Mäki-Paakkanen, Institutet för arbetshygien, Helsingfors.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte 1987.11.02 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

	Sid
BAKGRUND	7
Fysikalisk-kemiska egenskaper	"
TOXIKOLOGI	9
1 METABOLISM	"
1.1 Upptag	"
1.2 Distribution	"
1.3 Biotransformation	10
1.4 Eliminering	12
1.5 Biologiska halveringstider	13
1.6 Faktorer som påverkar metabolismen	14
2 TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	"
3 ORGANEFFEKTER	15
3.1 Hud och slemhinnor	"
3.2 Andningsorgan	16
3.3 Lever	18
3.4 Njurar	"
3.5 Mag-tarmkanal	"
3.6 Blod och blodbildande organ	19
3.7 Hjärta och blodkärl	"
3.8 Nervsystem	"
3.9 Fortplantningsorgan	21
3.10 Foster	"
4 ALLERGI	"
5 GENOTOXISKA EFFEKTER	"
6 CANCEROGENA EFFEKTER	22
7 EXPONERINGSINDIKATORER	23
7.1 Lufthalter	"
7.2 Biologiska indikatorer	24
8 SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	"
9 FORSKNINGSBEHOV	26
10 VÄRDERING	"
11 SAMMANFATTNING	30

12	SUMMARY	31
13	REFERENSER	32
APPENDIX I	Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av vinylacetat i luft	39
APPENDIX II	Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen	42

BAKGRUND

Vinylacetat är en av de viktigaste monomererna inom plastindustrin. Det används för produktion av polyvinylacetat-emulsioner och -harts, polyvinylalkohol, polyvinylbutyral, vinylklorid-vinylacetat copolymerer, etylen-vinylacetatharts samt emulsioner för andra ändamål. Exponering för vinylacetat kan förekomma, förutom vid de tidigare nämnda produktionslinjerna, även vid produktion av vinylacetat inom industrier som använder polymerer innehållande vinylacetatmonomerer. Polyvinylacetat används i bindemedel, målarfärger, som bindemedel vid ytbehandling av papper och icke-vävd material, vid textilbehandling, i bläck, i gummibaser, samt vid förbehandling av takplattor. Polyvinylalkohol används vid formgivning och ytbehandling av papper, appreturmedel och formgivare av textiliers varpgarn, som fiber, som komponent i bindemedel, som film, samt som förtjockningsmedel i ytbehandlingsmedel av latex. Polyvinylbutyral används som bindande yta vid produktion av säkerhetsglas samt i betande grundfärg för stål.

Ett NIOSH dokument om arbetsbetingad exponering för vinylacetat publicerades år 1978 (51). IARC publicerade en monografi om vinylacetat, polyvinylacetat och polyvinylalkohol år 1979 och om vinylacetat år 1986 (31,32).

Fysikalisk-kemiska (31,32,51,71)
egenskaper

CAS-nummer: 108-05-4
 Kemiskt namn: vinylacetat
 Synonymer: 1-acetoxietylen, etenylacetat,
 vinylacetat monomer, vinyl A
 monomer, vinyletanoat, ättiksyra
 etenylester, ättiksyra vinylester

Bruttoformel:	$C_4H_6O_2$
Strukturformel:	$H_2C=CH-O-C(=O)CH_3$
Molekylvikt:	86,09
Almänna egenskaper:	färglös vätska med söt stickande lukt, irriterande
Densitet:	$d_4^{20} = 0,9317$, ångdensitet 3 (luft=1)
Smältpunkt:	-93,2°C (71)
Kokpunkt:	72,2°C (71)
Ångtryck:	13,3 kPa vid 23,3°C, (71), 15,3 kPa vid 25°C (32)
Löslighet:	i vatten vid 20°C 2,5 g/100 ml (51), 2,0 g/100 ml (32), löslig i etanol, eter, aceton, bensen, kloroform, och i de flesta organiska lösningsmedel
Omvandlingsfaktorer:	1 mg/m = 0,284 ppm 1 ppm = 3,52 mg/m ³
Renhetsgrad i tekniska preparat:	99,9 %
Föroreningar:	etylacetat 323 mg/kg, vatten 240 mg/kg, metylacetat 175 mg/kg, acetaldehyd 6 mg/kg, akrolein 1 mg/kg (typisk för väst-europeisk vinylacetat enligt 31,32); inhibitorer: hydrokinon 3-5 eller 14-17 mg/l eller difenylamin 200-300 mg/l
Lukttröskelsvärden:	Lukttröskeln har angivits till 0,4-5 mg/m ³ (0,1-1,4 ppm) (22,16,26,61, 51). Reversibel avtrubbning av luktsinnet rapporterades efter korta exponeringspass (kortare än 4 timmar) för 68 mg/m ³ (19,5 ppm) (51). I vattenlösning har en vinylacetatkoncentration på 1,022 µmol/l föreslagits som lukttröskel (6).

TOXIKOLOGI

1 METABOLISM

1.1 Upptag

De primära yrkesbetingade exponeringsvägarna för vinylacetat är inandning av ångor samt hud- och ögonkontakt med vinylacetatlösning (51). Ingen kvantitativ information är tillgänglig angående upptag av vinylacetat hos människa. I några få tillgängliga djurstudier konstateras att vinylacetat, givet oralt eller via inandning, absorberas snabbt (17,64).

Studier med kaniner, exponerade via inhalation för ospecificerade halter av vinylacetat, påvisade ett upptag på ca. 70% (17). Retentionsgraden ändrades inte under exponeringen. Mätningar gjorda 1 minut efter exponeringens slut visade en snabb minskning av utandningsluftens vinylacetathalter. Inget vinylacetat kunde detekteras i blod hos kaninerna under eller efter exponeringen. Dessa fynd tyder på att inhaled vinylacetat snabbt bryts ned i kroppen (se 1.3.).

När råttor i slutna exponeringskammare exponerades via inhalation för olika halter av vinylacetat (ungefärliga begynnelsehalter på 2700-4850 mg/m³, dvs. 770-1380 ppm), visade minskningen av atmosfärens vinylacetathalt ett icke-lineärt mönster med reaktionskinetik av nollte ordningen under första halvan av experimentet, följt av reaktionskinetik av första ordningen vid låga lufthalter av vinylacetat (64). Det föreslogs att andningshastigheten hos råttor utgjorde den begränsande faktorn vid upptag via lungorna.

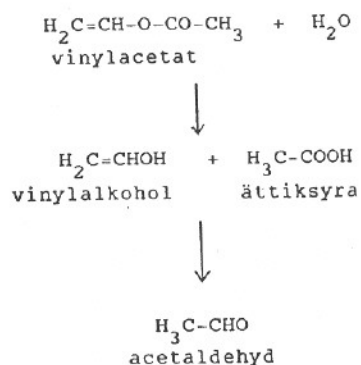
1.2 Distribution

Inga publicerade data har påträffats avseende distributionen av vinylacetat hos människor eller djur. Vinylacetat som

sådant distribueras kanske inte så effektivt i vävnaderna, eftersom det tycks hydrolyseras snabbt av esteraser i blodet (17,64).

1.3 Biotransformation

Vinylacetat hydrolyseras snabbt av esteraser till ättiksyra och (via en teoretisk instabil intermediär, vinylalkohol) till acetaldehyd i många biologiska system (17,27,54,64).



Acetaldehyd oxideras därefter i levern av aldehyddehydrogenas (möjligen med hjälp av aldehydoxidas och xantinoxidas) till ättikssyra. Ättikssyran kan därefter, i form av acetylcoenzym A, delta i den normala endogena metabolismen av föreningar med två kolatomer, huvudsakligen via trikarboxylsyrcykeln. En liten del kan delta i syntesen av endogena föreningar, medan majoriteten slutligen kommer att oxideras till koldioxid. Mindre reaktionsvägar inkluderar dismutation av acetaldehyd till etanol (och reoxidation av etanol tillbaka till acetaldehyd) samt bindning av acetaldehyd till makromolekyler (proteiner, neuropeptider, nukleinsyror, membranstrukturer) och till mindre molekyler (aminosyror, biogena aminer, sulfhydrylföreningar, cofaktorer).

Snabb (1-2 minuter) hydrolyys av vinylacetat, in vitro, har rapporterats i helblod, plasma och intakta eller hemolyserade och tvättade erythrocyter hos människa och råtta, i utspädda plasmaprover och helblod från människa, råtta och mus, i helblodsodlingar av humana lymfocyter, i utspädda leverhomogenat från råtta eller mus, samt i mikrosomala, mitokondriära, 1000xg supernatanter och cytosoliska fraktioner från råttlever och -lunga (17,27,54,64).

Enzymer av varierande biologiskt ursprung har visats kunna hydrolysera vinylacetat in vitro. Dessa inkluderar renad karboxylesteras från svinlever, renad butyrylkolinesteras från human plasma, renad acetylkolinesteras från humana erythrocyter, samt lipas från bukspottskörteln hos gris (13,64).

Hydrolyys av vinylacetat till acetaldehyd tycks ske mycket snabbt även in vivo. Kaniner som inhalerat en ospecificerad halt av vinylacetat hade ingen vinylacetat i blodet, varken under eller efter experimentet (17). Råttor som exponerats för vinylacetat (via inhalation) tills de förlorade medvetandet, hade i medeltal $10,4 \times 10^{-3}$ mmol acetaldehyd/l blod (45,8 $\mu\text{g} \%$). Råttorna förlorade medvetandet efter inhalation av acetaldehyd med en genomsnittlig halt av $6,9 \times 10^{-3}$ mmol acetaldehyd per liter blod (30,4 $\mu\text{g} \%$), vilket ansågs tyda på att acetaldehyd kan ackumuleras något vid vinylacetat-förgiftning (17).

Beräkningar av metabolisk elimineringshastighet hos råttor exponerade via inhalation för 880-4200 mg vinylacetat/m³ (250-1200 ppm) tydde på att vinylacetatets metabolism står i en linjär korrelation till atmosfäriska halter vid konstanta koncentrationer upp till 2300mg/m³ (650 ppm) (64). Vid halter som översteg denna nivå, kunde man konstatera ett mättnadsfenomen (64). Farmakokinetiken av vinylacetat hos råttor påverkades inte av förbehandling med dietyl-ditiokarbamat (känd för sin förmåga att inhibera biotransformation medierad av monooxygenaser). Detta tydde på att

monooxygenaser, vilka kan orsaka epoxidering av vinylacetatets vinylgrupp, inte spelar någon större roll vid metabolismen. Utandning och tillfälligt ökade halter av acetaldehyd i luften i ett slutet system tydde också på biotransformation av vinylacetat till acetaldehyd (64).

Råttor exponerade för vinylacetat via inhalation (10-500 mg/m³, d.v.s. 2,8-142 ppm) 5 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 6 månader, visade en tillfällig sänkning i halten av cytokrom P-450 och mikrosomala proteiner i levern (28). Man kunde emellertid inte konstatera bindning av vinylacetat till cytokrom P-450 in vitro i fenobarbitalinducerade råttlevermikrosomer, ej heller minskade det halten cytokrom P-450, cytokrom b₅, hem eller NADPH-cytokrom-c-reduktas, eller ökade CO-inducerad oxidation av NADPH (33).

Vinylacetat kan enligt rapporter konjugeras med glutation via en långsam enzymkatalyserad reaktion i närvaro av dialyserad supernatant från råttlever (10). Intraperitoneal injektion av vinylacetat i marsvin (500 mg/kg), möss (300 mg/kg) och råttor (450 mg/kg) sänkte halterna av icke-proteintioler i levern med 50% (inom 10 minuter), 23% (efter 4 timmar) resp. 10% (effekten signifikant först efter 4 timmar) (29). Efter en oregelbunden period av exponering (5 timmar/dag under 6 månader) för 10, 100 eller 500 mg vinylacetat/m³ (2,8, 28 eller 142 ppm), observerades en sänkning på ca 20% av halten -SH i levern, utan något märkbart dos-respons förhållande (29). Boyland och Chasseaud (11) observerade hos vinylacetatexponerade råttor GSH-nivåer nedsatta till 70% jämfört med kontrollnivån i levern 30 minuter efter intraperitoneal injektion (746 mg/kg, dvs. 0,8 ml/kg). Två timmar efter behandlingen steg halten emellertid till 134%.

1.4 Eliminering

Det finns inga publicerade studier om eliminering av vinylacetat hos människa.

Hos försöksdjur verkar exkretionen av vinylacetatmetaboliter vara en snabb process som främst sker via utandningsluften (CO₂). Endast en liten del verkar avsöndras via urin och avföring (metaboliterna i urin och avföring var inte identifierade) (27).

96 timmar efter oral tillförsel av radioaktivt märkt vinylacetat till råttor, eliminerades största delen (87%) av den tillförda radioaktiviteten via utandningsluften och endast 1,2% återfanns i avföring och 3% i urin (27).

96 timmar efter exponering av råttor via inhalation av radioaktivt märkt vinylacetat fanns största delen (70%) av den observerade radioaktiviteten i utandningsluften. Endast en liten del av radioaktiviteten fanns i avföring (3,9%) och urin (3%) (27).

Vinylacetats huvudmetabolit i utandningsluften hos råttor, exponerade via inhalation eller oral tillförsel, tycks vara koldioxid (27). Även acetaldehyd har observerats i utandningsluften hos råttor exponerade för vinylacetat i ett slutet system (64). Minskningen av de ursprungliga halterna av vinylacetat på 4750 eller 2100 mg/m³ (1350 eller 600 ppm) i luften i ett slutet system skedde parallellt med en tillfällig ökning av acetaldehydhalter, med toppar på respektive 300 mg/m³ (160 ppm) och 110 mg/m³ (60 ppm), 0,5 resp. 0,4 timmar efter experimentets början. Gas- och vätskekromatografiska analyser av utandningsluften hos råttor, som behandlats intraperitonealt med olika doser av vinylacetat, visade inga tecken på förekomsten av denna förening.

1.5 Biologiska halveringstider

I litteraturen har inga halveringstider givits för vinylacetat hos försöksdjur eller människor. Studier angående gasupptaget, metabolismen och kinetiken av vinylacetat hos råttor och möss

tyder på att vinylacetat hydrolyseras mycket snabbt i blodet med en halveringstid jämförbar med värden erhållna in vitro (64).

I råttblod, in vitro, har vinylacetat ($2,21 \times 10^{-3}$ mol/l) rapporterats helt omvandlas till acetaldehyd inom 1-2 minuter. Effektiv formation av acetaldehyd kunde även konstateras 3 minuter efter tillsats av vinylacetat till helblod, plasma och en suspension av intakta eller hemolyserade erythrocyter från människa och råttor (17). Enligt mätningar skedde spontan hydrolys av vinylacetat mycket långsammare än den enzymkatalyserade reaktionen, med halveringstider på respektive 4,5 och 3 timmar i en buffertlösning vid pH 7,4 resp. 8,0 (64).

1.6 Faktorer som påverkar metabolismen

Inga data fanns i litteraturen angående metabolismen av vinylacetat hos människor.

Hos råttor begränsas vinylacetats upptag av den maximala andningshastigheten (64). Förbehandling med dietyldi-tiokarbamat, en hämmare av mikrosomal monooxygenering, hade ingen inverkan på farmakokinetiken av vinylacetat hos råttor. Eftersom acetaldehyd bildas vid hydrolys av vinylacetat, kan faktorer som inverkar på metabolismen av acetaldehyd (se 73) spela en viktig roll vid vinylacetatexponering.

2 TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Eftersom vinylacetat hydrolyseras snabbt i kroppen, orsakas dess toxicitet sannolikt av metaboliter av vilka acetaldehyd är den mest reaktiva. Det finns inga bevis för att vinylacetat skulle epoxideras, varför den toxikologiska betydelsen av vinylacetatepoxid är okänd.

De möjliga toxicitetsmekanismerna av acetaldehyd har behandlats i ett tidigare dokument i denna serie (73). Även

om de toxikologiska mekanismerna av vinylacetat är dåligt kända, kan de väntas vara likartade med mekanismerna hos acetaldehyd. Acetaldehyd kan bindas till aminer, aminosyror, proteiner (inklusive hemoglobin), fosfolipider, och nukleinsyror.

Vinylacetat binds även till glutation (10), vilket följaktligen leder till att glutationnivåerna i levern minskar något (11,29). Det har även visats att vinylacetat kan orsaka tillfälligt minskade nivåer av cytokrom P-450 och mikrosomala proteiner i levern hos råttor (28). Vinylacetat har även visats hämma noradrenalininducerad oxidativ metabolism i bruna fettvävsceller hos hamster in vitro (58).

Vinylacetatets orala LD_{50} är 2920 mg/kg kroppsvikt hos råttor (65) och 1613 mg/kg kroppsvikt hos möss (21).

Hos kaniner varierade vinylacetats LD_{50} efter hudapplikation mellan 2329 och >4659 mg/kg kroppsvikt (65,67).

Vinylacetatets LC_{50} (med exponeringstid av 4 timmar) är 11400-14450 mg/m^3 (3250-4100 ppm) för råttor, 5150-5400 mg/m^3 (1460-1550 ppm) för möss, 21750 mg/m^3 (6180 ppm) för marsvin, och 8800 mg/m^3 (2500 ppm) för kaniner (15,51,65,68).

Både vinylacetat och acetaldehyd inducerar uppkomsten av tvärbryggor mellan DNA-strängar (42), vilket kan förklara deras genotoxicitet i korttidstester (se punkt 5).

3 ORGANEFFEKTER

3.1 Hud och slemhinnor

Erfarenheter från industrin tyder på att kontinuerlig hudkontakt med vinylacetat kan orsaka irritation och blåsbildning (opublicerat, se 51). Baserat på frågeformulär vid tre produktionsenheter hos en av Gulf Coast kemikalie-

fabriker, kunde man notera dermatit hos 3 av 21 vinylacetat-arbetare (16). Hudeffekterna inkluderade torra händer och irritation mellan fingrarna. Två arbetare fick hudutslag.

Enligt en opublicerad studie av frivilliga försökspersoner kan vinylacetat orsaka irritation av ögonen vid halter på 250 mg/m³ (71,5 ppm) (51), medan studier utförda inom industrin tyder på att så låga koncentrationer som 20 mg/m³ (5,7 ppm) kan orsaka ögonirritation (16).

Vinylacetat har konstaterats orsaka ögonirritation hos råttor vid halter på 7000 mg/m³ (2000 ppm) (20), samt hos hundar vid 651 mg/m³ (184 ppm) (opublicerat, se 51). Applicering av 466 mg (0,5 ml) vinylacetat i ögonen hos kaniner orsakade svår irritation och sår på hornhinnan (67).

3.2 Andningsorgan

Vid produktion av vinylacetat - med tidsvägda medelvärden för vinylacetat på 18, 27 och 29 mg/m³ (5,2, 7,7 och 8,2 ppm) och toppar mellan 435 och 1150 mg/m³ (123,3-326,5 ppm) under icke-rutinmässiga arbetskedan - rapporterade två arbetare av 21 irritation i de övre andningsvägarna och en arbetare klagade över "smärtor i bröstet" vid höga vinylacetat-koncentrationer. Tre personer, vilka exponerats för 76 mg vinylacetat/m³ (21,6 ppm), rapporterade heshet och hosta och en av dem klagade dessutom över irritation i de övre andningsvägarna vid koncentrationer på 15 och 20 mg/m³ (4,2 och 5,7 ppm). Som en slutsats av studien konstaterades, att långtidsexponering för vinylacetat vid koncentrationer mellan 18 och 35 mg/m³ (5-10 ppm), inte orsakade några allvarliga kroniska effekter. Detta kunde konstateras vid genomgång av hälsoregister och nyligen gjorda kliniska undersökningar. Medan en arbetare led av heshet vid 15 mg/m³ (4,2 ppm), orsakades irritation i andningsvägarna (eller ögonen) knappast hos de flesta arbetarna vid 35 mg/m³ (10 ppm), medan exponering för 76 mg/m³ (21,6 ppm) vinylacetat verkade

orsaka irritation i de övre andningsvägarna (och ögonen) hos de flesta av arbetarna (16).

I den ryska litteraturen finns rapporter om störningar i respiratoriska funktioner och symptom på kronisk bronkit bland arbetare utsatta för halter av vinylacetat på 140 mg/m³ (40 ppm) i polyvinylacetatfabriker. Frekvensen av de observerade effekterna var relaterad till exponeringens grad och längd. Arbetarna var dock även utsatta för andra kemikalier, såsom olika aldehyder och vinylcopolymerer (1,4,5,36).

Vid exponering av råttor (4 hanar och 4 honor) för vinylacetat i koncentrationer på 7000 mg/m³ (2000 ppm), 6 timmar per dag under 3 veckors tid, kunde man konstatera irritation i näshålan och andningssvårigheter hos djuren. Mikroskopiska undersökningar visade ökat antal makrofager i lungorna hos honorna (20).

Irritation i andningsorgan har observerats vid halter av vinylacetat på 530 mg/m³ (150 ppm) hos möss, samt vid koncentrationer på 1760 mg/m³ (500 ppm) hos råttor exponerade 6 timmar/dag, 6 dagar/vecka i 4 månader (27).

Hos vita möss orsakade en ospecificerad halt av vinylacetat irritation i andningsorganen. Mikroskopisk analys avslöjade akut blödande inflammation och lunginflammation hos en del av djuren. Lungkapillärer, septa och luftrörsväggarna var utvidgade och lungorna var täckta av interstitiella, subpleurala eller parenkymala blödande "foci" (23, se 51).

En koncentrationsrelaterad ökning av emfysem och atelektaser (ofullständig utvidgning) i lunga (samt störningar i blodcirkulationen i andra organ) kunde observeras hos råttor exponerade via inhalation för 13,2-68,0 mg vinylacetat/m³ (3,7-19,3 ppm) under 4 månader (62).

3.3 Lever

Inga tillgängliga data finns angående människor.

Exponering för vinylacetat vid halter på 350, 880, 2200 eller 7000 mg/m³ (100, 250, 630 eller 2000 ppm, respektive), 6 timmar/dag, 5 dagar i veckan under 3 veckors tid, orsakade inga histopatologiska förändringar i levern hos råttor (4 hanar och 4 honor) (20).

I en annan undersökning orsakade exponering av råttor för 100 och 500 mg vinylacetat/m³ (28 och 142 ppm), 5 timmar per dag, 5 dagar i veckan under 10 månaders tid fettdegeneration i leverparenkym, proliferation och utbredning av slätt endoplasmiskt reticulum, samt förändringar i gallgångarna (15).

3.4 Njurar

Inga studier angående effekterna av vinylacetat i njurarna hos människor fanns tillgängliga.

Gage (20) observerade att exponering för 350, 880, 2200 eller 7000 mg/m³ (100, 250, 630 eller 2000 ppm), 6 timmar per dag, 5 dagar i veckan, under 3 veckors tid inte orsakade några histopatologiska förändringar i njurarna (eller lungorna, levern, mjälten och adrenalavävnaden) hos albinoråttor. Test av urin från råttor exponerade för 880 mg/m³ (250 ppm) vinylacetat avslöjade inga störningar i njurfunktionerna.

3.5 Mag-tarmkanal

Inga tillgängliga data angående människor eller djur har kunnat återfinnas.

3.6 Blod och blodbildande organ

Deese och Joyner (16) rapporterade att det förekom skillnader i resultaten av några hematologiska analyser mellan vinylacetatarbetare (exponerade för 18-35 mg/m³, d.v.s. 5-10 ppm vinylacetat under 15,2 år i genomsnitt) och kontrollarbetare. Alla värden var emellertid inom normala gränser och antalet individuella förändringar var inte påfallande olika i de båda grupperna.

Inga tillgängliga data har kunnat påträffas angående djur.

3.7 Hjärta och blodkärl

Förändringar i hjärtats funktion (i fasstrukturen av systole i den vänstra ventrikeln) (3) och i hjärtats elektriska aktivitet (2) har rapporterats bland arbetare vilka exponerats för vinylacetathalter upp till 140 mg/m³ (40 ppm) i polyvinylacetatfabriker. Arbetarna exponerades bl.a. för olika aldehyder och, förutom vinylacetat, även för andra vinylcopolymerer. Data i dessa rapporter är tyvärr såtillvida begränsade att de inte tillåter evaluering för våra syften.

I en opublicerad studie (se 51) exponerades fyra hundar (genom inhalation) för 320 mg/m³ (91 ppm) vinylacetat 6 timmar per dag, 5 dagar per vecka under 6 veckors tid. Två och en halv vecka senare exponerades samma hundar igen för en vinylacetathalt på 280 mg/m³ (79 ppm) under 2 veckors tid och därefter ytterligare för 655 mg/m³ (186 ppm) under en vecka. Inga cirkulatoriska abnormaliteter kunde observeras hos de behandlade djuren.

3.8 Nervsystem

Enligt en opublicerad studie (se 51) observerades hos samtliga fyra frivilliga deltagare försämring av luktsinnet vid vinylacetathalter mellan 70-250 mg/m³ (19,5-71,5 ppm) efter

exponering under 0,5-4 timmar i testkammare. Luktsinnet verkade dock återställas inom 10 minuter. Experimentet utfördes under 4 varandra följande dagar.

Gofmekler (22) studerade halter av vinylacetat som kunde orsaka betingade responser. För detta ändamål exponerades två deltagare (via inandning) för vinylacetat, samtidigt som hjärnans elektriska aktivitet mättes med EEG. Vinylacetat-stimulus förstärktes med ljus efter 10-15 sekunders exponering (vilket orsakade en desynkronisering av EEG:t). Genom associering till ljus kunde exponering för vinylacetat bli en betingad stimulus och därför orsaka desynkronisering av EEG redan före stimulus med ljus. Gofmekler (22) fann att den minsta effektiva halten som kunde orsaka den betingade reaktionen var $0,3 \text{ mg/m}^3$ (0,09 ppm). Den maximala inaktiva halten var $0,2 \text{ mg/m}^3$ (0,06 ppm). Signifikansen av dessa resultat kan inte evalueras.

Bartenev (7) studerade effekten av vinylacetat på CNS genom att mäta två index för fotreflexaktivitet hos en exponerad kanin; tiden som förflöt innan utvecklingen av muskelspänningsreflexen nådde ett värde på 0,7 kg och muskelspänningsvärdet när reflexen uppnåddes. Den minsta koncentrationen av vinylacetat som påverkade det centrala nervsystemet hos kaniner, bestämt med hjälp av förändringar i flexorreflexen, låg mellan 125 och 250 mg/m^3 (35,5 och 71 ppm).

Bartenev (7) studerade även effekten av vinylacetat på betingade reflexer hos tre kaniner. Exponering för $25-50 \text{ mg/m}^3$ vinylacetat under 37 minuter var tillräckligt för att ändra på djurens förmåga att skilja mellan kvantitativt lika men kvalitativt olika visuella stimuli. Störningar av betingade reflexer konstaterades sedan vid halter som var en femtedel av de som orsakade förändringar av obetingade reflexer.

3.9 Fortplantningsorgan

Ingen tillgänglig information finns, varken angående studier med djur eller människor.

3.10 Foster

Inga publicerade data angående studier med djur eller människor är tillgängliga.

4 ALLERGI

Inga data angående djur eller människor finns tillgängliga.

5 GENOTOXISKA EFFEKTER

En ökad frekvens av kromosomaberrationer har observerats hos arbetare vid tillverkning av polyvinylacetat (63).

Vinylacetat orsakade induktion av mikrokärnor i benmärgens erythrocyter hos möss efter intraperitoneala doser av 1000 och 2000 mg/kg kroppsvikt i olivolja (49). Vinylacetat rapporterades även inducera strukturella anomalier i spermier hos möss (52,53).

Vinylacetat inducerade inga punktmutationer i Ames' Salmonella/mikrosom-test med eller utan metabolisk aktivering (8,12,18,43,48). Det var inaktivt även i SOS-kromotestet med Escherichia coli (12). Hos odlade däggdjursceller är däremot vinylacetat en effektiv inducerare av kromosomskador utan metabolisk aktivering (25,35,49,50,54).

Acetaldehyd har rapporterats vara den reaktiva metabolit som är ansvarig för vinylacetats kromosomskadande effekt (54). Acetaldehyd har visat sig kunna orsaka kromosomskador hos odlade lymfocyter från människa (14,25,30,34,39,54,55,69), hos CHO (Chinese hamster ovary) celler och hos fibroblaster från

råtthud (9,56,59,69). In vivo rapporterades att acetaldehyd kan inducera systerkromatidutbyten (SCE) i benmärgsceller hos kinesisk hamster och mus (40,55), samt recessivt letala mutationer hos *Drosophila* (72). Hos odlade däggdjursceller inducerade både vinylacetat och acetaldehyd tvärbryggor mellan DNA-strängar (42), vilket kunde förklara deras kromosomskadande effekter i dessa cellsystem.

6 CANCEROGENA EFFEKTER

Ett samband mellan lungcancerrisk och exponering för 19 kemikalier, inklusive vinylacetat, studerades hos arbetare i en fabrik i USA för produktion av syntetiska kemikalier (70). Av de 4806 manliga arbetarna, som någon gång varit anställda i fabriken, dog 42 av lungcancer (28,2 väntade, $P < 0.01$) under undersökningsperioden (1942-1973). Man kunde inte konstatera något samband mellan exponering för vinylacetat och lungcancer.

Vinylacetat (8800 mg/m³ eller 2500 ppm, 4 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 52 veckor) orsakade inte tumörer hos råttor (45,46,47). Lijinsky och Reuber (44), å andra sidan, observerade ett ökat antal tumörer i livmodern, sköldkörteln och levern hos råttor (20/kön/dos) exponerade för vinylacetat i dricksvattnet (0, 11,6 och 29 mmol/l) (0, 1000 och 2500 mg/liter), 5 dagar/vecka under 100 veckor. Antalet adenocarcinom i livmodern och antalet neoplasmer i levern var signifikant högre i den exponerade djurgruppen (2500 mg/l) än i kontrollgruppen. Ökningen av C-celotyp neoplasmer i sköldkörteln av de exponerade djuren (2500 mg/l) var endast marginalt signifikant, men regelbundenheten med vilken de förekom pekade (enligt författarna) på att neoplasmerna orsakades av behandlingen. Antalet djur i experimentet var lågt. Instabiliteten av vinylacetat i dricksvattnet gör det också svårt att värdera de ovannämnda positiva fynden.

Preneoplastiska "enzyme altered foci" (EAF) kunde inte observeras hos nyfödda råttor exponerade för vinylacetat

(200 and 400 mg/kg kroppsvikt/dag) under tre veckors tid vid samtidig fenobarbitalpromotion (0,05% i dricksvatten) (41).

10, 100 och 500 mg vinylacetat/m³ (2,8, 28 och 142 ppm) orsakade epitelmetaplasi i luftrören hos råttor exponerade 5 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 10 månaders tid (inget dos-respons förhållande kunde observeras) (15). Hos kontrollerdjuren kunde inga dylika förändringar konstateras.

Enligt IARC:s (International Agency for Research on Cancer) bedömning är bevisen för vinylacetatets cancerogenicitet hos människor och djur otillräckliga (inadequate) (32).

7 EXPONERINGSINDIKATORER

7.1 Lufthalter

Integrerade insamlingsmetoder, såsom rör med fast adsorbent (se t.ex. ref. 51), "midjet impingers" (16) och "grab-sampling"-metoder (t.ex. insamlingspåsar) (24) har använts för provtagning av vinylacetat.

Solida sorbent-system lämpar sig bäst för personlig provtagning p.g.a. att de är relativt små. De kräver inte så försiktig behandling som vätskeadsorbenter, samtidigt som de är effektiva och lätta att använda. NIOSH (51) har rekommenderat en insamlingsmetod där ett luftprov på 1,5 l suges igenom ett insamlingsrör innehållande 300 mg adsorbent Chromosorb 107. Det är möjligt att samla in mycket små mängder vinylacetat med hjälp av denna metod, vars kvantitativa gräns är 0,5 µg vinylacetat/300 mg solid sorbent (19,66, se också 51). Ett insamlingsrör som innehåller aktivt kol hämmat med hydrokinon och kalciumsulfat som torkmedel, har rapporterats vara en känslig insamlingsmetod inom området 7-28 mg/m³ (2-8 ppm). Den lägre detektionsgränsen för ett 18 liters luftprov är 1,3 mg/m³ (0,37 ppm) (37,38). För mera komplexa matrix, såsom luften i närheten av anläggningar för kemikalieavfall,

har gaskromatografiska/masspektrometriska analyser av prover adsorberade med Tenax rekommenderats (57).

Bestämningar av vinylacetat har utförts med hjälp av polarografi, infraröd absorptionsspektroskopi, bromometri, papperskromatografi, kolorimetri och gaskromatografi (se t.ex. 51 för referenser). NIOSH (51) har rekommenderat en gaskromatografisk metod med flamjonisationsdetektor för analys av vinylacetat i luften på arbetsplatser.

7.2 Biologiska indikatorer

Inga analyser av vinylacetat i blod, urin eller andra biologiska vätskor har gjorts efter yrkesmässig exponering för vinylacetat. Med tanke på de låga halterna vinylacetat vid arbetsplatserna och dess snabba hydrolys till acetaldehyd i biologiska system, är det troligen inte möjligt att mäta vinylacetat i biologiska prover från arbetare. Det finns tekniker för bestämning av acetaldehyd i blod, men sådana bestämningar har inte gjorts hos arbetare yrkesmässigt exponerade för acetaldehyd.

8 SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Kontinuerlig kontakt med vinylacetat i vätskeform är enligt rapporter hudirriterande, vilket resulterar i svår irritation och blåsbildning (16, se också 51).

Irritation av luftvägar och ögon rapporterades hos arbetare exponerade för vinylacetatångor vid 76 mg/m^3 (21,6 ppm) eller högre halter (16).

Nedsatt andningskapacitet och symptom av kronisk bronkit (1,4,5,36), och några subkliniska förändringar i hjärtats funktion (2,3) har observerats hos arbetare exponerade för halter av vinylacetat upp till 140 mg/m^3 (40 ppm) i polyvinylacetatfabriker. Samtidig exponering för andra

kemikalier förutom vinylacetat, såsom aldehyder och vinylcopolymerer, komplicerar evalueringen av dessa resultat.

Deese och Joyner (16) fann, baserade på tidigare hälso-uppgifter och nyligen gjorda kliniska undersökningar, inga kroniska effekter efter yrkesmässig långtidsexponering för genomsnittshalter av 18-35 $\text{mg vinylacetat/m}^3$ (5-10 ppm).

Irritation i andningsvägarna observerades vid koncentrationer på 528 mg/m^3 (150 ppm) hos möss och 1760 mg/m^3 (500 ppm) hos råttor exponerade för vinylacetat - 6 timmar per dag, 6 dagar i vecka, under 4 månader (27). Exponering av råttor för 7000 mg/m^3 (2000 ppm) av vinylacetat resulterade i irritation i ögon, näsa och andningsorgan (20). Hos hundar observerades ögonirritation och tårflöde efter exponering för $651 \text{ mg vinylacetat/m}^3$ (185 ppm) (opublicerat, se 51). Kraftig irritation och lätt sårbildning av hornhinnan konstaterades efter applicerande av 466 mg vinylacetat (0,5 ml) i ögonen hos kaniner (67).

Exponering för 10, 100 och 500 mg/m^3 (2,8, 28 och 142 ppm) vinylacetat 5 timmar/dag, 5 dagar/vecka, under 10 månader, har konstaterats orsaka metaplasi i luftrörsepitel hos råttor men något dos-responssamband förelåg inte (15).

Fettdegeneration i leverparenkym, proliferation och utbredning av slätt endoplasmiskt reticulum och förändringar av gallgångarna har observerats hos råttor efter exponering för 100 och $500 \text{ mg vinylacetat/m}^3$ (28 och 142 ppm) 5 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 10 månader (15).

Vinylacetat har vid halter mellan 125 och 250 mg/m^3 (35,5-71 ppm) observerats inverka på det centrala nervsystemet (bedömt av förändringar i flexorreflexer), och vid koncentrationer mellan 25 och 50 mg/m^3 (7-14 ppm) visats orsaka störningar i aktiviteten av betingade reflexer (7).

Ett större antal adenocarcinom i livmodern, C-cell-adenom och carcinom i sköldkörteln samt neoplastiska noder i levern konstaterades hos djur exponerade för vinylacetat i dricksvattnet - 11,6 och 29 mmol/l (1000, 2500 mg/liter) under 5 dagar/vecka i över 100 veckors tid (44). Jämfört med kontrollgruppen kunde man endast konstatera en signifikant ökning av adenocarcinom i livmoder hos gruppen med den högre exponeringen. Försöket tillfredsställde inte alla krav på en adekvat cancerogenicitetsstudie. Andra begränsade tillgängliga resultat pekade inte på en cancerogen effekt.

9 FORSKNINGSBEHOV

Det är ont om data som avser långtidseffekterna av vinylacetat hos människa. Ytterligare human- och djurstudier behövs för att kunna evaluera de möjliga skadliga hälsoeffekterna av exponering för vinylacetat vid koncentrationer som är relevanta i arbetssituationer.

Det fordras flera djurförsök och studier av vinylacetat-exponerade personer för att kunna bedöma cancerogeniciteten och den eventuella genetiska risken som exponering för vinylacetat kan innebära för människa.

10 VÄRDERING

Korttidsexponering för vinylacetat orsakar irritation av andningsorganen och ögonen. Hos känsliga individer har dessa effekter observerats efter exponering för halter på 15 och 20 mg/m³ (4,2 och 5,7 ppm). I allmänhet orsakas dessa effekter av vinylacetathalter på 76 mg/m³ (21,6 ppm). Nedsatt funktion av luktsinnet har observerats vid exponeringar (under fyra timmars tid) för halter på 70 mg/m³ (19,5 ppm) av vinylacetatmonomeren. Kontinuerlig kontakt med vinylacetat i vätskeform orsakar hudirritation. Kroniska hälsoeffekter av långtidsexponering för vinylacetat har studerats endast i två undersökningar. Inga allvarliga effekter kunde konstateras.

TABELL 1. SAMMANDRAG AV VINYLACETATS EFFEKTER PÅ MÄNNISKA.

Exponeringsnivå mg/m ³	Exponerings- väg	Exponerings- tid	Effekt eller respons	Ref.
68-250 ≥76	Inhalation	<4 t Genomsn. 15,2 år	Försämrat luktsinne	51
	Yrkesmässig		Irritation av luft- vägarna och ögonen	16
upp till 140	"	-	Försämrade lung- funktioner och symp- tom av kronisk bronkit	1,4,5,36
"	"	-	Förändringar i vänstra ventrikelns systoliska fasstruktur	3
"	"	o	Förändringar i hjärtats elektriska aktivitet	2
2,1-4,6 0,7-1,0	Inhalation	2 min	Luktförnimnelser	51
0,2-0,3	"	2-3 t	"	22
0,4	"	-	"	26
1,8	"	-	"	61
-	Yrkesmässig	-	Ökat antal kromo- somberrationer i blodlymfocyter	63
0,2-0,3	Inhalation	2-3 t	Betingad respons- förändring i hjärnans elektriska aktivitet	22

TABELL 2. SAMMANDRAG AV VINYLACETATETS EFFEKTER PÅ DJUR.

Exponeringsnivå mg/m ³	Exponerings- väg		Exponerings- tid	Djurart	Effekt eller respons	Ref.
	ppm					
7000	2000	Inhalation	3 veckor		Irritation av luft- vägar och ögon	20
1760	500	"	6 t/d, 6 d/vecka under 4 veckor	Råtta	"	27
528	150	"	"	Mus	Ögonirritation och tärbildning	27
651	185	"	1 vecka	Hund	Förändringar i aktiviteten av	51
125-250	35,5-71,0	"	40 min	Kanin	obetingade reflexer i leverparenkym,	7
100, 500	28, 142	"	10 må, 5 t/d, 5 d/vecka	Råtta	Levern: fettdegeneration proliferation och ut- bredning av slätt endo- plasmatiskt retikulum och förändringar i gall- gångarna	15
25-50	7-14	"	37 min	Kanin	Påverkan på betingade reflexer	7
13,2, 68	3,7-19,3	"	4 månader	Råtta	Lungor: dosberoende bildning av emfysem och atelektaser	62
10, 100, 500	2,8, 28, 142	"	10 må, 5 d/vecka	Råtta	Epitelmetaplasi i luftrören	15

28

29

Effekter av vinylacetat i olika organ hos försöksdjur konstaterades vanligen vid halter som var betydligt högre än de halter som har uppmätts vid arbetsplatser. På basis av de djurförsök som gjorts hittills är det svårt att evaluera de eventuella skadliga effekterna av vinylacetat i olika organ hos människa.

Inga uppgifter som pekar på möjliga teratogena effekter hos försöksdjur eller människor har publicerats.

Vinylacetat har visat sig vara en effektiv inducerare av kromosomskador i odlade däggdjursceller. Den sannolika orsaken till dessa effekter är acetaldehyd, den reaktiva metaboliten av vinylacetat.

Vinylacetat, distribuerat via dricksvattnet, har orsakat tumörer hos råttor. Däremot kunde man inte observera tumörer i råttor exponerade för vinylacetat via inhalation. Enligt IARC:s (International Agency for Research on Cancer) bedömning är bevisen för vinylacetats cancerogenicitet hos både människor och djur otillräckliga (32). Då vinylacetat är genotoxiskt i experimentella testsystem, borde dess carcinogenicitet undersökas vidare i djurstudier och epidemiologiska och cytogenetiska monitoreringsstudier av grupper yrkesmässigt exponerade för vinylacetat.

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för vinylacetat är irritation.

11 SAMMANFATTNING

J. Mäki-Paakkanen och H. Norppa: Vinylacetat. 80. Nordiska expertgruppen för dokumentation av hygieniska gränsvärden. Arbete och Hälsa 1988:26, sid 1-44.

Genomgång av litteraturen angående vinylacetat för diskussionen rörande yrkeshygieniskt gränsvärde.

Exponering för relativt låga halter (15-20 mg/m³) vinylacetat kan orsaka irritation i andningsorgan och ögon.

Vinylacetat har orsakat mutagena effekter i många testsystem. Acetaldehyd tycks vara vinylacetatets genotoxiska metabolit och den är bevisligen både genotoxisk och cancerogen i experimentella testsystem.

I en cytogenetisk undersökning konstaterade man en ökad frekvens kromosomaberrationer hos arbetare exponerade för en odefinierad koncentration av vinylacetat.

Av de hittills gjorda experimentella studierna är det inte möjligt att bedöma vinylacetats skadliga hälsoeffekter hos människa vid långtidsexponering. Det rekommenderas att hygieniskt gränsvärde för vinylacetat fastställas på basis av vinylacetats irriterande effekter.

73 referenser.

Nyckelord: vinylacetat, hygieniska gränsvärden, hydrolys genom esteraser, acetaldehyd, irritation av andningsvägar och ögon, mutagenicitet, cancerogenicitet.

12 SUMMARY

J. Mäki-Paakkanen and H. Norppa: Vinyl acetate. 80. Nordic expert group for documentation of occupational exposure limits. Arbete och Hälsa 1988:26, pp. 1-44.

Survey of literature on vinyl acetate to be based as a background for discussion of occupational exposure limits.

Exposure to relatively low concentrations (15-20 mg/m³) of vinyl acetate may irritate the respiratory tract and eyes.

Vinyl acetate has caused mutagenic effects in many test systems. The genotoxic metabolite of vinyl acetate seems to be acetaldehyde, which has been shown experimentally to be both mutagenic and carcinogenic.

In one cytogenetic study an increased frequency of structural chromosome aberrations was observed in workers exposed to an unspecified concentration of vinyl acetate.

Results of the experimental studies done so far do not allow evaluation of the long-term health effects of vinyl acetate to humans. It is recommended that the exposure limit value of vinyl acetate should be based on the irritating effects.

In Swedish: 73 references.

Key words: Vinyl acetate, occupational exposure limit, hydrolysis by esterases, acetaldehyde, irritation of the respiratory tract and eyes, mutagenicity, carcinogenicity.

13 REFERENSER

1. Aharonian Zh P, Amatouni V G. Significance of the production risk factor in development of chronic bronchitis and disturbance of the ventilation function of the lungs in persons subject to the effect of vinyl acetate and its derivatives. (På ryska med sammandrag på engelska) Zh Eksp Klin Med 22 (1982) 151-155.
2. Aharonian Zh P, Amatouni V G. The electrical activity of the heart in individuals producing vinyl acetate and its derivatives. (På ryska med sammandrag på engelska) Krovoobrashchenie 13 (1980) 31-36.
3. Amatouni V G, Aharonian Zh P. Phase analysis of systole of the left ventricular systole in people poisoned by vinyl acetate and its derivatives. (På ryska med sammandrag på engelska) Krovoobrashchenie 12 (1979) 60-62.
4. Amatouni V G, Aharonian Zh P. The state of the function of external respiration in persons occupied in the production of vinyl acetate and its derivatives. (På ryska med sammandrag på engelska) Zh Eksp Klin Med 19 (1979) 72-78.
5. Amatouni V G, Aharonian Zh P. Chronic bronchitis and pulmonary function in workers of a polyvinyl acetate factory. (På ryska med sammandrag på engelska) Gig Tr Prof Zabol (1980) h.2, 14-16.
6. Amooore J E, Hautala E. Odors as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilutions. J Appl Toxicol 3 (1983) 272-290.
7. Bartenev V D. The effect of vinyl acetate on the central nervous system of rabbits. (På ryska) Sbornik Rabot Toksikol. Lab. Gosudarst. Nauch.-Issledovatel. Inst. Gigieny Truda i Profzabolevanii 6 (1957) 63-66.
8. Bartsch H, Malaveille C, Barbin A, Planche G. Mutagenic and alkylating metabolites of haloethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal mono-oxygenases. Arch Toxicol 41 (1979) 249-277.
9. Bird R P, Draper H H, Basrur P K. Effect of malonaldehyde and acetaldehyde on cultured mammalian cells: Production of micronuclei and chromosome aberrations. Mutation Res 101 (1982) 237-246.
10. Boyland E, Chasseaud L F. Enzyme-catalysed conjugations of glutathione with unsaturated compounds. Biochem J 104 (1967) 95-102.
11. Boyland E, Chasseaud L F. The effect of some carbonyl compounds on rat liver glutathione levels. Biochem Pharmacol 19 (1970) 1526-1528.
12. Brams A, Buchet J P, Crutzen-Fayt M C, De Meester C, Lauwerys R, Léonard A. A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the Salmonella assay and the SOS chromotest (kit procedure). Toxicol Lett 38 (1987) 123-133.
13. Brockerhoff H. Substrate specificity of pancreatic lipase. Influence of the structure of fatty acids on the reactivity of esters. Biochim Biophys Acta 212 (1970) 92-101.
14. Böhlke J U, Singh S, Goedde H W. Cytogenetic effects of acetaldehyde in lymphocytes of Germans and Japanese: SCE, clastogenic activity, and cell cycle delay. Hum Genet 63 (1983) 285-289.
15. Czajkowska T, Sokal J, Knobloch K, Görny R, Koakowski J, Lao I, Stetkiewicz J. Experimental studies of acute and chronic toxic effects of vinyl acetate. (På polska med sammandrag på engelska) Med Pr 37 (1986) 26-36.
16. Deese D E, Joyner R E. Vinyl acetate: A study of chronic human exposure. Am Ind Hyg Assoc J 30 (1969) 449-457.
17. Filov V A. On the fate of complex esters of vinyl alcohol and fatty acids in the organism. (På ryska) Gig Tr Prof Zabol (1959) h.3, 42-46.
18. Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell C R. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. Toxicology 15 (1980) 219-232.
19. Foerst D L, Teass A W. A sampling and analytical method for vinyl acetate. In: Dollberg D B, Zerstuylft A W (eds.). Analytical Technics in Occupational Health Chemistry (ACS Symposium Series No. 120). American Chemical Society, Washington 1980, pp. 169-184.
20. Gage J C. The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. Br J Ind Med 27 (1970) 1-18.
21. Goeva O E. Maximum permissible concentration of vinyl acetate in water basins. Hyg Sanit 31 (1966) 209-214.

22. Gofmekler V A. Maximum admissible concentration of acetates in the atmosphere. (På ryska) Gig Sanit 25 (1960) 9-15.
23. Goldstein I., David V, Rotaru G. Experimental research on the combined action of vinyl acetate and acetic acid. In: Activitatea Scientifica a Institutului de Igiene, Bucharesti 1927-1967. Editau Medicala, Bucharest, Rumania (1968), pp. 309-311 (abstrakt).
24. Gordon S J, Meeks S A. A study of the gaseous pollutants in the Houston, Texas area. In: Proceedings of the 79th National Meeting of the American Institute of Chemical Engineers. Houston 1975, 11 pp.
25. He S-M, Lambert B. Induction and persistence of SCE-inducing damage in human lymphocytes exposed to vinylacetate and acetaldehyde in vitro. Mutation Res 158 (1985) 201-208.
26. Hellman T M, Small F H. Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. J Air Pollut Control Assoc 24 (1979) 978-982.
27. Henschler, D (ed). Vinylacetat. In: Gesundheits-schädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Verlag Chemie, Weinheim 1987, 5 pp.
28. Holub I. Effect of vinyl acetate on the activity of microsomal enzymes in the liver of rats. (På polska med sammandrag på engelska) Przegl Lek 40 (1983) 515-516.
29. Holub I, Tarkowski S. Hepatic content of free sulfhydryl compounds in animals exposed to vinyl acetate. Int Arch Occup Environ Health 51 (1982) 185-189.
30. Ilyinskikh N N, Ilyinskikh I N, Makarov L N, Chernoskutova S A. The influence of ethanol and its acetaldehyde metabolite on the cell chromosome apparatus in the rat and in man. (På ryska med sammandrag på engelska) Tsitologia 20 (1978) 421-425.
31. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals on Humans. Some monomers, Plastics and Synthetic Elastomers, and Acrolein, Vol 19. IARC, Lyon 1979.
32. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals on Humans. Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers, Vol 39. IARC, Lyon 1986.

33. Ivanetich K M, Lucas S, Marsh J A, Ziman M R, Katz I D, Bradshaw J J. Organic compounds. Their interaction with the degradation of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes in vitro. Drug Metabol Disp 6 (1978) 218-225.
34. Jansson T. The frequency of sister chromatid exchanges in human lymphocytes treated with ethanol and acetaldehyde. Hereditas 97 (1982) 301-303.
35. Jantunen K, Mäki-Paakkanen J, Norppa H. Induction of chromosome aberrations by styrene and vinylacetate in cultured human lymphocytes; dependence on erythrocytes. Mutation Res 159 (1986) 109-116.
36. Jedrychowski W, Prochowska K, Garlinska J, Bruzgielewicz. The occurrence of chronic nonspecific diseases of the respiratory tract in workers of a vinyl resin plant. (På polska med sammandrag på engelska) Przegl Lek 36 (1979) 679-682.
37. Kimble H J. Analysis of vinyl acetate. US Patent No. 4292042 to Union Carbide Corp, 1981.
38. Kimble H J, Ketcham N H, Kuryla W C, Neff J E, Patel M A. A solid sorbent tube for vinyl acetate monomer that eliminates the effect of moisture in environmental sampling. Am Ind Hyg Assoc J 43 (1982) 137-144.
39. Knadle S. Synergistic interaction between hydroquinone and acetaldehyde in the induction of sister chromatid exchange in human lymphocytes in vitro. Cancer Res 45 (1985) 4853-4857.
40. Korte, A, Obe G, Ingwersen I, Rückert G. Influence of chronic ethanol uptake and acute acetaldehyde treatment on the chromosomes of bone-marrow cells and peripheral lymphocytes of Chinese hamsters. Mutation Res 88 (1981) 389-395.
41. Laib R J, Bolt H M. Vinyl acetate, a structural analog of vinyl carbamate, fails to induce enzyme altered foci in rat liver. Arch Toxicol Suppl 9 (1986) 324-325 (an abstract).
42. Lambert B, Chen Y, He S-M, Sten M. DNA cross-links in human leucocytes treated with vinyl acetate and acetaldehyde in vitro. Mutation Res 146 (1985) 301-303.
43. Lijinsky W, Andrews A W. Mutagenicity of vinyl compounds in Salmonella typhimurium. Teratogen Carcinogen Mutagen 1 (1980) 259-267.

44. Lijinsky W, Reuber M D. Chronic toxicity studies of vinyl acetate in Fischer rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 68 (1983) 45-53.
45. Maltoni C. Carcinogenicity of vinyl chloride: Current results. *Experimental evidence. Adv Tumor Prev Detect Charact* 3 (1976) 216-237.
46. Maltoni C, Lefemine G. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride: I. Research plan and early results. *Environ Res* 7 (1974) 387-405.
47. Maltoni C, Lefemine G. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride: current results. *Ann N Y Acad Sci* 246 (1975) 195-218.
48. McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames B N. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc Natl Acad Sci (U.S.A)* 72 (1975) 5135-5139.
49. Mäki-Paakkanen J, Norppa H. Induction of micronuclei by vinyl acetate in mouse bone marrow cells and cultured human lymphocytes. *Mutation Res* 190 (1987) 41-45.
50. Mäki-Paakkanen J, Tursi F., Norppa H, Järventaus H, Sorsa M. Vinylacetate is a potent inducer of chromosome damage in cultured mammalian cells. *Mutation Res* 130 (1984) 249.
51. NIOSH. Criteria for a recommended standard.... Occupational Exposure to Vinyl Acetate. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, NIOSH Publication No. 78-205, Cincinnati 1978.
52. Norppa H, Lähdetie J, Mäki-Paakkanen J, Eerola L. Non microsomal metabolic activation in cytogenetic tests. *International Symposium on Short-term Tests for Genotoxicity. Pisa, April 5-8, 1986, Abstracts, C-31.*
53. Norppa H, Mäki-Paakkanen J. Genotoxicity of vinyl-acetate and acetaldehyde. *Proceedings of the Fourth Finnish-Estonian Symposium: Occupational Toxicology. Institute of Occupational Health, Helsinki, (1986), pp. 161-168.*
54. Norppa H, Tursi F, Pfäffli P, Mäki-Paakkanen J, Järventaus H. Chromosome damage induced by vinyl-acetate through in vitro formation of acetaldehyde in human lymphocytes and Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 45 (1985) 4816-4821.

55. Obe G, Natarajan A T, Meyers M, Den Hertog A. Induction of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of human blood in vitro, and of SCEs in bone-marrow cells of mice in vivo by ethanol and its metabolite acetaldehyde. *Mutation Res* 68 (1979) 291-294.
56. Obe G, Ristow H. Mutagenic, cancerogenic and teratogenic effects of alcohol. *Mutation Res* 65 (1979) 229-259.
57. Pellizzari E D. Analysis for organic vapor emissions near industrial and chemical waste disposal sites. *Environ Sci Technol* 16 (1982) 781-785.
58. Petterson B, Curvall M, Enzell C R. Effects of tobacco smoke compounds on the noradrenaline induced oxidative metabolism in isolated brown fat cells. *Toxicology* 18 (1980) 1-15.
59. de Raat W K, Davis P B, Bakker G L. Induction of sister-chromatid exchanges by alcohol and alcoholic beverages after metabolic activation by rat-liver homogenate. *Mutation Res* 124 (1983) 85-90.
60. Ristow H, Obe G. Acetaldehyde induces cross-links in DNA and causes sister-chromatid exchanges in human cells. *Mutation Res* 58 (1978) 115-119.
61. Rousselin X, Falcy M. Le nez, les produits chimiques et la sécurité. (På franska med sammandrag på engelska) *Cah de notes doc* 3 (1986) 331-344.
62. Rumjantsev A P, Astapova S A, Kustova Z R, Lobanova I Ja, Ostroumova N A, Petushkov N M, Tiunova L V, Chsernikova V V. Parameters of acute toxicity and chronic effect of inhaled vinyl acetate. (På ryska) *Khim Prom-st Ser : Toksikol Sanit Khim Plastmass* (1979) h.2 20-22.
63. Shirinian G.S., Arutyunyan R.M. Study of cytogenetic change levels in PVA production. (På ryska med sammandrag på engelska) *Biol Zh Armenii* 33 (1980) 748-752.
64. Simon P, Filser J G, Bolt H M. Metabolism and pharmacokinetics of vinyl acetate. *Arch Toxicol* 57 (1985) 191-195.
65. Smyth H F, Carpenter C P. Further experience with the range findings test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind Hyg Toxicol* 30 (1948) 63-68.

66. Taylor D G. NIOSH Manual of Analytical Methods, 2nd ed., Vol 4 (DHEW (NIOSH) Publ No. 78-175). US Government Printing Office, Washington 1978, pp. 278-1-278-8.
67. Union Carbide Corp. Toxicology Studies - Vinyl Acetate, H.Q., New York, Industrial Medicine and Toxicology Department, 1958, 2 pp.
68. Union Carbide Corp. Vinyl Acetate - Single Animal Inhalation and Human Sensory Response (Special Report 36-72), 1973, Danbury, CT.
69. Véghelyi P V, Osztovics M, Kardos G, Leisztner L, Szaszovszky E, Igali S, Imrei J. The fetal alcohol syndrome: symptoms and pathogenesis. Acta Paediat Acad Sci Hung 19 (1978) 171-189.
70. Waxweiler R J, Smith A H, Falk H, Tyroler H A. Excess lung cancer risk in a synthetic chemical plant. Environ Health Perspect 41 (1981) 159-165.
71. Weast R C. Handbook of Chemistry and Physics. 60th edition, CRC Press, USA, 1980.
72. Woodruff R C, Mason J M, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in Drosophila. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology program. Environ Mutagen 7 (1985) 677-702.
73. Zahlse K, Nilsen O G. - Nordiska expertgruppen för gransvärdesdokumentation: 69. Acetaldehyd (På norska med sammandrag på engelska): Arbete och Hälsa 1987:25.

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

Land	mg/m ³	ppm	år	anm.	ref.
BRD	35	10	1988		5
Danmark	30	10	1988		2
Finland	35	10	1987		11
	70	20		15 min	
Frankrike	30	10	1987		12
Island	30	10	1978		9
Nederländerna	30	10	1985		7
Norge	30	10	1984		1
Sovietunionen	10		1978	g	6
Storbritannien	30	10	1988		4
	60	20		10 min	
Sverige	35	10	1988		3
	50	15		KTV	
USA (ACGIH)	30	10	1988-1989		10
	60	20		STEL	
(NIOSH)	15	4	1983	T	8

g=gas

KTV=korttidsvärde

STEL=short-term exposure limit

T=takvärde

Referenser till APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbeids-atmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr 361. Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo 1984.
2. Graensevaerdier for stoffer og materialer. Arbejds-tilsynet-anvisning Nr. 3.1.0.2. København 1988.
3. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygie-niska gransvärden, ASF 1987:12. (ISSN 0348-2138):
4. Guidance note EH 40/83 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure limits 1988. (ISBN 0-11-885404-6).
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1988. Deutsche Forschungs-gemeinschaft, Bonn 1988. (ISBN 3-527-27365-4).
6. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft, 39(1979), 56-62.
7. De nationale MAC-lijst 1986. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1986. (ISSN 0166-8935).
8. NIOSH Recommendations for Occupational Health Stan-dards. MMWR, Suppl. 32(1983), 1-22.
9. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitrefni og haettuleg efni i andrumslofti a vinnu-stöðum 1978. Öryggiseftirlit ríkisins, Reyjavik 1978.

10. Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1987-88. American Conference of Governmental In-dustrial Hygienists, Cincinnati 1987. (ISBN 0-936712-72-4).
11. HTP-ARVOT 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhal-litus, Tampere (1988). ISBN 951-860-861-X.
12. Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des lieux de travail. ND 1653-129-87, Cah Notes Doc No 129, 1987.

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
1-Butanol	17	"	1980:20
Cyklohexanon och cyklopentanon	63	"	1985:42
n-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
Etylenglykolmonoalkylater 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	Arbete och Hälsa	1983:7
Industribensin	35	"	1982:21
Isopropanol	15	"	1980:18
Kadmium	27	"	1981:29
Klor och klordioxid	11	"	1980:6
Klorfenoler	54	"	1984:46
Klormequatklorid	52	"	1984:36
Kobolt	32	"	1982:16
Kolmonoxid	12	"	1980:8
Koppar	18	"	1980:21
Kreosot	78	"	1988:13
Krom	8	"	1979:33
Lustgas	34	"	1982:20
Mangan och metylcyklopenta- dienylmangan trikarbonyl, MMT	30	"	1982:10
MCPA (4-klor-2-metyl- fenoxiättiksyra)	23	"	1981:14
Metanol	53	"	1984:41
Metylbromid	74	"	1987:18
Metylenklorid	5	"	1979:15
Metylenklorid	76	"	1987:29
Metyletylketon	43	"	1983:25
Metylisobutylketon	79	"	1988:20
Metylkloroform (1,1,1-tri- kloretan)	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	Arbete och Hälsa	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
Trädamm	77	"	1987:36
Vanadin	33	"	1982:18
Vinylklorid	66	"	1986:17
Xylen	10	"	1979:35
Zink	22	"	1981:13
Assessment of air contaminants. Scand J Work Environ Health 13(1987)389			