

5. **Olle Nygren, Kurt Andersson och Carl-Axel Nilsson:**  
Tennorganiska föreningar. Användning och förekomst i arbetsmiljön.
6. **Steve Kihlberg:**  
Effektflöde och vibrationsöverföring till hand/arm-systemet vid exponering för stöt vibrationer och harmonisk vibration.
7. **Bengt Järholm, Björn Bake och Sven Larsson:**  
Asbestorsakad lungfunktionsnedsättning.
8. **Lars Eklund och Jan-Erik Hansson:**  
Vibrationsmätteknik för handhållna maskiner. Ett Round Robin-test.
9. **Gudrun Hedberg:**  
Epidemiological and ergonomic studies of professional drivers.
10. **Kjell Hansson Mild, Birgitta Kolmodin-Hedman, Liv Urdal, Maj-Cari Andersson, Elsy Jönsson, Mats Hagberg, Arne Eriksson, Merete Hannevik och Barbro Andersson:**  
Effekter på människa av hög exposition för radiofrekvent strålning. Studier av plastsvetsoperatörers hälsa och exposition.
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 Swensson:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 74. Metyl bromid.
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 Rousk och Sven Holmquist:**  
Uppladdat trädamms 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: Terpentiner/Terpener ( $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen,  $\Delta^3$ -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 Mølhave:**  
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 (MMMF).
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 diffusionsprovssamlare 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 muskuloskeletala besvär och neurologiska symtom i händerna hos betongarbetare.
32. **Ewa Menckel:**  
Successful Accident Prevention Programmes. Proceedings from a workshop of Xlth 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.

FÖRORD

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

Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet, Köpenhamn
Bjørn Gylseth	Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen, Islands universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet, Köpenhamn
Åke Swensson, ordf	Arbetsmiljöinstitutet, Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo
Vesa Vaaranen	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Ulf Ulfvarson	Institutionen för arbetsvetenskap, KTH, Stockholm

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-respons-resonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgifter att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

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

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

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/m<sup>3</sup>. Om halterna i de refererande 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 docent, leg läkare Mats Hagberg. Referent var Åke Swensson.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 1986-10-22 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING		Sid
	BAKGRUND	7
	FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	7
1	METABOLISK MODELL	8
	1.1 Upptag	8
	1.1.1 Hud och slemhinnor	8
	1.1.2 Andningsorgan	8
	1.1.3 Mag-tarmkanal	8
	1.2 Distribution	8
	1.3 Biotransformation	8
	1.4 Eliminering	9
	1.4.1 Andningsorgan	9
	1.4.2 Njurar	9
	1.4.3 Mag-tarmkanal	9
	1.5 Biologiska halveringstider	9
	1.6 Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	9
2	TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	9
3	TOXICITET	10
4	ORGANEFFEKTER	11
	4.1 Hud och slemhinnor	11
	4.2 Andningsorgan	11
	4.3 Lever	12
	4.4 Njure	12
	4.5 Blod och blodbildande organ	13
	4.6 Mag-tarmkanal	13
	4.7 Hjärta och blodkärl	13
	4.8 Centrala nervsystemet	14
	4.9 Perifera nervsystemet	15
	4.10 Reproduktionsorgan	15
	4.11 Foster	16
5	ALLERGI	16
6	GENOTOXISKA EFFEKTER	16
7	CANCEROGENA EFFEKTER	16
8	EXPONERINGSINDIKATORER	16
	8.1 Lufthalter	16
	8.2 Biologiska indikatorer	17

		Sid
9	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	17
9.1	Effekter av engångsexponering	17
9.1.1	Akuta övergående effekter	17
9.1.2	Bestående skada	17
9.2	Effekter av långvarig exponering	17
9.2.1	Övergående effekt	17
9.2.2	Bestående skada	18
10	FORSKNINGSBEHOV	20
11	DISKUSSION OCH VÄRDERING	20
12	SAMMANFATTNING	22
13	SUMMARY	22
14	REFERENSER	23
Appendix I.	Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft	27
Appendix II.	Dokument publicerat av Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation	29

## BAKGRUND

Metylisobutylketon (MIBK) är ett lösningsmedel med många egenskaper som liknar metyletylketon. MIBK används inom industrin i limmer, färger och som rengöringsmedel. Vidare används MIBK i plastindustrin samt i petroleumindustrin. MIBK är eldfarligt.

## FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER (32)

Kemiskt namn	Metylisobutylketon
CAS nr	108-10-1
Synonymer	Hexon, isopropylacetone, 4-metyl-2-pentanone, 2-metyl-4-pentanone, isobutylmetylketon, MIBK.
Molekylformel	$C_6H_{12}O$
Strukturformel	$  \begin{array}{c}  \text{O} \\  \parallel \\  \text{CH}_3\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $
Allmän beskrivning	Färglös vätska, söt, svagt ketonluktande. Delvis löslig i vatten. Metylisobutylketon har god löslighet i alkoholer, bensen, eter, aceton och kloroform.
Molekylvikt	100,16
Kokpunkt	116,85°C vid 101,3 kPa
Ångtryck	1,33 kPa vid 30,0°C
Mättnadskoncentration i luft	40 g/m <sup>3</sup> vid 25°C
Densitet 20°C	0,798
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> =0,244 ppm, 1 ppm=4,10 mg/m <sup>3</sup>

## 1 METABOLISK MODELL

Metylisobutylketon (MIBK) är en liten molekyl som lätt löser sig i fett (22). Tyvärr saknas fortfarande väsentlig information angående MIBK's toxikokinetik för både djur och människa.

### 1.1 Upptag

#### 1.1.1 Hud och slemhinnor

Inga uppgifter föreligger om upptag genom hud och slemhinnor.

#### 1.1.2 Andningsorgan

Inga studier föreligger angående upptag av MIBK från andningsorganen. Upptag sker dock snabbt genom andningsorganen. Detta ses genom att vid successiv ökad exponering för MIBK bland marsvin sker en tilltagande narkos (25). Död erhöles hos 9 av 10 marsvin vid inhalation av 68.000 mg/m<sup>3</sup> (1,68 volymprocent) inom 3 timmar och snabbare vid högre koncentrationer (25).

#### 1.1.3 Mag-tarmkanal

Inga uppgifter finns angående upptag av metylisobutylketon i mag-tarmkanalen.

### 1.2 Distribution

Distributionsstudier för MIBK saknas men genom kännedom om fördelningskoefficienterna mellan olika media kan en del antaganden göras. Fördelningskoefficienterna för MIBK är för vatten/luft och blod/luft 79 respektive 90 (22). MIBK's fördelningskoefficient för olja/luft är 926 (för jämförelse styren = 5465 och aceton = 86) (22). Således är MIBK tio gånger mer lösligt i olja jämfört med blod och tolv gånger mer lösligt i olja än i vatten. Detta tyder på att MIBK skulle vara benägen att lösa sig i fettrika vävnader.

### 1.3 Biotransformation

Efter intraperitoneal administration av MIBK till marsvin kunde två metaboliter identifieras i serum; 4-hydroxi-4-metyl-2-pentanon och 4-metyl-2-pentanol (4). MIBK's stabilaste metabolit produceras genom reducering till dess alkohol, dvs 4-metyl-2-

pentanol (4). Den hydroxylerade ketonen (4-hydroxi-4-metyl-2-pentanon) bildas genom oxidation (4). Båda kan konjugeras med svavelsyra eller glukuronsyra för att därefter elimineras eller kan ingå i den intermediära metabolismen och elimineras som koldioxid.

### 1.4 Eliminering

#### 1.4.1 Andningsorgan

Det är troligt att MIBK kan elimineras i oförändrad form via utandningsluft. Den CO<sub>2</sub> som bildas vid metabolism utsöndras via lungorna.

#### 1.4.2 Njurar

Det är troligt att MIBK kan elimineras i oförändrad form via urinen, då MIBK kan detekteras i urinen hos friska personer (35). Huruvida det funna MIBK härrör från lösningsmedels-exponering eller är en naturlig metabolit kan inte värderas från presentationen av undersökningen (35). Dessutom är det troligt att metaboliter också kan elimineras via urinen, t ex som glukuronsyraderivat.

#### 1.4.3 Mag-tarmkanal

Uppgifter saknas.

### 1.5 Biologiska halveringstider

Halveringstiden för MIBK i serum hos marsvin var 66 minuter och eliminationstiden 6 timmar (4). Eliminationstiden för metaboliten 4-hydroxi-4-metyl-2-pentanon i serum var 16 timmar (4).

### 1.6 Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Uppgifter saknas.

## 2 TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

MIBK's toxikologiska mekanismer är till stor del okända. I djurexperiment har dödsfall troligtvis förorsakats av MIBK's effekt med förlamning av andningscentrum, hjärt-

stillestånd, eller genom kvävning på grund av ökad sekretion i bronkerna (21, 25). Panson och Winek (21) menar att lungödem eller lungblödning är mindre troliga orsaker till död då dessa förändringar varit sparsamma i lungorna hos döda djur.

### 3 TOXICITET

MIBK har låg toxicitet vid peroral tillförsel. LD50 vid peroral tillförsel har för råtta rapporterats till 2080 mg/kg (doserat som 20 % emulsion i tergitol 7 surfaktant) (24). När MIBK gavs utspädd peroralt till råtta var LD50-värdet 5,7 ml/kg motsvarande 4500 mg/kg (24). För mus är LD50-värdet för peroral tillförsel 1900 mg/kg (33).

Vid intraperitoneal tillförsel var LD50-värdet för mus 590 mg/kg (33).

Dödlighet vid inhalation finns studerad för marsvin, råtta och mus (tabell 1). Vid exponering av råtta för 8200 mg/m<sup>3</sup> (2000 ppm) under 4 timmar överlevde samtliga djur (24). När marsvin exponerades för 4100 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) under 24 timmar överlevde alla djur (25).

Tabell 1. Dödlighet vid inhalation av MIBK.

Dos mg/m <sup>3</sup>	ppm	Exponerings- tid	Art	Kommentar	Ref
74.200	18.100	45 min	Mus	LC50	33
68.880	16.800	2 tim	Marsvin	Död hos 9 av 10	25
16.400	4000	4 tim	Råtta	Död hos alla djur (6/6)	24
8200	2000	4 tim	Råtta	Ingen död (0/6)	24
4100	1000	24 tim	Marsvin	Ingen död (0/10)	25

## 4 ORGANEFFEKTER

### 4.1 Hud och slemhinnor

Ögonirritation har rapporterats hos 17 av 19 arbetare vid exponering för 330-2100 mg/m<sup>3</sup> (80-500 ppm) MIBK (16). Exponeringen uppstod vid centrifugering i en industrilokal. Momentet utfördes endast 20-30 minuter per 8-timmars arbetsdag. I närheten av centrifugen uppmättes det högre värdet (2100 mg/m<sup>3</sup>, 500 ppm) och i andra delar av lokalen det lägre värdet. När centrifugen ej användes var exponeringen för MIBK minimal eller noll. Metodiken för exponeringsmätningarna är ej beskriven. Vidare kan en viss blandexponering för aceton ha ägt rum då detta fanns i processen, men man har ej mätt acetonexponeringen. Vid en uppföljning av 14 arbetare fem år senare när exponeringen endast var 200-430 mg/m<sup>3</sup> (50-105 ppm), 15-30 minuter per arbetsdag, rapporterade endast en arbetare irritation i ögonen (2). Exponeringen var då 430 mg/m<sup>3</sup> (105 ppm) i närheten av centrifugen och 200 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) ute i lokalen när centrifugen användes.

Tolv försökspersoner exponerades för varierande koncentrationer av MIBK under 15 minuter (23). En majoritet (okänt hur många) uppgav ögonirritation vid exponering för 410 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) (23). Subjektiv toleransgräns för ögonirritation bedömdes ligga vid 820 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) (23).

Vid en blandexponering för 80 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm) respektive 20 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) metylisobutylketon samt NO<sub>2</sub> (1,8 mg/m<sup>3</sup> = 1 ppm) med belysning av kvicksilverlampor var medeltiden för upplevelse av ögonirritation hos försökspersoner 27 respektive 23 sekunder (31). Värdena var signifikant skilda från den tid då ögonirritation upplevdes för etanol, isopropanol, aceton och perkloretylen (31).

Hos de 19 arbetarna exponerade för 330-2100 mg/m<sup>3</sup> i 20-30 min per arbetsdag hade tre arbetare eksem på händer innan handskar och barriärkräm började användas i arbetet (16).

### 4.2 Andningsorgan

Vid exponering för 330-2100 mg/m<sup>3</sup> (80-500 ppm) (se 4.1) hade 13 av 19 arbetare besvär i näsa och svalg (16). Hos två av arbetarna förekom bronkit (16).

Bronkkonstriktion orsakades av inhalation av MIBK hos katt vid exponeringsnivån 410 mg/m<sup>3</sup> (0,01 %) (ej signifikant) eller 2100 mg/m<sup>3</sup> (0,05 %) (signifikant) (33). Det

transpulmonella trycket var signifikant ökat först vid exponering för 4100 mg/m<sup>3</sup> (0,10 %). Intravenös administration av MIBK orsakade ej bronkkonstriktion. Mekanismen för bronkkonstriktion vid inhalation av MIBK ansågs vara att MIBK irriterade slemhinnan ("irritant receptors") i luftvägar och bronkkonstriktion orsakades av vagala reflexer.

Vid exponering för 68.900 mg/m<sup>3</sup> (1,68 volymprocent\* ) fick marsvin momentant irritativa effekter i andningsvägar i form av nysningar, salivation, hosta och de började gnida nosen intensivt (25). Vidare uppkom snabbt en nedsättning av andningsfrekvensen hos marsvinen (25). Dessa fynd kan antas bero på en retning i de övre luftvägarna.

#### 4.3 Lever

Ingen effekt på serumornitinkarbamyltransferas (OCT) eller leverhistologi kunde ses vid intraperitoneal deposition av 500 och 1000 MIBK mg/kg på marsvin (5). Levervikten var högre både relativt och absolut hos råttor kontinuerligt exponerade för 820 mg/m<sup>3</sup> i två veckor och för 410 mg/m<sup>3</sup> i 90 dagar jämfört med kontroller (30). Vid exponering för 410 mg/m<sup>3</sup> MIBK i två veckor förekom ingen påverkan på absolut eller relativ levervikt eller leverhistologi hos råttor, hundar, apor och möss (30). Ingen förändring av leverfunktion (bromsulfalein-belastning) erhöles hos hundar och apor (30). Inte heller någon förändring av alkaliska fosfatas-nivåer i serum kunde iaktas (30).

#### 4.4 Njure

Hos 19 arbetare exponerade för 330-2100 MIBK mg/m<sup>3</sup> (80-500 ppm) under 20-30 minuter dagligen (se 4.1) förelåg ingen sjuklig effekt när man kontrollerade urinen för totalprotein, albumin, globuliner och sediment (16).

Njurvikt (absolut och relativt kroppsvikt) ökade hos Wistar-råttor (kön ej definierat) efter två veckors kontinuerlig exponering för 410 MIBK mg/m<sup>3</sup>, men ingen effekt kunde ses hos hundar, apor eller möss (30). Vid exponering för 820 MIBK mg/m<sup>3</sup> i två veckor och 410 mg/m<sup>3</sup> i 90 dagar var ökning i absolut och relativ njurvikt hos råttorna större än vid exponeringen för 410 mg/m<sup>3</sup> i två veckor (30). Njurarna undersöktes histologiskt av MacKenzie (18, 30) som fann hyalina inklusioner i proximala tubuli vid första slaktillfället (18, 30). Förändringarna förekom med en varierande minskning av svårighetsgraden med exponeringstiden. Fyndet benämndes toxisk tubulär nefros. Den tubulära nefrosen var

\* Detta arbete utfördes 1938, dvs före gaskromatografiska metoder förelåg för koncentrationsbestämningar. Således måste exponeringsangivelsen betraktas som osäker.

reversibel och hade gått helt tillbaka mellan tredje och fjärde veckan efter exponeringens slut (18, 30). Vid exponering för 410 MIBK mg/m<sup>3</sup> av råttor, hundar och apor i 90 dagar framkom endast effekt på råttor (17). Njurvikten ökade, histologiskt sågs tubulär nefros med hyalina inklusioner och i vissa fall även foci med tubulär nekros (17). Det fanns en lineär trend mellan utbredning av tubulär nefros och exponeringstid (17). Råttor som avlivats med olika tidsintervall efter exponering visade komplett reversibilitet av njurförändringarna 60 dagar efter en period av 15 exponeringsdagar (17). Om exponering varat 90 dagar gick de tubulära förändringarna tillbaka långsammare.

Njurförändringarna hos råtta som beskrivits ovan har endast redovisats av en forskargrupp. Könet hos råttorna har ej redovisats. Histologiska undersökningar av njurar på andra djur än råtta finns ej beskrivna.

#### 4.5 Blod och blodbildande organ

Hos 19 arbetare exponerade för 330-2100 MIBK mg/m<sup>3</sup> (80-500 ppm) under 20-30 minuter dagligen kunde ingen säker toxisk effekt ses på hemoglobinvärde (Hb), röda och vita blodkroppar (totalantal vita samt på de olika typerna av vita blodkroppar) (16).

Vid 15 respektive 90 dagars exponering för 410 MIBK mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) av råttor erhöles ingen förändring av totala antal vita eller röda blodkroppar, dessutom ingen förändring av hematokrit (17). Ingen effekt på hematokrit, hemoglobin, antal röda eller antal vita blodkroppar kunde konstateras hos apor och hundar vid exponering för 410 mg/m<sup>3</sup> eller för 820 mg/m<sup>3</sup> i två veckor (30).

#### 4.6 Mag-tarmkanal

Hos 19 arbetare exponerade för 330-2100 MIBK mg/m<sup>3</sup> (80-500 ppm) under 20-30 minuter per dag förekom illamående hos 16, kräkningar hos 10 och diarré hos sex av arbetarna (se 4.1) (16). När exponeringen minskades till 200-430 mg/m<sup>3</sup> (50-105 ppm) under 15-30 minuter per dag hade endast två arbetare illamående vid en femårs-uppföljning av 14 av de 19 arbetarna (2). Betydelsen av MIBK exponering för dessa ospecifika mag-tarmbesvär är osäker då någon kontrollgrupp ej undersökts.

#### 4.7 Hjärta och blodkärl

EKG-kontroll av 19 arbetare exponerade för 330-2100 MIBK mg/m<sup>3</sup> (80-500 ppm)

under 20-30 minuter dagligen visade ingen rytmrubbning eller tecken på coronarinsufficiens (16).

Exponering för 410 MIBK mg/m<sup>3</sup> hos katt orsakade pulmonell hypertension, vasokonstriktion och nedsättning i arteriellt blodflöde (33). Effekten på lungkärnen ökade med ökad MIBK-exponering, men inga effekter noterades i det perifera kretsloppet (blodtryck och perifer resistens) (33). Genom att studera effekten av intravenös injektion av MIBK kunde man fastslå att effekten på glatt muskulatur i lungkretsloppet kom oberoende av administrationsätt av MIBK (33). En intravenös dos av 8 mg/kg eller högre medförde effekt på lungkärnen medan en dos av 4 mg/kg ej gav mätbar påverkan (33). Den letala dosen av MIBK låg mellan 64 och 128 mg/kg (33). Hos hund uppstod pulmonell hypertension vid exponering för 2100 mg/m<sup>3</sup> och reducerad myokard funktion mätt som maximal tryckökningshastighet i vänster kammare vid exponering för 41.000 mg/m<sup>3</sup> (33). Vid samtidig inhalation av triklorfluorometan och MIBK potentiäras den negativa effekten på hjärtmuskulaturen (33).

#### 4.8 Centrala nervsystemet

Lukttröskel. I en undersökning angavs lukten av MIBK som söt och lukttröskeln till 1,9 mg/m<sup>3</sup> (0,47 ppm) (15). Undersökningsresultaten baserades på fyra personer tränade i luktanalytiskt arbete (15). Hellman och Small använde en tränad luktpanel och fann därvid att 100 % av personerna kunde känna igen MIBK vid 1,15 mg/m<sup>3</sup> (0,28 ppm) (11). Amoo'e och Hautala (1) angav det geometriska medelvärdet av lukttröskeln till 2,9 mg/m<sup>3</sup> (0,68 ppm) baserat på olika artiklar (ej specificerade) i en litteraturoversikt (1).

Neurasteniska symptom. Hos 19 arbetare exponerade under tre månader till ett år för 330-2100 MIBK mg/m<sup>3</sup> (80-500 ppm) under 20-30 min per arbetsdag (se 4.1) bedömdes 16 utifrån ej specificerade anamnesticke uppgifter besväras av neurasteniska symptom (16). Vid uppföljning fem år senare av 14 arbetare då exponeringen minskat till 200-430 mg/m<sup>3</sup> (50-105 ppm) hade endast tre av de kvarvarande fortfarande neurasteniska symptom men en nyanställd med symptom tillkommit (2).

Beteende. Vid försök med fyra babianer exponerade för 205 MIBK mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) under 7 dagar ökade svarstiden på stimuli (7, 8, 9). Det test som babianerna utförde var "delayed match to sample discrimination test" som mäter funktionerna associativ inlärning, visuellt korttidsminne, likhet eller olikhet av stimuli, psykomotoriska funktioner samt reaktionstid (10). Den ökade svarstiden hos de exponerade babianerna är närmast att betrakta som en förlängning av reaktionstid. Vid en exponering för en blandning av MIBK 205 mg/m<sup>3</sup> (50

ppm) och metyletylketon 294 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) erhöles en aktiverande effekt genom att svarstiden minskade och att antalet extra svar ökade (10). Hos möss (N=40) exponerade för MIBK 2700-3700 mg/m<sup>3</sup> (662-892 ppm) under 4 timmar minskade tiden till immobilitet i ett simningstest efter exponeringen (3).

Hos råttor exponerade för 100-200 MIBK mg/m<sup>3</sup> (25-50 ppm) under 3 timmar ökade svarsfrekvensen (tryckande på spak för att få mat) i en skinnerbox. Den ökade svarsfrekvensen kvarstod för vissa råttor i flera dagar efter exponeringen (6).

*In vitro*-försök med kreatinkinasa från kaninmuskel och adenylylkinasa från mushjärna visade att MIBK i millimolara koncentrationer irreversibelt hämmade dessa enzymer (12). Hämmningen var dock mindre än den som erhöles med akrylamid och metyl n-butylketon (12).

#### 4.9 Perifera nervsystemet

Endast minimala axonala förändringar kunde ses hos sex råttor exponerade för 6150 MIBK mg/m<sup>3</sup> (1500 ppm) under 6 timmar/dag, fem dagar i veckan i fem månader (27). Dosen var så kraftig att man hade en narkotisk effekt efter 4 timmar vid varje exponeringsomgång (27). Förändringarna fanns i distala delen av tibial- och ulnarnerverna och bestod i förstörade glykogenfyllda mitokondrier, adaxonala Schwannska cellindragningar samt enstaka fokala svullnader (27). Dessa effekter kan dock bero på att det MIBK som användes var förorenat med 3 % metyl n-butylketon (MBK) som ensamt ger uttalad neuropati (27) och/eller på kompressions-neuropati på grund av typen av burar som användes för råttorna (26). I en senare experimentell design använde ovan nämnda forskare 98,8 % ren MIBK (MBK < 1 %) och gav fyra katter två gånger dagligen 150 mg/kg som subkutan injektion (26). Narkos och salivsekretion hos kattorna erhöles kort efter injektion (26). Efter 40 och 135 dagar togs biopsier från bakbenen. På biopsierna studerades pacinireceptorer, plantarnerver och interossemuskler. Histologiskt kunde ingen effekt ses i dessa vävnader till skillnad från biopsier från katter exponerade för metyl n-butylketon (MBK) ensamt eller i blandning (26).

#### 4.10 Reproduktionsorgan

Uppgifter saknas.



4.11 Foster

Gravida råttor och möss exponerades för MIBK i koncentrationerna 0 mg/m<sup>3</sup>, 1230 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm), 4100 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) och för 12.300 mg/m<sup>3</sup> (3000 ppm) (29). Vid exponering för 12.300 mg/m<sup>3</sup> förelåg tecken på mödratoxicitet hos råttor i form av påverkan på kroppsvikt, njurvikt och födointag, hos möss i form av död (3/25) och ökning av levervikt (29). Fetaltotoxicitet sågs endast vid exponering för 12.300 mg/m<sup>3</sup> hos råttor i form av reducerad fostervikt och försenad benbildning samt hos möss i form av ökning av incidensen av fosterdöd, minskning av fostervikt och försenad benbildning (29). Ingen exponeringsrelaterad embryotoxicitet eller missbildning sågs hos de båda djurarterna vid de olika exponeringsnivåerna (29).

## 5 ALLERGI

Inga rapporterade samband finns.

## 6 GENOTOXISKA EFFEKTER

Uppgifter saknas.

## 7 CARCINOGENA EFFEKTER

Uppgifter saknas.

## 8 EXPONERINGSINDIKATORER

8.1 Lufthalter

MIBK kan bestämmas med en gaskromatografisk metod (19). Metoden innebär att man suger en känd volym luft med okänd mängd MIBK genom ett kolrör. Därefter desorberas provet med koldisulfid och MIBK bestäms gaskromatografiskt. NIOSH har värderat metoden inom mätområdet, 208-836 mg/m<sup>3</sup>. Man fann en variationskoefficient på 0,064 och en standarddeviation på 17 mg/m<sup>3</sup> (20). Olika adsorbenter testades för sampling av MIBK av Levin och Carleborg (13). Man fann att återvinningsgraden var hög för XE-348 med dietyleter (94-101 %). För kolrör var återvinningsgraden 61-100%, det lägre värdet erhöles efter två veckors lagring av provet i rumstemperatur (13).

8.2 Biologiska indikatorer

MIBK kan påvisas i serum och urin från icke exponerade människor med gaskromatografi och masspektrografi (34, 35). Det finns inga erfarenheter om relationen mellan exponering och utsöndring som för närvarande kan läggas till grund för bedömning av exponering. Det finns inga uppgifter om utsöndring av biotransformationsprodukter - tydligen ej studerat.

## 9 SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

9.1 Effekter av engångsexponering9.1.1 Akuta, övergående effekter (tabell 2 och 3)

Ögonirritation hos människa förekommer vid exponering för 410 mg/m<sup>3</sup> (23). Toleransgräns för ögonirritation ligger vid exponering för 820 mg/m<sup>3</sup> (23).

Beteendestörningar hos råttor och mus har rapporterats vid exponering för 100-200 mg/m<sup>3</sup> (6) respektive 2700-3700 mg/m<sup>3</sup> (3). Skillnaderna i effekter beror sannolikt till största delen på olika metoder att mäta beteendestörningar, men kanske också artskillnaden mellan råttor och mus.

Pulmonell hypertension hos katt förelåg vid exponering för 410 mg/m<sup>3</sup> och hos hund för 2050 mg/m<sup>3</sup> (33).

9.1.2 Bestående skada

Inga uppgifter finns för människa.

Narkos och dödsfall förekommer hos råttor vid exponering för 16.400 mg/m<sup>3</sup> och hos marsvin vid 68.880 mg/m<sup>3</sup>.

9.2 Effekter av långvarig exponering (tabell 4)9.2.1 Övergående effekt

Illamående, kräkningar och diarré har rapporterats hos arbetare efter 20-30 minuters exponering för 330-2100 mg/m<sup>3</sup> per dag under tre månader till ett år (16). Odefinierad

form av neurasteniska symptom förekom dessutom hos flertalet arbetare exponerade för 330-2100 mg/m<sup>3</sup> under 20-30 minuter per arbetsdag (16). Irritation av luftvägar rapporterades för 4 av 14 arbetare vid exponering för 200-430 mg/m<sup>3</sup> i 15-30 minuter per arbetsdag (2).

Hos råtta orsakade exponering för 410 mg/m<sup>3</sup> under 24 timmar i 14 dagar ökad levervikt och toxisk tubulär nefros i njuren (30). Vid studier på babian försämrades reaktionsförmågan vid exponering för 205 mg/m<sup>3</sup> under 24 timmar i 7 dagar (7, 8, 9).

#### 9.2.2 Bestående skada

Inga säkra bevis föreligger för bestående skada hos människa. Hos djur som överlevt exponering för MIBK finns inga rapporter om bestående skada.

**Tabell 2.** Samband mellan exponering och effekt hos människa vid exponering för MIBK vid enstaka tillfällen.

Exponering mg/m <sup>3</sup>	ppm	Tid	Effekt	Ref
330-2100	80-500	20-30 min	Ögonirritation	16
820	200	15 min	Subjektiv toleransnivå för ögonirritation	23
410	100	15 min	Ögonirritation hos flertalet	23
2,8	0,68		Luktröskel - medelvärde i litteraturoversikt	1
1,9	0,47		Luktröskel för fyra personer tränade i luktanalytiskt arbete	15
1,15	0,28		Luktröskel - igenkänningsnivå för tränad luktpanel	11

**Tabell 3.** Samband mellan exponering och effekt vid exponering för MIBK vid enstaka tillfällen hos olika djurarter.

Exponering mg/m <sup>3</sup>	ppm	Tid	Art	Effekt	Ref
41.000	10.000	5 min	Hund	Försämrad myokardfunktion	33
12.300	3000	ca 3 tim	Marsvin	Irritation av luftvägar och slemhinnor	25
2700-3700	660-890	4 tim	Mus	Toxisk beteendeffekt, simningstest	3
2100	500	5 min	Hund	Pulmonell hypertension	33
410	100	5 min	Kalt	Pulmonell hypertension, vasokonstriktion i lungkretsloppet	33
100-200	25-50	3 tim	Råtta	Beteendeförändring - ökad svarsfrekvens i skinnerbox	6

**Tabell 4.** Samband mellan exponering och effekt vid upprepad långtidsexponering för MIBK hos människa.

Exponering mg/m <sup>3</sup>	ppm	Tid	Effekt	Ref
330-2100	80-500	20-30 min/arbetsdag, 3 mån-1 år	Illamående, kräkningar, diarré, asteni	16
200-400	50-100	15-30 min/arbetsdag i 5-7 år	Neurasteni hos 4 av 14, irritation i luftvägar hos 2 av 14	2

## 10 FORSKNINGSBEHOV

Uppgifter på dos-respons-samband saknas hos människa avseende effekterna på CNS (t ex reaktionstid, beteendestörningar), övre luftvägar med ögonslemhinna (irritation) samt njurfunktion. Tokikokinetiska studier på människa borde utföras med MIBK ensamt och i blandning med andra lösningsmedel. Ytterligare djurstudier har låg prioritet.

## 11 DISKUSSION OCH VÄRDERING

Vid exponering för höga nivåer MIBK är den allvarligaste risken dödsfall på grund av lösningsmedlets narkotiska effekt. Hos 19 arbetare exponerade för 330-2100 mg/m<sup>3</sup> under 20-30 min per arbetsdag i tre månader till ett år uppgavs att 16 hade neurasteniska symptom (16). Vid en uppföljning fem år senare av 14 arbetare då exponeringen minskat till 200-430 mg/m<sup>3</sup> hade endast tre av de kvarvarande fortfarande neurasteniska symptom men en nyanställd med symptom hade tillkommit (2). Illamående, kräkningar och diarré förekom hos 16, 10 respektive 6 av de 19 arbetarna exponerade för 330-2100 mg/m<sup>3</sup> (16). Vid uppföljningen med minskad exponering, 200-430 mg/m<sup>3</sup>, hade endast två illamående (2). Ögonirritation förekom hos 17 av de 19 arbetarna (exponering 330-2100 mg/m<sup>3</sup>) (16). Uppföljningen fem år senare med minskad exponering, 200-430 mg/m<sup>3</sup>, visade att endast en arbetare rapporterade irritation i ögonen. Hos 12 försökspersoner, som exponerades för varierande koncentrationer av MIBK, uppgav en majoritet ögonirritation vid exponering för 410 mg/m<sup>3</sup> (23).

Irritation i luftvägar förekom hos 13 av de 19 arbetarna exponerade för 330-2100 MIBK mg/m<sup>3</sup> (16). Vid uppföljningen fem år senare med minskad exponering (200-430 mg/m<sup>3</sup>) angav endast två av 14 arbetare luftvägsirritation. Inga effekter på blodbildande organ eller på njure kunde ses hos de 19 arbetarna exponerade för 330-2100 MIBK mg/m<sup>3</sup> (16). Rapporterna om de 19 arbetarna som följdes upp fem år senare utgör de enda undersökningarna av yrkesmässigt exponerade personer (2, 16). Vid bedömning av rapporterna måste man beakta att exponeringsnivåerna är oprecisa, att exponering skett under kort tid varje arbetsdag och att samtidig exponering av aceton kan ha förekommit (2, 16). Basala toxikokinetiska studier om upptag och elimination av MIBK hos människa saknas. Det finns inga dos-respons-studier på människa. Den yrkesmässiga exponeringen för MIBK sker ofta i kombination med andra lösningsmedel, rapporter om interaktion hos människa saknas. Vid exponering av försökspersoner för en kombination av MIBK och NO<sub>2</sub> (1,8 mg/m<sup>3</sup>) uppstod ögonirritation redan vid exponering för 20-80 mg/m<sup>3</sup> (31). Luktröskeln ligger mellan 1 och 3 mg/m<sup>3</sup>.

Hos babianer kunde effekt registreras från centrala nervsystemet vid exponering för 205 mg/m<sup>3</sup> under 24 timmar i sju dagar. Vid blandexponering av MIBK och metyletylketon (MEK) erhöles en aktiverande effekt på CNS jämfört med en deprimerande effekt som erhöles när babianerna exponerades för ämnena var för sig (7, 8, 9). Detta antyder att interaktionen mellan MIBK och andra ämnen kan variera och är komplicerad. Vid samtidig inhalation av MIBK och triklorfluormetan erhöles en potentiering av negativ effekt på hjärtmuskulatur hos hund (33). Värdering av mutagenitet kan ej göras då studier saknas. MIBK är sannolikt ej teratogent då studier på råttor och möss ej kunnat påvisa missbildningar. Fetal toxicitet vid exponering för 12.300 MIBK mg/m<sup>3</sup> har visats hos råttor i form av reducerad fostervikt och försenad benbildning samt hos möss i form av ökning av incidensen av fosterdöd, minskning av fostervikt och försenad benbildning (29). Inga undersökningar föreligger om cancer i relation till exponering för MIBK.

Vid bedömning av hygieniskt gränsvärde för MIBK bör nivåer för CNS-effekter och irritativa effekter vara vägledande.

## 12 SAMMANFATTNING

Mats Hagberg. 79. Metylisobutylketon. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1988:20, sid 1-31.

En översikt och värdering av litteratur som kan vara relevant för diskussion av hygieniskt gränsvärde för metylisobutylketon (MIBK). I höga koncentrationer kan MIBK leda till dödsfall på grund av narkotisk effekt. Vid låga koncentrationer finns påvisade effekter på centrala nervsystemet och irriterande effekter på slemhinnor. Till grund för diskussion om hygieniskt gränsvärde bör inverkan på centrala nervsystemet redan vid relativt låga koncentrationer och den slemhinneirriterande effekten särskilt beaktas.

35 referenser.

Nyckelord: CNS, hygieniskt gränsvärde, metylisobutylketon, ögonirritation.

## 13 SUMMARY

Mats Hagberg. 79. Methyl isobutyl ketone. Nordic expert group for documentation of occupational exposure limits. Arbete och Hälsa 1988:20, pp 1-31.

A review of current literature concerning methyl isobutyl ketone (MIBK) as a basis for discussion of exposure limit values is presented. Neurasthenic as well as gastrointestinal symptoms in man have been reported for exposure levels of 330-2100 mg/m<sup>3</sup> during 20-30 minutes per day. Irritation of nose, throat, and eyes in man was reported at levels of 205-430 mg/m<sup>3</sup>. When MIBK exposure was combined with NO<sub>2</sub> (1.8 mg/m<sup>3</sup>) irritation of eyes was reported at levels of 20-80 mg/m<sup>3</sup>. The odor threshold is between 1 and 3 mg/m<sup>3</sup>. When mice and rats were exposed to MIBK (levels of 1230-12,300 mg/m<sup>3</sup>) there was no fetal malformations. Fetal toxicity was seen at an exposure of 12,300 MIBK mg/m<sup>3</sup> in the rat as reduced fetus weight and delayed skeletal development, and in mice as increased fetus death, reduced fetus weight and delayed skeletal development. In exposure limit value setting attention has to be focused both on the CNS-effect and on the irritative effects of MIBK.

In Swedish 35 references.

Keywords: CNS, exposure limit values, irritative effects, methyl isobutyl ketone, occupational health.

## 14 REFERENSER

- 1 Amoores J E, 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) 272-290.
- 2 Armeli G, Linari F, Martorano G. Rilievi clinici ed ematocimici in operai esposti all'azione di un chetone superiore (MIBK) ripetuti a distanza di 5 anni. *Lav Uomo* 20 (1968) 418-423.
- 3 De Ceaurriz J, Micillino J C, Marignac B, Bonnet P, Muller J, Guenier J P. Quantitative evaluation of sensory irritating and neurobehavioural properties of aliphatic ketones in mice. *Food Chem Toxicol* 22 (1984) 545-549.
- 4 DiVincenzo G D, Kaplan C J, Dedinas J. Characterization of metabolites of methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone in guinea pig serum and their clearance. *Toxicol Appl Pharmacol* 36 (1976) 511-522.
- 5 DiVincenzo G D, Krasavage W J. Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test exposure to organic solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 35 (1974) 21-29.
- 6 Garcia C R, Geller I, Kaplan H L. Effects of ketones on lever-pressing behavior of rats. *Proc West Pharmacol Soc* 21 (1978) 433-438.
- 7 Geller I, Gause E, Hartmann R J, Seifter J. Use of discrimination behavior for the evaluation of toxicants. *Neurobehav Toxicol, Suppl* 1 (1979) 9-13.
- 8 Geller I, Martinez R L, Hartmann R J, Kaplan H L. Effects of ketones on a match to sample task in the baboon. *Proc West Pharmacol Soc* 21 (1978) 439-442.
- 9 Geller I, Gause E, Kaplan H, Hartmann R J. Effects of acetone, methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone on a match-to-sample task in the baboon. *Pharmacol Biochem Behav* 11 (1979) 401-406.
- 10 Hansson A-C, Höglund G, Knave B. Kriteriedokument för gränsvärden. Neurotoxiska effekter av lösningsmedel i blandning. *Arbete och Hälsa* 1984:1.

- 11 Hellman T M, Small F H. Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *J Air Pollut Contr Assoc* 24 (1974) 979-982.
- 12 Lapin E P, Weissbarth S, Maker HS, Lehrer G M. The sensitivities of creatine and adenylate kinases to the neurotoxins acrylamide and methyl n-butyl ketone. *Environ Res* 28 (1982) 21-31.
- 13 Levin J-O, Carleborg L. Evaluation of solid sorbents for sampling ketones in work-room air. *Ann Occup Hyg* 31 (1987) 31-38.
- 14 Lewis J L Sr, Tatken R L. Registry of toxic effects of chemical substances. Micro fiche edition. Cincinnati. NIOSH, April 1981.
- 15 Leonardos G, Kendall D, Barnard N. Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J Air Pollut Control Assoc* 19 (1969) 91-95.
- 16 Linari F, Perrelli G, Varese D. Rilievi clinici ed ematochimici in operai esposti all'azione di un chetone superiore: metil-isobutil-chetone. *Arch Sci-Med* (1964) 226-237.
- 17 Macewen J D, Vernot E H, Haun C C. Effect of 90-day continuous exposure to methylisobutylketone on dogs, monkeys and rats. U.S. Nat Tech Inform Serv AD Report no 730291 (1971).
- 18 Mackenzie W F. Pathological lesions caused by methylisobutylketone. U.S. Nat Tech Inform Serv Report no 751444 (1971).
- 19 NIOSH. Criteria for a recommended standard: occupational exposure to ketones. US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, NIOSH (1978).
- 20 NIOSH. Part II-Standards completion program validated methods, in NIOSH Manual of Analytical Methods, ed 2, DHEW (NIOSH) publication No 77-157-B. Cincinnati, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Center of Disease Control, NIOSH, Measurements Research Branch, vol 2 (1977).

- 21 Panson R D, Winek C L. Aspiration toxicity of ketones. *Clin Toxicol* 17 (1980) 271-317.
- 22 Sato A, Nakajima T. Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Brit J Ind Med* 36 (1979) 231-234.
- 23 Silverman L, Schulte H F, First M W. Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 28 (1946) 262-266.
- 24 Smyth H F, Carpenter C P, Weil C S. Range finding toxicity data: list IV. *Arch Ind Hyg Occup Med* 4 (1951) 119-122.
- 25 Specht H. Acute response of guinea pigs to inhalation fo methyl isobutyl ketone. *Public Health Reports* 53 (1938) 292-300.
- 26 Spencer P S, Schaumburg H H. Feline nervous system response to chronic intoxication with commercial grades of methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Toxicol Appl Pharmacol* 37 (1976) 301-311.
- 27 Spencer P S, Schaumburg H H, Raleigh R L, Terhaar C J. Nervous system degeneration produced by the industrial solvent methyl n-butyl ketone. *Arch Neurol* 32 (1975) 219-222.
- 28 Toftgård R, Gustafsson J-Å. Biotransformation of organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 6 (1980) 1-18.
- 29 Tyl R W, France K A, Fisher L C, Pritts I M, Tyler T R, Phillips R D, Moran E J. Developmental toxicity evaluation of inhaled methyl isobutyl ketone in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundament Appl Toxicol* 8 (1987) 310-327.
- 30 Vernot E H, Harris E S. Continuous exposure of animals to methyl isobutyl ketone. U.S. Nat Tech Inform Serv AD Report no 751443 (1971).
- 31 Wayne L G, Orcutt J A. The relative potentials of common organic solvents as precursors of eye-irritants in urban atmospheres. *J Occup Med* 2 (1960) 383-388.

- 32 Weast R C. Handbook of chemistry and physics, 56th ed, CRC Press, Cleveland, 1975.
- 33 Zakhari S, Leibowitz M, Levy P, Aviado D M. Isopropanol and ketones in the environment. CRC Press, Cleveland (1977).
- 34 Zlatkis A, Bertsch W, Bafus D A, Liebich H M. Analysis of trace volatile metabolites in serum and plasma. J Chromatogr 91 (1974) 379-383.
- 35 Zlatkis A, Liebich H M. Profile of volatile metabolites in human urine. Clin Chem 17 (1971) 592-594.

### Appendix I

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av metylisobutylketon i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	år	anm *	ref
BRD	400	100	1988		5
Danmark	210	50	1988	H	2
Finland	210	50	1987	H	10
	315	75		15 min	
Island	210	50	1978	H	8
Nederländerna	410	100	1985	H	6
Norge	210	50	1984	H	1
Storbritannien	205	50	1987	H	4
	300	75		10 min	
Sverige	200	50	1988		3
	300	75		KTV	
USA (ACGIH)	205	50	1987-88		9
	300	75		STEL	
(NIOSH/OSHA)	410	100	1978		7

\*H = upptas genom huden; KTV = korttidsvärde; STEL = short-term exposure limit

## REFERENSER till Appendix I

- 1 Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfære. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1984).
- 2 Grænseværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet-anvisning Nr. 3.1.0.2. København 1988.
- 3 Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1987:12, Liber Tryck, Stockholm (1987), ISBN 91-7930-046-4.
- 4 Guidance Note EH 40/87 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1987. ISBN 0-11-883940-3.
- 5 Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1988. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1986). ISBN 3-527-27365-4.
- 6 Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de Nationale MAC-Commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1985.
- 7 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).
- 8 Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitufeni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
- 9 Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1987-88. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1985). ISBN 0-936712-72-4.
- 10 HTP-ARVOT 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhallitus, Tampere (1988). ISBN 951-860-861-X.

## Appendix II

Dokument publicerade av Nordiska expertgruppen:

1.	Formaldehyd (ersätts av dokument nr 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2.	Toluen	" -	1979:5
3.	Trikloretülen	" -	1979:13
4.	Styren	" -	1979:14
5.	Metylenklorid (ersätts av dokument nr 76)	" -	1979:15
6.	Oorganiskt bly	" -	1979:34
7.	Tetrakloretylen	" -	1979:25
8.	Krom	" -	1979:33
9.	Diisocyanater (ersätts av dokument nr 58)	" -	1979:33
10.	Xylen	" -	1979:35
11.	Klor och kloridoxid	" -	1980:6
12.	Kolmonoxid	" -	1980:8
13.	Borsyra och borax	" -	1980:13
14.	Etylenglykol	" -	1980:14
15.	Isopropanol	" -	1980:18
16.	Hexan (ersätts av dokument nr 68)	" -	1980:19
17.	1-Butanol	" -	1980:20
18.	Koppar	" -	1980:21
19.	Epiklorhydrin	" -	1981:10
20.	Bensen	" -	1981:11
21.	Metylkloroform (1,1,1-trikloretan)	" -	1981:12
22.	Zink	" -	1981:13
23.	MCPA (4-klor-2-metylfenoxiättiksyra)	" -	1981:14
24.	Oorganisk arsenik utom arsenikväte	" -	1981:22
25.	Mineralull	" -	1981:26
26.	Nickel	" -	1981:28
27.	Kadmium	" -	1981:29
28.	Dioxan	" -	1982:6
29.	Etylenoxid	" -	1982:7
30.	Mangan och metylcyklopentadienyl-mangantrikarbonyl, MMT	" -	1982:10
31.	Ftalater	" -	1982:12
32.	Kobolt	" -	1982:16
33.	Vanadin	" -	1982:18

34.	Lustgas	Arbete och Hälsa	1982:20
35.	Industribensin	" -	1982:21
36.	Syntetiska pyretroider: permetrin	" -	1982:22
37.	Formaldehyd (ersätter dokument nr 1)	" -	1982:27
38.	Dimetylformamid	" -	1982:28
39.	Asbest	" -	1982:29
40.	Dihydrogensulfid	" -	1982:31
41.	Hydrogenfluorid	" -	1983:7
42.	Akrylater och metakrylater	" -	1983:21
43.	Metyletylketon	" -	1983:25
44.	Propylenglykol	" -	1983:27
45.	Nitrösa gaser	" -	1983:28
46.	Motorbensin	" -	1984:7
47.	Halotan	" -	1984:17
48.	Svaveldioxid	" -	1984:18
49.	Furfurylalkohol	" -	1984:24
50.	Benomyl	" -	1984:28
51.	Fenol	" -	1984:33
52.	Klormequatklorid	" -	1984:36
53.	Metanol	" -	1984:41
54.	Klorfenoler	" -	1984:46
55.	Akrylnitril	" -	1985:4
56.	Hydrazin och hydrazinsalter	" -	1985:6
57.	Oljedimma	" -	1985:13
58.	Diisocyanater (ersätter dokument nr 9)	" -	1985:19
59.	Oorganiskt kvicksilver	" -	1985:20
60.	Propylenoxid	" -	1985:23
61.	Redestilleret petroleum (Fotogen)	" -	1985:24
62.	Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater	" -	1985:34
63.	Cyklohexanon och cyklopentanon	" -	1985:42
64.	Mineralsk terpentin/lacknafta	" -	1986:1
65.	Allylalkohol	" -	1986:8
66.	Vinylklorid	" -	1986:17
67.	Etylbensen	" -	1986:19
68.	n-Hexan (ersätter dokument nr 16)	" -	1986:20
69.	Acetaldehyd	" -	1986:25
70.	Ozon	" -	1986:28

71.	Ammoniak	Arbete och Hälsa	1986:31
72.	Aceton	" -	1986:39
73.	Arsin	" -	1986:41
74.	Metylbromid	" -	1987:18
75.	Dekan och undekan	" -	1987:25
76.	Metylenklorid (ersätter dokument nr 5)	" -	1987:29
77.	Trädamm	" -	1987:36
78.	Kreosot	" -	1988:13

Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1987. Arbete och Hälsa 1987:40

Ulf Ulfvarson. Assessment of concentration peaks in setting exposure limits for air contaminants at workplaces, with special emphasis on narcotic and irritative gases and vapors. Scand J Work Environ Health 13 (1987) 389-398.

Inlämnat för publicering 1988-09-08