

1988:

7. **Per Gustavsson, Evy Feilenius och Christer Hogstedt:**
Lungcancer bland slaktare och charkuterister. En fall-referent-studie.
8. **Eva Björkholm, Annika Hultman och Jan Rudling:**
Bestämning av klor och kloridioxid i luft med provtagning i tvättflaska och jonkromatografisk analys.
9. **Roger Lindahl, Jan-Olof Levin och Kurt Andersson:**
Mätning av låga halter formaldehyd med diffusionsprovtagare.
10. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Mats Hagberg, Elsy Jönsson, Mona Klevegård, Frida Lövgren, Gunnar Michaelsson, Bengt Ritzén, Bertil Rudell och Lissi Thomasson:**
Besvär/förekomst och försök till intervention i Ångermanländsk skoindustri.
I. Förekomst av lösningsmedelsbesvär i svensk skoindustri.
Mats Hagberg, Birgitta Kolmodin-Hedman, Elsy Jönsson, Gunnevi Sundelin och Lissi Thomasson:
II. Förekomst av och relativa risker för besvär i rörelseorganen hos arbetare i skoindustri.
Gunnevi Sundelin, Mats Hagberg och Birgitta Kolmodin-Hedman:
III. Ergonomiutbildning av nåtlare i skoindustri – ett försök till utvärdering.
11. **Gudrun Hedberg, Karl Anders Jacobsson och Stina Langendoen:**
Faktorer som påverkar omsättningen bland yrkesförare. En retrospektiv kohortstudie.
12. **Francesco Gamberale, Birgitta Anshelm Olsson, Peter Eneroth, Thomas Lindh, Arne Wennberg, Lars-Inge Andersson, Maud Hagman, Lotta Johansson, Henry Ljungberg, Siv Törnqvist och Ulf Östman:**
Akuta effekter av lågfrekventa elektromagnetiska fält. En fältstudie av linjearbetare i 400 kV ledningar.
13. **Juha Liira:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 78. Kreosot.
14. **Michael A. Brown:**
NIOSH and NIOSH Basis for an Occupational Health Standard: Grain Dust. Health Hazards of Storing, Handling and Shipping Grain.
15. **Per Malmberg, Anna Rask-Andersen, Urban Palmgren, Göran Blomquist, Monica Lundholm och Katrin Karlsson:**
Akut toxisk alveolit och allergisk alveolit hos lantbrukare. Exponering för mikroorganismer och endotoxin.
16. **Book of Abstracts. Sixth International Symposium Epidemiology in Occupational Health. Stockholm, Sweden, August 16-18, 1988.**
17. **Kristina Kemmlert och Åsa Kilbom:**
Besvär i nacke/skuldra och samband med arbetsituation. En utvärdering med hjälp av frågeformulär och arbetsplatsbesök.
18. **Per Gustavsson och Annika Gustavsson:**
Dödsorsaker bland arbetare vid en kommunal sopförbränningsanläggning.
19. **Jan Rudling och Eva Björkholm:**
Genombrottstider för aktivt kol vid luftprovtagning och andra yrkeshygieniska applikationer.
20. **Mats Hagberg:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 79. Metylisobutylketon.
21. **Hans Malke:**
Register – Epidemiology in the Identification of Cancer Risks.
22. **Per Gustavsson och Christina Reuterwall:**
Dödsorsaker och cancersjuklighet bland gasverksarbetare.
23. **Christine Brulin, Bengt Jonsson, Per Gunnar Jansson, Sigvard Karlehagen och Matti Romo:**
Besvär i rörelseorganen bland bangårdspersonal i Finland, Norge och Sverige.
24. **Gunnar Ahlberg jr, Christer Hogstedt, Lennart Bodin och Stina Bány:**
Graviditetsutfall och arbete. En prospektiv studie av gravida kvinnor i Örebro län.
25. **Bengt Sjögren, Per Gustavsson och Christer Hogstedt:**
Neuropsykiatriska symtom hos svetsare.
26. **Jorma Mäki-Paakkanen och Hannu Norppa:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 80. Vinylacetat.
27. **Gunnar Aronsson, Carl Åborg och Margareta Örelius:**
Datoriseringens vinnare och förlorare. En studie av arbetsförhållanden och hälsa inom statliga myndigheter och verk.
28. **Sven Petren:**
Non-Genetic Heterogeneity of Serum Transferrin as a Marker of Liver Dysfunction.
29. **Antti Zitting:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 81. Nitroalkaner.
30. **Anders Kjellberg, Ulf Landström, Per Löfstedt, Per Wide och Elisabeth Åkerlund:**
Bedömning av upplevd bullerstörning i arbetet. En metodstudie.
31. **Ed. Per Lundberg:**
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 9
32. **Ed. Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards IX.

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

87

Metylformiat

Håkan Westberg
Carl-Göran Ohlson

Örebro, Oktober 1989

ISBN 91-7045-041-2

ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

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

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
Petter Kristensen	Statens Arbeidsmiljøinstitutt, 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 sekreteriat, dokumentalist G Heimbürger, med placering vid Arbetsmiljöinstitutet, Solna.

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

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion 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 materialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av yrkeshygieniker Håkan Westberg och biträdande överläkare Carl-Göran Ohlson, Yrkesmedicinska kliniken, Regionsjukhuset, Örebro.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte 1988 11 07 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

	Sid
1. FYSIKALISKA - KEMISKA DATA	7
2. ANVÄNDNING, FÖREKOMST	7
2.1 Användning	7
2.2 Lufthalter i arbetsmiljö	8
2.3 Metoder för analys av lufthalter	8
3. KINETIK	9
3.1 Upptag	9
3.2 Distribution	9
3.3 Biotransformation	10
3.4 Eliminering	11
3.5 Biologiska exponeringsindikatorer	13
4. ALLMÄN TOXIKOLOGI	14
4.1 Toxiska effekter	14
4.2 Faktorer som påverkar toxiciteten	16
4.3 Allmänna fynd	16
5. ORGANEFFEKTER	16
5.1 Effekter på hud och slemhinnor	16
5.2 Effekter på andningsorgan	16
5.3 Effekter på lever	17
5.4 Effekter på njurar	18
5.5 Effekter på mag-tarmkanalen	18
5.6 Effekter på hjärta och blodkärl	18
5.7 Effekter på blod och blodbildande organ	18
5.8 Effekter på centrala nervsystemet	19
5.9 Effekter på perifera nervsystemet	19
5.10 Övriga organeffekter	19
6. IMMUNTOXICITET OCH ALLERGIER	19
7. MUTAGENICITET, GENOTOXICITET	20

	Sid
8. CARCINOGENICITET	20
8.1 Humanstudier	20
8.2 Djurstudier	20
9. REPRODUKTIONSTOXIKOLOGI	20
10. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	20
10.1 Effekter av korttidsexponering	
10.2 Effekter av långtidsexponering	
11. FORSKNINGSBEHOV	21
12. DISKUSSION OCH VÄRDERING	24
13. SAMMANFATTNING	25
14. SUMMARY	26
15. REFERENSER	27
APPENDIX I	31
Gränsvärden i några olika länder	

1. FYSIKALISKA - KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn	Metylformiat
CAS-nummer	107-31-3
Synonymer	Metylmetanoat, myrsyrans metylester
Molekylformel	$C_2H_4O_2$
Strukturformel	$H-\overset{\underset{O}{\parallel}}{C}-O-CH_3$
Molekylvikt	60,05
Densitet	0,987 g/ml
Kokpunkt	31,3°C
Ångtryck	52,6 kPa
Lukttröskel	250-500 mg/m ³ (2,32)
Omräkningsfaktor	1 ppm = 2,5 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,4 ppm

Vid rumstemperatur är metylformiat en färglös, brännbar vätska med angenäm lukt. Metylformiat är vattenlösligt en del till tre delar vatten och blandbart med alkohol och eter.

2. ANVÄNDNING, FÖREKOMST

2.1 Användning

Metylformiat är en i raden av industriellt använda alkylestrar och används som lösningsmedel för metylcellulosa, som insekticid och desinfektionsmedel samt som intermediär vid läkemedelsframställning. Metylformiat används även som härdare vid esterhärdning av fenolhaltiga form- och kärnbindemedel inom gjuteriindustrin.

Metylformiat har identifierats som en av komponenterna i cigaretttrök (19).

2.2 Lufthalter i arbetsmiljöer

Inga publicerade rapporter har återfunnits om grundläggande mätning av metylformiat i industriell miljö. En förklaring kan vara att det saknas en allmänt etablerad analytisk metod.

Mätning av metylformiat vid kärnskjutning, block- och bullformning, avgjutning och uppslagning inom några svenska aluminiumgjuterier gav följande resultat. Exponeringsmätningar under två skift gav för blockformning ett geometriskt medelvärde på $2,5 \text{ mg/m}^3$ med en spridning i form av geometrisk standarddeviation på 1,6. För uppslagning och avgjutning erhöles värden under provtagnings- och analysteknikens detektionsgräns ($< 4 \text{ mg/m}^3$ vid 5 l luftprovtagning). För kärnskjutning erhöles geometriskt medelvärde på 11 mg/m^3 med en geometrisk standarddeviation på 2,4 (36).

2.3 Metoder för provtagning och analys av lufthalter

Metod för analys av metylformiat har utvecklats i samband med mätningar i gjuteriindustrin (36). Provtagning har skett enligt Arbetarskyddsstyrelsens metodserie 1013 "Provtagning med adsorptionsrör och analys med gaskromatografi" (5) alternativt NIOSH Manual of Analytical Methods, metod 1500 "Hydrocarbons 1311-36-126" (30).

Provtagning sker med pumpad provtagning 10-200 ml/min, provvolym max 5 liter. Provtagnings- och analysmetoden bygger på adsorption på fast adsorbent (aktivt kol), eluering i koldisulfid och efterföljande gaskromatografisk bestämning med flamjonisationsdetektor. Metodens detektionsgräns är 0,02 mg per prov vilket innebär en detektionsgräns på 4 mg/m^3 vid 5 liters luftprovtagning (36).

Gaskromatografiska metoder för analys av luftprov och head-spaceprov av biologiska material finns beskrivna (16, 19).

Användning av direktvisande IR-instrument finns också beskrivet (22), analytisk våglängd är $8,5 \mu\text{m}$ och detektionsgräns är $0,2 \text{ mg/m}^3$.

3. KINETIK

3.1 Upptag

Metylformiat absorberas via lungorna (4, 6, 37). Detta anses visat genom förgiftningssymptom hos exponerade arbetare där upptag huvudsakligen skedde via andningsvägar (11) och i en undersökning där hamstrar exponerades för metylformiat enbart via andningsvägarna (34).

Metylformiat absorberas också via mag/tarmkanalen (4, 6, 37). Oral tillförsel av metylformiat till kaniner i samband med undersökning av narkotiska och letala effekter gav stöd för detta (29).

Metylformiat absorberas även via hud (4, 6). I en rapport beskrevs ett förgiftningsfall hos ett 19 månader gammalt spädbarn som behandlades med metylformiat på en kal fläck på hjässan i desinfektionssyfte. Efter ca 20 minuter uppvisade spädbarnet kraftiga förgiftningssymtom och avled kort därefter (15).

3.2 Distribution

Undersökning av kroppsvätskor hos ett förgiftningsfall visade distribution av metylformiat till hjärna, lever och magsäck. Metylformiat, metylalkohol samt myrsyra kunde detekteras i destillat från hjärna och lever, 0,23 mg totalt per gram hjärnsubstans och 0,22 mg totalt per gram lever omräknat till metylformiat. I magsäck kunde endast spår av metylalkohol upptäckas (15).

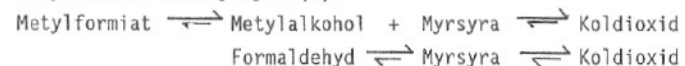
Inga uppgifter har hittats om metylformiatets fördelningskoefficient mellan olika vävnader i kroppen, däremot mellan vegetabilisk olja och vatten som uppgår till 1:2 vid 25°C (29).

3.3 Biotransformation

I ett in vitro-försök visades ökning av syreförbrukningen i preparat av lever, njure, tvärstrimmig muskulatur, mjälte och hjärnbark efter exponering för metylformiat. Resultaten antydde inte bara distribution av metylformiat utan även metabolisk aktivitet i dessa organ (8).

I den äldsta av de metaboliska studierna redovisades metylalkohol och myrsyra som de huvudsakliga metaboliterna. Det hävdades att metylformiat biotransformerades huvudsakligen till metylalkohol som sedan oxiderades vidare till formaldehyd och myrsyra (14).

Metylformiat hydrolyseras spontant i kroppsvätska och metaboliseras till metylalkohol och myrsyra (6):



Mängden ometaboliserad metylformiat är liten (11). Om huvudsaklig biotransformation sker via hydrolys av metylformiat till metylalkohol och myrsyra för vidare metabolism till koldioxid eller för via nedbrytning av metylalkohol, formaldehyd, myrsyra och koldioxid är omtvistat.

I det ovan citerade förgiftningsfallet analyserades kroppsvätskor och man fann i olika organ metylformiat, metylalkohol och myrsyra. En ringa förekomst av metylalkohol i vissa fraktioner antydde huvudsaklig bildning av myrsyra via formaldehyd (15). I ett in vitro-försök observerades att myrsyrafractionen oxiderades i levern och i tvärstrimmig muskulatur men inte i njure. I detta försök ansågs metylalkoholfraktionen dock ometaboliserad och därför hävdades att risk för klassisk metylalkohol-förgiftning inte föreligger vid exponering för metylformiat (8).

Försöksdjur som avlidit i samband med exponering för metylformiat uppvisade en symptombild som mer liknar den vid myrsyraförgiftning (kräkningar, medvetslöshet) än en allmän nedsättning av centrala nervsystemets funktioner.

Den senare typen av symptombild ses mer efter exponering för de högre esterhomologerna (6). Detta förklaras med metylformiatets betydligt starkare tendens att hydrolyseras jämfört med myrsyrans övriga alkylestrar.

Metylformiat kan också syntetiseras in vivo av metylalkohol och formaldehyd genom aktivering av alkoholdehydrogenas. Denna syntesväg tillsammans med fettlösligheten hos metylformiat antyder möjligheten att metylformiat i sig själv eller via laktatackumulering är huvudsakligt ansvarigt för de toxiska effekter som skapar synstörningar och blindhet vid metylalkoholförgiftning (11, 23).

Av ovan framgår att låga halter av metylformiat i kroppsvätska samt symptom som man ser vid akut förgiftning av myrsyra antyder en snabb hydrolys av metylformiat till metylalkohol och myrsyra och därefter huvudsaklig biotransformation av myrsyran till koldioxid. Endast i ringa grad sker nedbrytning av metylalkoholen via formaldehyd.

Sekundär nedbrytning av metylalkohol via formaldehyd till ytterligare myrsyra, följt av en nedbrytning till koldioxid är tänkbar men är omtvistad liksom jämvikten mellan metylalkohol och myrsyra. Såväl djurexperimentella data som fallstudier antyder möjlighet till ett flertal olika huvudsakliga biotransformationer där såväl metylalkohol- som myrsyrametabolism är tänkbara.

3.4 Eliminering

Olika uppfattningar om metylformiatets biotransformering, framför allt vad avser kvantitativa aspekter, finns dokumenterade (6, 8, 11). Metabolism via metylalkohol, myrsyra och vidare till koldioxid samt vidare nedbrytning av sekundärt bildad metylalkohol via formaldehyd, myrsyra och koldioxid är trolig (6, 11, 29). Uppgift om utsöndring av ometaboliserad metylformiat via lunga och njure saknas.

3.4.1 Luftvägarna

Metylalkohol bildad ur metylformiat elimineras via lungorna tillsammans med koldioxid. Kvantitativa data från exponering för metylformiat saknas. Exponering för metylalkohol via hud (absorberad dos 1,67-1,71 g) gav metylalkoholutsöndring uppgående till 212 $\mu\text{g}/\text{min}$ 30 min efter exponering och 23 $\mu\text{g}/\text{min}$ 300 min efter exponering. Peroral administration av metylalkohol (absorberad dos 1,67 g) gav metylalkoholutsöndring uppgående till 268 $\mu\text{g}/\text{min}$ 30 min efter exponering och 35 $\mu\text{g}/\text{min}$ efter 300 min efter exponering (10). Elimination efter exponering via hud eller peroralt var således ungefär lika.

3.4.2 Njurar

Metylalkohol bildad ur metylformiat kan också utsöndras via urin. Kvantitativa data från exponering för metylformiat saknas. Exponering via andningsvägar för metylalkohol i tre olika koncentrationer, 300, 205 respektive 102 mg/m^3 i 8 timmar gav metylalkoholhalterna 9,2, 6,4 respektive 3,5 mg/l direkt efter avslutad exponering och 2, 1,7, 1,5 mg/l 8 timmar efter avslutad exponering. Halveringstid för metylalkohol uppskattas till mellan 1,5 och 2 timmar (33). Ometaboliserad myrsyra utsöndras via urin (37). Korrelationsstudier av exponering för myrsyra och utsöndring av myrsyra i urin visade ökande myrsyrahalter i urin 15 timmar efter avslutad exponering, vilket antyder lång biologisk halveringstid med uppenbar risk för ackumulering (25).

3.4.3 Mag/tarmkanal

Eliminering via ometaboliserad metylformiat har också påvisats i mag/tarmkanalen efter accidentell hudexponering av spädbarn (15). Data från djurförsök antyder utsöndring även av metylalkohol via mag/tarmkanalen (38).

3.5 Biologiska exponeringsindikatorer

Några korrelationsundersökningar mellan exponering för metylformiat och dess metaboliter i blod, urin eller utandningsluft är ej utförda. Därför finns ej någon pålitlig biologisk exponeringsmetod för metylformiat tillgänglig. Man kan sannolikt påvisa metylformiatupptaget med metabolitanalyser. Nedan beskrivs möjliga exponeringsindikatorer baserade på motsvarande undersökningar för metylalkohol och myrsyra.

Undersökningar av korrelation mellan metylalkohol i blod och metylalkohol i utandningsluft saknas. Däremot har sambandet mellan myrsyra i urin och metanol i utandningsluften studerats, avsaknaden av korrelation antyder att metylalkohol i utandningsluft speglar akut exponering medan myrsyra speglar en längre tids exponering (7). Däremot har en god korrelation demonstrerats av ett flertal författare mellan metylalkohol i blod och urin och resultaten är samstämmiga (3, 12). Genomsnittlig metylalkoholhalt i blod uppgående till 15 - 9 mg/l svarade mot genomsnittlig metylalkoholhalt i urin på 22 - 20 mg/l . I samma undersökning visas god korrelation mellan metylalkohol i luft och metylalkohol i blod och urin. Exponering för 200 mg/m^3 metylalkohol svarar mot en metylalkoholhalt uppgående till c:a 40 mg/l i urin (3).

En korrelation mellan metylalkohol i luft (indirekt metylalkohol i blod) och myrsyra i urin har påvisats. Genomsnittlig metylalkoholkoncentration på 111 mg/m^3 , 131 mg/m^3 och 174 mg/m^3 gav förhöjningar av myrsyra i urin (7). Korrelation mellan myrsyra i blod och myrsyra i urin har även demonstrerats. Förhöjningar av myrsyrahalter i urin från $13,3 \pm 3,9$ mg/l till $20,2 \pm 7$ mg/l svarade mot förhöjningar av blodhalter av myrsyra från $3,2 \pm 2,4$ till $7,9 \pm 3,2$ mg/l (7).

God korrelation har också demonstrerats mellan myrsyra i urin och exponering för myrsyra respektive metylalkohol. Exponering för metylalkohol vid 260 mg/m³ svarar mot en myrsyrainhalt i urin uppgående till 80 mg/g kreatinin och exponering för myrsyra vid 9 mg/m³ svarade mot en myrsyrainhalt på 10 mg/g kreatinin. (26).

Det finns möjlighet att studera totalupptaget av metylformiat genom enzymatisk överföring av metylalkohol och myrsyra till metylformiat följt av gaskromatografisk utvärdering (1).

4. ALLMÄN TOXIKOLOGI

4.1 Toxiska effekter

Våra kunskaper om metylformiatets toxiska effekter är ofullständiga och baseras endast på åtta publicerade rapporter (11, 13, 14, 15, 18, 20, 29, 34). Fyra av dessa publicerades 1940 eller tidigare och fyra 1960 eller senare. Endast två av rapporterna avser effekter på människa, ett förgiftningsfall hos spädbarn och kliniska fynd hos franska exponerade arbetare (11, 15). Ett av försöken på marsvin ger speciellt fyllig information (34). I allmänhet redovisas bara ospecifika effekter.

Metylformiatets toxikologiska egenskaper kan indelas i olika typer av effekter, medvetslöshet och skador på inre organ, t ex centrala nervsystemet.

4.1.1 Narkotisk påverkan

Narkotisk påverkan har ej studerats på människa.

På försöksdjur finns emellertid flera studier som påvisat medvetslöshet utan uppgift om denna orsakas av lungskador med anoxi eller av ren narkotisk effekt (11, 14). Allmänna uppgifter utan specificerade undersökningsresultat finns omtalade i en referens (14). Metylformiat har tillskrivits den svagaste narkotiska effekten av alla alkylestrar (29).

I en undersökning studerades narkosdoser och letaldoser för olika alkylestrar på grodyngel och kaniner. Djuren delades upp i grupper med exponering i olika koncentrationer. Tidpunkten noterades därefter för de olika symptomens utträddande. Exponeringen fortsatte antingen till letal utgång eller tills inga nya effekter sågs. För kaniner uppgick både ND₅₀ (Narkotisk Dos) och LD₅₀ för metylformiat till 1 622 mg/kg. För övriga estrar, etylformiat och högre alkylestrar, sågs en svag sänkning av ND₅₀-värdena men oförändrade LD₅₀-värden. För grodyngel är bilden likartad med den skillnaden att ND₅₀-värdet var lägre än LD₅₀-värdet för samtliga testade alkylestrar, dvs även för metylformiat (29). Inte heller av denna undersökning framgår huruvida medvetslösheten är ett uttryck för narkotisk effekt eller toxisk skada.

Effekter av exponering för metylformiat på marsvin har studerats. Narkotiska effekter alt medvetslöshet sågs här vid 125 000 mg/m³ efter 20 till 25 minuter, vid 62 500 mg/m³ efter 40 till 50 minuter samt vid 25 000 mg/m³ efter 120-150 minuter. I lägre exponeringsnivåer sågs inte någon medvetslöshet. Letalkoncentrationen förefaller vara c:a 20 000 mg/m³. (34).

4.1.2 Toxisk påverkan

Redan 1935 beskrev Duquenois och Revel olika symptom bland franska arbetare exponerade för metylformiat och några andra alkylestrar. Exponering för ångorna från denna lösning ledde till förgiftning med symptom från centrala nervsystemet, ögonen och lungorna (11). Några år senare rapporterade Flury och Neuman en studie av metylformiat på katter där förgiftningsfall som ledde till kräkningar och död observerades. Katterna exponerades för 25 500 mg/m³ i 120-180 min (13).

Gettler beskrev 1940 ett förgiftningsfall där en 19 månaders baby behandlades på huvudet med en baktericid innehållande metylformiat. Barnet utvecklade en förgiftningsbild och avled i hjärtstillestånd (15).

4.2 Faktorer som påverkar toxiciteten

Uppgifter saknas i litteraturen.

4.3 Allmänna fynd

Oraltotoxicitet för kanin LD ₅₀ :	1 622 mg/kg (31)
Inhalationstoxicitet för marsvin LCL0:	25 000 mg/m ³ (37)
Inhalationstoxicitet för mus LC ₅₀ :	7 500 mg/m ³ (20)
Inhalationstoxicitet för marsvin LC ₅₀ :	50 000 mg/m ³ (37)

5. ORGANEFFEKTER

5.1 Effekter på hud och slemhinnor

I en stor studie på marsvin redovisade Schrenk et al slemhinneirritation i nos och ögon efter 8 timmars exponering i 8 750 mg/m³ och samma symptom redan efter 2 minuter i 25 000 mg/m³ (34). I samma undersökning refereras andra uppgifter om att människa ej upplevde näs- eller ögonirritation trots kännbar lukt vid exponering under en minut vid 3 750 mg/m³. I ett annat arbete anges att irriterande effekter av metylformiat börjar och upplevas först vid 8 750 mg/m³ (32). Hudbesvär och slemhinnebesvär redovisas även i ett översiktsarbete (37).

5.2 Effekter på andningsorganen

Effekter på lungfunktionen redovisades i förgiftningsfallet där cyanos och ojämn andningsfrekvens uppträdde hos ett 19-månaders spädbarn efter hudapplicering med lösning innehållande metylformiat (15). I undersökningen av de franska arbetarna rapporterades besvär av andfåddhet och andnöd (11).

Även i ett experiment på kaniner för bestämning av narkos- och letaldoser beskrevs hur större doser förorsakade andfåddhet (dyspné) hos djuren (29).

I den stora exponeringsundersökningen av marsvin reagerade försöksdjuren med uttalad respiratorisk påverkan efter 75-120 minuter vid 25 000 mg/m³ (34).

I samma undersökning utfördes patologiska studier av lunga på marsvin exponerade olika tidsrymder. Exponering 25-35 minuter i 125 000 mg/m³, 50-72 minuter i 62 500 mg/m³ samt 150-175 minuter i 25 000 mg/m³ innebar dödlig utgång för försöksdjuren. Blodigt exsudat kunde noteras på lungytan. Patologisk undersökning avslöjade kraftigt blodfyllda lungkärl, emfysem och ödem i lungorna.

Av marsvinens reaktion på lägre exponeringsnivåer framgår att 10 minuter i 125 000 mg/m³, 30 minuter i 62 500 mg/m³, 30-60 minuter i 25 000 mg/m³ och 180-480 minuter i 8 750 mg/m³ inte ledde till dödlig utgång för de exponerade försöksdjuren. Här observerades vid lungpatologisk undersökning något blodfylld lungvävnad samt tecken på emfysem och ödem. Dessa fynd kunde inte återfinnas hos de försöksdjur med de tre lägsta exponeringsnivåerna som avlivades först fyra dagar efter exponeringen, vilket tyder på en reversibel effekt. Försöksdjur med den högsta exponeringsnivån, 10 minuter i 125 000 mg/m³, uppvisade således irreversibla förändringar av lätt uppsvällning och lungödem. De marsvin som exponerades i 30-60 minuter i 8 750 mg/m³ eller i 180-480 minuter i 3 750 mg/m³ uppvisade inga förändringar i lungorna, varken omedelbart eller 4 respektive 8 dagar efter exponeringen (34).

I opublicerade arbeten av Henschler redovisas i djurförsök på mus toxiskt lungödem vid 1250 mg/m³, exponeringstid 180 min (20).

5.3 Effekter på lever

Patologisk undersökning av förgiftningsfallet visade endast blodfylld lever, någon histologisk undersökning utfördes icke (15).

I marsvinsstudien sågs i den måttligt exponerade gruppen, dvs marsvin exponerade 10 minuter i 125 000 mg/m³, 30 minuter i 62 500 mg/m³, 30-60 minuter i 25 000 mg/m³ och 180-480 minuter i 8 750 mg/m³, bara en lätt leverförstoring.

Denna avvikelse sågs dock ej bland de försöksdjur som avlivades först 4-10 dagar efter exponeringen, undantagandes gruppen exponerade i 10 minuter för 125 000 mg/m³. Några patologiska förändringar i gruppen exponerade 30-60 minuter för 8 750 mg/m³ och 180-480 minuter för 8 750 mg/m³ sågs ej. Ingen histologisk undersökning redovisades (34).

5.4 Effekter på njurar

Rapporten om förgiftningsfallet redovisade en kraftigt blodfylld njure (15). I undersökningen av de franska arbetarna ingick även ett exponeringsförsök med icke närmare angivna letala doser på grodor som också uppvisade förstorade njurar. Ingen histologisk undersökning redovisades (11).

5.5 Effekter på mag/tarmkanalen

Spastiska, kränkingsliknande rörelser i bukvägg observerades vid exponering av marsvinen från 10-20 minuter vid 125 000 mg/m³ upp till 75-120 minuter vid 25 000 mg/m³. Vid halter under 8 750 mg/m³ kunde dessa effekter ej ses (34).

5.6 Effekter på hjärta och blodkärl

I undersökningen av de franska arbetarna refererades patientfall med hjärtarytmier och i samma arbete beskrevs även hjärteffekter i form av tachycardi hos marsvin exponerade för metylformiat (11).

5.7 Effekter på blod och blodbildande organ

Uppgifter om effekter på blod och blodbildande organ hos såväl människa som i djurexperimentella försök saknas i litteraturen.

5.8 Effekter på centrala nervsystemet

Ett patientfall beskrivet i undersökningen av de franska arbetarna uppvisade psykiska störningar såsom eufori, depression och minnesförlust. Ett flertal av de exponerade klagade på synstörningar och en av de exponerade drabbades av fullt utvecklad blindhet men återfick synen ca två veckor efter upphörd exponering. Samma författare redovisade också en undersökning på grodor som utvecklade försämrade nystagmusreflex och koordinationsstörningar (11).

Marsvin som exponerats för metylformiat i olika koncentrationer visade tecken på centralnervös påverkan med motoriska störningar och okoordinerade extremitetsrörelser efter exponering i 10-20 minuter i 125 000 mg/m³. Mindre uttalade störningar av detta slag kunde ses vid exponering för lägre halter under längre exponeringstid men inga störningar kunde observeras vid halter understigande 8 750 mg/m³ (34).

5.9 Effekter på perifera nervsystemet

Data på effekter på perifera nervsystemet på försöksdjur eller människa saknas i litteraturen.

5.10 Övriga organeffekter

Data på övriga organeffekter på försöksdjur eller människa saknas i litteraturen.

6. IMMUNOTOXICITET OCH ALLERGIER

Uppgifter saknas i litteraturen.

7. MUTAGENICITET, GENOTOXICITET

I en fallrapport beskrevs tre fall av leukemi som exponerats för etylenoxid. De leukemidrabbade hade sysslat med sterilisering av operationsutrustning. Steriliseringsvätskan innehöll även metylformiat. Författarna spekulerar över möjligheten att metylformiatets antibakteriella effekter utövas via DNA-interaktion och här antydes en möjlig mutagen aktivitet hos metylformiatet (21).

8. CARCINOGENICITET

Uppgifter saknas i litteraturen.

9. REPRODUKTIONSTOXIKOLOGI

Uppgifter saknas i litteraturen.

10. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Inga publicerade rapporter har återfunnits som belyser relationerna mellan dos och effekt/respons hos människa. Däremot redovisas dos- effekt/responsrelationer hos några olika djurslag i sex av de ovan citerade rapporterna (13, 18, 20, 29, 34, 35).

Amoore et al beskriver i en sammanfattningsartikel hygieniska gränsvärden och luktgränser och möjligheten att använda luktgräns som en varningssignal för metylformiat utvärderas (2). Med ett hygieniskt gränsvärde på 250 mg/m³ och en övre luktgräns (dvs där alla känner lukten) på 11 500 mg/m³ hamnar metylformiat i en grupp av ämnen vars luktgränser är för höga för att lukten skall kunna användas som varningssignal vid gränsvärdeskoncentrationer. Endast 10 % av exponerade uppfattar lukten av metylformiat vid en koncentration uppgående till 250 mg/m³ (2). I ett annat arbete anges luktgränsen till 5 000 mg/m³ (28).

Det föreligger dock stora individuella variationer med avseende på luktgränsen för metylformiat (32). I detta arbete anges nedre luktgränsen (dvs den koncentration som minst en exponerad kan känna) till 500 mg/m³ och den övre luktgränsen (dvs där alla känner lukten) till 6 875 mg/m³.

I tabell 1 redovisas en sammanställning över utförda inhalationsundersökningar på olika djurslag. I tabellen finns djurslag, koncentration, exponeringstid samt symptom för de olika undersökningarna.

I tabell 2 redovisas undersökningar där andra distributionsvägar än inhalation används.

11. FORSKNINGSBEHOV

Kunskap om samband mellan exponering och effekt på människa saknas således i stort. Det saknas även djurförsök som speglar effekter av låga exponeringar. Kunskapsunderlaget är speciellt bräckligt vad avser de centralnervösa effekterna. Kunskap om biotransformation bör även fördjupas, särskilt som det idag finns olika uppfattningar om de huvudsakliga metaboliska förloppen.

Vad beträffar provtagning och analys av metylformiat i luft bör andra adsorbenter än aktivt kol utvärderas. Metylformiat har en tendens att diffundera genom aktivt kol vilket innebär krav på onödigt låga luftvolymmer i samband med provtagning.

Tabell 1. Inhalationstoxicitet

Djurslag	Konc mg/m ³	Exp.tid min	Symptom	Referens
Marsvin	125 000	25-35	Alla djuren dör	(34)
Marsvin	62 500	50-72	Alla djuren dör	(34)
Kanin	62 500	Saknas	Död efter ringa narkostecken, andningsförslamning och kramper	(18)
Marsvin	50 000-62 000	120	Domningar, död för några djur inom 18 timmar efter försökets avslutning, 2 återhämtade sig	(37)
Marsvin	50 000-62 500	60	2/3 av försöksdjuren avlider, 1/3 återhämtar sig långsamt	(37)
Marsvin	50 000-62 500	30	Symptomen ovan starkt utpräglade, återhämtning efter 10 min	(37)
Marsvin	50 000-62 500	5	Hosta, begynnande narkos, efter 10 min återhämtning	(37)
Katt	25 500	120-180	Lungödem, död	(13)
Katt	25 000	90	Ataxi, narkos	(13)
Katt	25 500	20	Retningar på ögon och näsa, begynnande narkos	(13)
Marsvin	25 000	150-175	Alla försöksdjuren avlider	(34)
Marsvin	25 000	120-150	Inkoordination, narkos	(34)
Marsvin	25 000	75-120	"Hämmad" andning, narkos	(34)
Marsvin	25 000	6-15	Kväljningar	(34)

(Tabell 1. Forts)

Djurslag	Konc mg/m ³	Exp.tid min	Symptom	Referens
Marsvin	25 000	2-3	Näs- och ögonirritationer	(34)
Marsvin	22 500-25 000	60-120	Kraftiga retningar på hud och slemhinnor, återhämtning efter 10 minuter, inga dödsfall, narkos	(37)
Marsvin	22 500-25 000	30	Begynnande narkos, kraftigt tårflöde	(37)
Marsvin	22 500-25 000	1	Retning av slemhinnor,	(37)
Katt	15 000	60	Enstaka dödsfall efter avslutad exponering, pneumonier	(13)
Katt	15 000	50	Slemhinneirritation, yrsel	(13)
Marsvin	8 750	480	Näs- och ögonirritation, kväljningar, kväljningsrörelser	(34)
Mus	7 500	180	Ungefärligt LC ₅₀	(20)
Marsvin	3 750	480	Irritation i näsa	(34)
Mus	1 250	180	Subletalt lungödem	(20)

Tabell 2. Toxicitet för andra distributionsvägar än inhalation.

Djurslag	Distr.sätt	Dos	Symptom	Referens
Kaniner	Oral	1 622 mg/kg 1 600 mg/kg	LD ₅₀ och ND ₅₀	(29)
Kaniner	Subkutant	0,7 mg/kg	Död under häftiga kramper	(35)
Kaniner	Subkutant	4x0,5 mg/kg	Död genom andningsförslamning, kramper	(18)

12. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Data som redovisas i denna genomgång är vad beträffar människa hämtad huvudsakligen från fallbeskrivningar i samband med förgiftningar och studier av toxicitet vid inhalation och annan administration utförda på försöksdjur.

Att upptag sker via såväl andningsvägar, hud som mag/tarmkanal anses oomtvistat, liksom att metylformiat distribueras till hjärna, lever och magsäck. Biotransformationen kan, åtminstone kvalitativt, anses klarlagd. Metylformiat metaboliseras till myrsyra och metylalkohol och endast obetydlig mängd metylformiat förblir ometaboliserad. Huruvida den vidare nedbrytningen sker via metylalkohol- eller myrsyrametabolism är ej klarlagt. Det finns fakta från djurförsök och fallbeskrivningar som talar för att båda dessa metaboliska vägar är möjliga.

En utgångspunkt för gränsvärdesättning kan därför vara myrsyrabildningen. Förslag finns i litteraturen om högsta acceptabla dygnsutsöndring av myrsyra i urin (26). Utifrån denna utsöndring kan beräkningar göras av motsvarande högsta tillåtna lufthalt av metylformiat. Kunskap om metylformiatets retention och nedbrytning till myrsyra är otillräcklig och därför kan denna beräkningsgrund ej vara utgångspunkt för gränsvärdesättning.

De viktigaste allmäntoxikologiska effekterna synes vara påverkan på centrala nervsystemet, t ex synstörning, vilka är beskrivna för såväl människor som för försöksdjur.

Hud- och slemhinneirritation samt påverkan på andningsvägar, har beskrivits såväl för människa som för försöksdjur. Sådan dokumentation saknas dock för effekter på lever och njurar, mag/tarmkanal och hjärta.

Endast en studie har presenterat en grov beräkning av dos-effektrelation för irriterande effekter på människa. Övriga kvantitativa data härrör från djurexperimentella undersökningar.

Metylformiat ger irriterande symptom först vid ganska höga koncentrationer och säkerhetsmarginalen gentemot skador på övriga organ kan därför vara liten. Å andra sidan kan inte skadliga effekter uteslutas av långvarig exponering för koncentrationer under luktgränsen. Därför kan en jämförelse med metylacetat vara motiverat. Irriterande effekter av metylacetat anges uppkomma först vid 30 496 mg/m³ dvs nästan 4 ggr högre nivå än för metylformiat. På basis av detta har metylformiat av ACGIH i USA getts ett cirka 4 ggr lägre gränsvärde än metylacetat, dvs 250 mg/m³ (9).

13. SAMMANFATTNING

H Westberg, C-G Ohlson. Metylformiat. 87. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.

Arbete och Hälsa 1989:29, sid 1-32.

En kritisk genomgång av tillgänglig litteratur vad avser metylformiatets hälsovådliga effekter har genomförts. På människa och djur beskrivs hud- och slemhinneirritation, påverkan på andningsvägar, påverkan på lungfunktion, hjärtarytmier, effekt på lever och njure och effekt på centrala nervsystemet samt effekter på nystagmus-reflex och synförmåga. Förgiftningsfall har även rapporterats.

Dos- effektrelationer är endast beskrivna i samband med djurexperimentella undersökningar och i ett fall vad avser irriterande effekter på människa.

Data från människa tillåter inte några slutsatser beträffande kritisk effekt. Baserat på djurdata synes den kritiska effekten vara skador på luftvägarna som i ett djurförsök observeras vid nivåer omkring 1250 mg/m³, dvs tre gånger högre än lukttröskeln hos människa.

38 referenser.

Nyckelord: blindhet, centrala nervsystemet, hud- och slemhinnor, metylalkohol, metylformiat, myrsyra, synstörningar, yrkeshygieniskt gränsvärde.

14. SUMMARY

H Westberg, C-G Ohlson. Methyl formate. 87. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1989:29, pp 1-32.

The literature on methylformate have been reviewed as a basis for a discussion on occupational exposure limits.

Irritative effects of the skin and the mucous membranes, effects on the airways and cardiac arrhythmia as well as effects on the central nervous system have been observed in humans as well as in animals. Effects on the optic nerve and blindness have also been reported.

Dose effect relationships have only been established in animal experiments except for one report on irritative symptoms in man.

Dose effect relationships on humans are inconclusive regarding critical effect. Based on animal data the critical effect is located to the airways, in one animal experiment effects were observed at concentration levels about 1 250 mg/m³, three times higher than the odor threshold level for humans.

38 references.

Keywords: Blindness, Blurred vision, Central nervous system, Formic acid, Methanol, Methyl formate, Occupational exposure limits, Skin and mucouse.

REFERENSER

1. Abolin C. Gaschromatographic head-space assay of formic acid as methyl formate in biological fluids: Potential application to methanol poisoning. *Biochem Med* 23 (1980) 209-218.
2. Amooore J, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor threshold compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 6 (1983) 273-290.
3. Angerer J, Heinrich R. Occupational exposure to organic solvents. Biological monitoring parameters for methanol exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 50 (1982) 341-349.
4. Anon I. Ameisensäuremethylester. Toxikologisch - arbeitsmedizinische Begründung von MAK - Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen) VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim 1986.
5. Arbetarskyddsstyrelsens metodserie 1013 "Provtagning med adsorptionsrör och analys med gaskromatografi". Gruppen för utarbetande av standardmetoder (GRUS) Stockholm 1979.
6. Browning E. Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Elsevier Publishing Company, New York 1965.
7. Baumann K, Angerer J. Occupational chronic exposure to organic solvents VI. Formic acid concentrations in blood and urine as an indicator of methanol exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 42 (1979) 241-249.
8. Ciaranfi E. Sulla ossidazione biologica del formiato di metile. *Enzymologica* 9 (1940) 187-192 citerad av Oettingen WF i The aliphatic acids and their esters - toxicity and potential dangers. *Arch Ind Health* 20 (1959) 517-531.
9. Documentation of the Threshold Limit Values. Fourth Edition 1980. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio. ISBN 0-036712-31-7.

10. Dutkiewicz B, Konczalik J, Karwacki W. Skin absorption and per os administration of methanol in men. *Int Arch Occup Environ Health* 47 (1980) 81-88.
11. Duquenois P, Revel P. Intoxications professionnelles par vapeurs de quelques esters employés comme solvants. *J Pharm Chim* (1935) 590-601.
12. Ferry DG, Temple WA, McQueen EG. Methanol monitoring. Comparison of urinary methanol concentration with formic acid excretion rate as a measure of occupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 47 (1980) 155-163.
13. Flury F, Neuman W. Unveröffentlichte Untersuchungen (1927). Citerat i Lehmann KB och Flury F: *Toxikologie und Hygiene der technischen Lösungsmittel*, s 164, Springer Verlag Berlin 1938.
14. Flury F, Wirth W. Methylalkohol und giftige Methylverbindungen. *Arch Gewerbepath Gewerbehyg* 7 (1936) 221-226.
15. Gettler A. The detection, identification and quantitative determination of methyl formate in the tissues. *Am J Clin Pathol* 10 (1940) 188-190.
16. Goebel KJ. Gaschromatographische Identifizierung niedrig siedender Substanzen mittels Retentionsindices und Rechnerhilfe. *J Chrom* 235 (1982) 119-127.
17. Gottschling LM, Beaulieu HJ, Melvin WW. Monitoring of formic acid in urine of humans exposed to low levels of formaldehyde. *Am Ind Hyg Assoc J* 45 (1984) 19-23.
18. Gross E, citerad von Oettingen WF. The aliphatic acids and their esters - toxicity and potential dangers. *Arch. Ind Health* 20 (1959) 517-531.
19. Guerin MR, Olerich G, Horton AD. Routine gaschromatographic component profiling of cigarette smoke for the identification of biologically significant constituents. *J Chromatogr Sci* 12 (1974) 385-391.

20. Henschler D. Unveröffentlichte Untersuchungen am Institut für Toxikologie und Pharmakologie, Würzburg 1966, citerad av Anon I, *Toxikologisch arbeitsmedizinische Begründung von MAK - Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen)*. VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim 1986.
21. Hogstedt C, Malmqvist N, Wadman B. Leukemia in workers exposed to ethylene oxide. *J Am Med Assoc* 241 (1979) 1132-1133.
22. Instrument Manual Miran 1B. The Foxboro Company, Foxboro, MA 02035, USA.
23. Kendahl LP, Ramanathan AN. Liver alcohol dehydrogenase and ester formation. *Biochem J* 52 (1952) 430-438.
24. Liesivuori J, Kettunen A. Farmers exposure to formic acid vapour in silage making. *Ann Occup Hyg* 27 (1983) 327-329.
25. Liesivuori J. Slow urinary elimination of formic acid in occupationally exposed farmers. *Ann Occup Hyg* 30 (1986) 329-333.
26. Liesivuori J, Savolainen H. Urinary formic acid as an indicator of occupational exposure to formic acid and methanol. *Am Ind Hyg Assoc J* 48 (1987) 32-34.
27. Majchrowicz E, Mendelson J. Blood methanol concentrations during experimentally induced ethanol intoxications in alcoholics. *J Pharmacol Exp Ther* 129 (1971) 293-300.
28. May J. Geruchsschwellen von Lösemitteln zur Bewertung von Lösemittelgerüchen in der Luft. *Staub-Reinhalt Luft* 26 (1966) 385-389.
29. Munch JC. Aliphatic alcohols and alkyl esters: Narcotic and lethal potencies to tadpoles and to rabbits. *Ind Med Surg* 41 (1972) 31-33.
30. NIOSH Manual of Analytical Methods, Third Edition, Volume 2. US Department of Health and Human Services, Cincinnati, Ohio 1984.

31. NIOSH Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, Nov 1985, DHHS Publication No 86-103.
32. Ruth J. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47 (1986) 142-151.
33. Sedivec V, Mraz M, Flek J. Biological monitoring of persons exposed to methanol vapours. *Int Arch Occup Environ Health* 48 (1981) 257-271.
34. Schrenk HH, Yant WP, Chornyak J, Patty FA. Acute response of guinea pigs to vapours of some new commercial organic compounds XIII. Methyl formate. *Publ Hlth Report* 51 (1936) 1329-1337.
35. Weber S. *Arch Exp Path Pharmacol* 47 (1902) 125 citerad av Anon I. Ameisen säuremethylester. *Toxikologisch - arbeitsmedizinische Begründung von MAK - Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen)* VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim 1986.
36. Westberg H, Nayström P. Arbetshygien vid användning av esterhårdande fenolhartsbindemedel vid form- och kärntillverkning. Fältundersökning. Svenska Gjuteriföreningen, Jönköping, 1988 09 01.
37. Von Oettingen WF. The aliphatic acids and their esters - toxicity and potential dangers. Formic acid and esters. *Arch Ind Health* 20 (1959) 517-531.
38. Yant WP, Schrenk HH. Distribution in dogs after inhalation and administration by stomach tube and subcutaneously. *J Ind Hyg Toxicol* 19 (1937) 337-345.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av metylformiat i luft.

Land	mg/m ³	ppm	År	Anm	Ref
BRD	250	100	1988	R	4
Danmark	250	100	1988		2
Finland	250 375	100 150	1987	15 min	8
Frankrike	250	100	1988		9
Island	250	100	1978		6
Nederländerna	250 500	100 200	1989	15 min	5
Norge	125	50	1989		1
Storbritannien	250 375	100 150	1987	10 min	3
Sverige	-	-	1987		10
USA (ACGIH)	250 375	100 150	1988-89	STEL	7
(OSHA)	250 375	100 150	1989	STEL	11

STEL = short-term exposure limit

R = retande

REFERENSER TILL APPENDIX I

- Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo 1989.
- Graensevaerdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet, København 1988.
- Guidance Note EH 40/87 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1987. ISBN 0-11-883940-3.

4. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstoff-toleranzwerte 1988. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Bonn 1988. ISBN 3-527-27365-4-X.
5. De Nationale MAC-Lijst 1989. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1989. ISSN:0166-8935.
6. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haettuleg efni i andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
7. Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1988-89. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati 1988. ISBN 0-936712-78-3.
8. HTP-ARVOT 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhallitus, Tampere 1987. ISSN 0358-2876.
9. Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des lieux de travail. ND 1707-133-88, Cah Notes Doc No. 133, 1988.
10. Hygieniska gränsvärden. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling AFS 1987:12. ISSN 0348-2138.
11. Rules and regulations. Fed Reg 54:12 (1989) book 2, 2329-2984.

Insänt för publicering 1989-10-25

INSTRUKTION FÖR FÖRFATTARE

INNEHÅLL

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

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

MANUSKRIFT

Manuskripten maskinskrivs på A4-papper med ca 2 cm vänster- och 2½ cm högermarginaler, lämpligen med 1½ kuggs radavstånd. Observera att manuskriptet kommer att återges i samma skick som det utskrivits. Manuskriptet inleds med ett titelblad, som på mitten upp tar titeln (med versaler) och därunder författarnamn. I övre vänstra hörnet skrivs *Arbete och Hälsa*, följt av årtal och löpnummer, t ex 1987:22. Detta nummer utsätts efter uppgift från informationsenheten (II), arbetsmiljöinstitutet, tel 08-730 92 55.

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

SAMMANFATTNING

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

LITTERATURREFERENSER

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

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

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

Referenslistan uppställs alfabetiskt med nummer i ordningsföljd.

Referenser anges i texten genom referenssiffran inom parentes.

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

Förkortningar av tidskrifter anges enligt Index Medicus.

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

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

3 Dautov F F. Hygienic evaluation of air pollution with benzo(a)pyrene and toxic substances in the production of high-pressure polyethylene and organic peroxides. (Original på ryska). *Gigiena Truda* 22 (1978), h. 2, sid 1-4.

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

FIGURER

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

TABELLER

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

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

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

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