

1988:

1. **Lars Hagmar:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Ben-
sen.
2. **Gunnela Westlander:**
Kontorsautomation i ett arbetsmiljöper-
spektiv.
3. **Gunnar Johanson:**
Toxicokinetics of 2-butoxyethanol. Upta-
ke, distribution, metabolism, and excre-
tion in man and laboratory animals.
4. **Alf Askergren, Håkan Beving, Maud Hag-
man, Jan Kristensson, Klas Linroth, Olof
Vesterberg och Arne Wennberg:**
Biologiska effekter av exponering för
vattenbaserade och lösningsmedelsbase-
rade färger hos målare.
5. **Per Gustavsson, Annika Gustavsson och
Christer Hogstedt:**
Canceröversjuklighet bland svenska skor-
stensfejare.
6. **Jan E Wahlberg:**
Försäkringsmässig sambandsbedömning
vid arbetsrelaterade hudsjukdomar.
7. **Per Gustavsson, Evy Fellenius och Chris-
ter Hogstedt:**
Lungcancer bland slaktare och charkute-
rister. En fall-referent-studie.
8. **Eva Björkholm, Annika Hultman och Jan
Rudling:**
Bestämning av klor och kloridioxid i luft
med provtagning i tvättflaska och jonkro-
matografisk analys.
9. **Roger Lindahl, Jan-Olof Levin och Kurt
Andersson:**
Mätning av låga halter formaldehyd med
diffusionsprovtagare.
10. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Mats Hag-
berg, Elsy Jönsson, Mona Klevegård,
Frideborg Lövgren, Gunnar Michaelsson,
Bengt Ritzén, Bertil Rudell och Lissi
Thomasson:**
Besvärsförekomst och försök till interven-
tion i Ångermanländsk skoindustri.
I. Förekomst av lösningsmedelsbesvär i
svensk skoindustri.
**Mats Hagberg, Birgitta Kolmodin-Hed-
man, Elsy Jönsson, Gunnevi Sundelin och
Lissi Thomasson:**
II. Förekomst av och relativa risker för be-
svär i rörelseorganen hos arbetare i sko-
industri.
**Gunnevi Sundelin, Mats Hagberg och Bir-
gitta Kolmodin-Hedman:**
III. Ergonomiutbildning av nåtlare i sko-
industri – ett försök till utvärdering.
11. **Gudrun Hedberg, Karl Anders Jacobsson
och Stina Langendoen:**
Faktorer som påverkar omsättningen
bland yrkesförare. En retrospektiv kohort-
studie.
12. **Francesco Gamberale, Birgitta Anshelm
Olsson, Peter Eneroth, Thomas Lindh, Ar-
ne Wennberg, Lars-Inge Andersson, Maud
Hagman, Lotta Johansson, Henry Ljung-
berg, Siv Törnqvist och Ulf Östman:**
Akuta effekter av lågfrekventa elektromag-
netiska fält. En fältstudie av linjearbetare i
400 kV ledningar.
13. **Juha Liira:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdes-
dokumentation. 78. Kreosot.
14. **Michael A. Brown:**
NIOSH and NIOSH Basis for an Occupa-
tional Health Standard: Grain Dust. Health
Hazards of Storing, Handling and Ship-
ping Grain.
15. **Per Malmberg, Anna Rask-Andersen,
Urban Palmgren, Göran Blomquist, Moni-
ca Lundholm och Katrin Karlsson:**
Akut toxisk alveolit och allergisk alveolit
hos lantbrukare. Exponering för mikroor-
ganismer och endotoxin.
16. **Book of Abstracts. Sixth International
Symposium Epidemiology in Occupa-
tional Health. Stockholm, Sweden, August
16-18, 1988.**
17. **Kristina Kemmlert och Åsa Kilbom:**
Besvär i nacke/skuldra och samband med
arbetssituation. En utvärdering med hjälp
av frågeformulär och arbetsplatsbesök.
18. **Per Gustavsson och Annika Gustavsson:**
Dödsorsaker bland arbetare vid en kom-
munal sopförbränningsanläggning.
19. **Jan Rudling och Eva Björkholm:**
Genombrottsstider för aktivt kol vid luft-
provtagning och andra yrkeshygieniska
applikationer.
20. **Mats Hagberg:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdes-
dokumentation. 79. Metylisobutylketon.
21. **Hans Malke:**
Register – Epidemiology in the Identifica-
tion of Cancer Risks.
22. **Per Gustavsson och Christina Reuterwall:**
Dödsorsaker och cancersjuklighet bland
gasverksarbetare.
23. **Christine Brulin, Bengt Jonsson, Per
Gunnar Jenssen, Sigvard Karlehagen och
Matti Romo:**
Besvär i rörelseorganen bland bangårds-
personal i Finland, Norge och Sverige.
24. **Gunnar Ahlberg jr, Christer Hogstedt,
Lennart Bodin och Stina Bärány.**
Graviditetsutfall och arbete. En prospektiv
studie av gravida kvinnor i Örebro län.
25. **Bengt Sjögren, Per Gustavsson och
Christer Hogstedt:**
Neuropsykiatriska symtom hos svetsare.

Arbete och Hälsa 1989:22

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

86

Acetonitril

G. Heimbürger och P. Lundberg

Solna augusti 1989

ISBN 91-7045-034-X

ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

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

Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 Solna

FÖRORD

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

| | |
|---------------------|--|
| Helgi Gudbergsson | Heilsumvernarstödin, Reykjavik |
| Per Lundberg (ordf) | Arbetsmiljöinstitutet, Solna |
| Petter Kristensen | Statens Arbeidsmiljöinstitut, Oslo |
| Vesa Riihimäki | Institutet för arbetshygien, Helsingfors |
| Adolf Scaich Fries | Arbejdsmiljöinstitutet, København |

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

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

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

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

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

Värderingen av det insamlade materialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av fil lic Gunilla Heimbürger och fil dr Per Lundberg, Arbetsmiljöinstitutet, Solna.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte 89-04-11 antagits som dess dokument.

| INNEHÅLLSFÖRTECKNING | Sid |
|---|-----|
| 1. FYSIKALISKA OCH KEMISKA DATA | 7 |
| 2. ANVÄNDNING, FÖREKOMST | " |
| 2.1. Användning | " |
| 2.2. Luftkoncentrationer i arbetsmiljö | 8 |
| 2.3. Metoder för analys av luftkoncentrationer | " |
| 3. KINETIK | " |
| 3.1. Upptag | " |
| 3.2. Distribution | " |
| 3.3. Biotransformation | 9 |
| 3.4. Elimination | " |
| 3.5. Biologiska exponeringsindikatorer | 10 |
| 4. ALLMÄN TOXIKOLOGI | " |
| 4.1. Allmänna fynd | " |
| 4.2. Faktorer som påverkar toxiciteten | 11 |
| 5. ORGANEFFEKTER | 12 |
| 5.1. Effekter på hud och slemhinnor | " |
| 5.2. Effekter på andningsorganen | " |
| 5.3. Effekter på lever | 14 |
| 5.4. Effekter på njurar | " |
| 5.5. Effekter på mag-tarmkanalen | " |
| 5.6. Effekter på hjärta och blodkärl | " |
| 5.7. Effekter på blod och blodbildande organ | 15 |
| 5.8. Effekter på centrala nervsystemet | " |
| 5.9. Effekter på perifera nervsystemet | " |
| 5.10. Effekter på körtlar | " |
| 6. IMMUNOTOXICITET OCH ALLERGIER | 16 |
| 7. MUTAGENICITET, GENOTOXICITET | 16 |
| 8. CARCINOGENICITET | 17 |
| 9. REPRODUKTIONSTOXIKOLOGI | 17 |
| 10. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS | 18 |
| 11. FORSKNINGSBEHOV | 20 |

| | |
|--|----|
| 12. DISKUSSION OCH VÄRDERING | 20 |
| 13. SAMMANFATTNING | 22 |
| 14. SUMMARY | 22 |
| 15. REFERENSER | 24 |
| Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av acetonitril i luft. | 28 |
| REFERENSER till Appendix I | 29 |

1. FYSIKALISKA OCH KEMISKA DATA

| | |
|--------------------------------|--|
| Kemiskt namn: | etannitril |
| CAS nummer: | 75-05-8 |
| Synonymer: | acetonitril, metylcyanid, cyanometan |
| Formel: | CH ₃ CN |
| Molvikt: | 41,05 |
| Smältpunkt: | -45,7°C |
| Kokpunkt: | 81,6°C (101,3 kPa) |
| Ångtryck (20°C): | 9,7 kPa |
| "-" (24°C): | 11,6 kPa |
| "-" (27°C): | 13,6 kPa |
| Densitet (d ₂₀ /4): | 0,79 |
| Flampunkt: | 6°C |
| Omräkningsfaktorer: | 1 mg/m ³ = 0,586 ppm 1 ppm = 1,706 mg/m ³ |

I rumstemperatur är acetonitril en färglös vätska med eterisk lukt. Tre personer som exponerades för 70 mg/m³ (40 ppm) kände alla lukten (34). En senare publikation anger lukttröskeln till 284 mg/m³ (33).

Acetonitril är löslig i de flesta lösningsmedel t ex vatten, alkohol, bensen och koltetraklorid.

Produktion: Acetonitril är en biprodukt vid framställning av akrylnitril, i vilken propen, ammoniak och syre reagerar och bildar akrylnitril (22). Förhållandet acetonitril till akrylnitril är 1:35. Acetonitrilen utvinnes som vattenazeotrop, den torkas och renas genom destillation.

2. ANVÄNDNING, FÖREKOMST

2.1. Användning

Acetonitril används i första hand som lösningsmedel, t ex vid extraktionsprocesser, särskilt vid separation av butadien från andra C₄-kolväten, vid extraktion av fettsyror från animalt fett och vegetabiliska oljor, i fotografiindustrin och parfymindustrin samt i kemiska laboratorier (22).

2.2. Luftkoncentrationer i arbetsmiljö

Exponering för acetonitril förekommer främst vid produktionen av denna och vid användningen av denna som lösningsmedel.

I en kemisk fabrik, där man belade tankar invändigt med korrosionsbeständigt material, uppmättes koncentrationer av acetonitril lägre än 29 mg/m^3 (17 ppm) (2).

Tobaksrök innehåller acetonitril. Roken från en 1 g tobak innehåller ungefär 0,16 mg acetonitril (10).

2.3. Metoder för analys av luftkoncentrationer

Provtagning av acetonitril sker med stora kolrör. Kapaciteten för ett rör är 16,38 ug (0,297 umol) (5). Provet desorberas sedan med bensen eller toluen och analyseras gaskromatografiskt. Detektionsgränsen uppskattas till 0,01 mg/prov. Det studerade området för 10-liters prov var 31,4 - 140,2 mg/m^3 (31). Metodens troliga användningsområde är angiven till 10 - 210 mg/m^3 (30).

3. KINETIK

3.1. Upptag

Dalhamn et al (8, 9) har visat att 74% av den totala mängden acetonitril i cigarettrök absorberas i munnen och att retentionen i lunga är $91 \pm 4,1\%$. Av detta följer att acetonitril absorberas lätt och tämligen fullständigt. Arbetare som exponerats för mycket höga luftkoncentrationer i samband med olycksfall har blivit sjuka, vilket kan tas som bevis för att acetonitril lätt tas upp (2, 11, 12, 17).

Efter 4 timmars kontakt med utspädd acetonitril på rakad bukhud på råttor dog en del av djuren, men inga analytiska data rapporterades (47).

3.2. Distribution

Acetonitril distribueras till alla kroppsdelar. I ett förgiftningsfall av acetonitril som efter 6 dagar ledde till döden

fann man vid analys acetonitril i följande organ : njurar, lever, mjälte, lungor, och spår i bukspottkörteln och urinblåsan. Metaboliten cyanid (CN^-) fanns i alla nämnda organ och dessutom i hjärnan (12). Vid en obduktion av ett annat förgiftningsfall fann man cyanid i blodet, urinen, njurarna, mjälten och lungorna, men bara spår i maginnehållet och ingenting i levern (2).

3.3. Biotransformation

Acetonitril metaboliseras till cyanid in vivo (24). Man har diskuterat olika metaboliseringsvägar, bl a över cyanhydrin: $\text{CH}_3\text{CN} \longrightarrow \text{CH}_2(\text{OH})\text{CN} \longrightarrow \text{HCHO} + \text{H}^+ + \text{CN}^-$ Denna reaktion är beroende av cytokrom P-450 och NADPH och syre, vilket har styrkts av Freeman och Hayes (16) hos råttor, men å andra sidan kunde de inte påvisa vare sig cyanhydrin eller formaldehyd (15). Cyanhydrin är mycket kortlivad och det torde också vara svårt att påvisa små tillskott av formaldehyd som är en normalt förekommande metabolit.

Cyaniden reagerar vidare till tiocyanat med hjälp av enzymet rodanes (E.C. 2.8.1.1.), som finns i lever men även njurar, binjurar, andningsorgan och i ganska hög koncentration i luktorgan (7, 23).

Freeman och Hayes (15) diskuterar lagperioden i den mikrosomala metabolismen och andra inverkanse faktorer. De tror att även andra metabolismvägar förekommer, t ex nukleofil substitution med glutation (GSH) och med hjälp av GSH S-transferas: $\text{CH}_3\text{CN} + \text{GSH} \longrightarrow \text{CH}_3\text{SG} + \text{H}^+ + \text{CN}^-$

3.4. Elimination

Acetonitril kan elimineras som sådan eller som metabolit, den största delen som tiocyanat, i urin, saliv och svett.

Det finns ingen information om eliminering via lungorna.

Flest data om eliminering erhålls från cigarettrökare. En person som röker 5-50 cigaretter/dag utsöndrar 11,76 ug/100 ml

morgonurin (medeltal för 40 rökare). Det kan jämföras med 0,29 ug/100 ml urin för ickerökare (29).

Koncentrationen av tiocyanat ökas ca 2 gånger i rökares urin, ca 3-4 gånger i saliven och även i blodserum jämfört med icke-rökare (10). Tre personer som inhalerade acetonitril i koncentrationer om 70 mg/m³, 140 mg/m³ och 270 mg/m³. (40, 80 och 160 ppm) vid olika tillfällen visade ingen ökning i blod-cyanid eller i urin-tiocyanat (34).

Under långtidsförsök med acetonitril togs 16 timmars urinprov från olika djurarter och tiocyanat analyserades. Råttor exponerade för 560 eller 280 mg/m³ (330 eller 166 ppm) utsöndrade i medeltal 42 och 49 mg SCN⁻/100 ml urin resp. Apor och hundar exponerade för 600 mg/m³ (350 ppm) utsöndrade 9,7 resp. 13,5 mg SCN⁻/100 ml urin. Värdena inom varje djurart varierade kraftigt varför författarna drog den slutsatsen att tiocyanat i urin inte kan användas som exponeringsindex för acetonitril (34).

Hanråttor som fått 31 mg/kg (0,75 mmol/kg) peroralt resp. intraperitonealt utsöndrade 11,8% resp. 4,4% av dosen som tiocyanat under en 24-timmars period (37).

3.5. Biologiska exponeringsindikatorer

Amdur (2) har följt några förgiftningsfall med bestämmningar av cyanid i blod och tiocyanat i serum, som skulle kunna användas som exponeringsindikatorer. Tyvärr finns inga exponeringsdata i de aktuella fallen.

Några forskare har mätt tiocyanat i urin i djurförsök, men inte funnit något dos-responsförhållande (34, 37), varför urintiocyanat inte kan användas som exponeringsindikator (jf 3.4.).

4. ALLMÄN TOXIKOLOGI

4.1. Allmänna fynd

LD₅₀-värdena för råttor varierar betydligt beroende på ålder, kön och om acetonitril ges ospädd eller utspädd med vatten, majsolja eller Tergitol 7 (34).

Tabell 1. LD₅₀-värden för acetonitril hos olika djurarter.

| Djurart | tillförselväg | LD50 (g/kg) | Ref |
|---------|---------------|-------------|-----|
| Råtta | magsond | 1,32-6,70 | 34 |
| --- | po | 3,8 | 39 |
| --- | po | 2,46 | 1 |
| Mus | po | 0,27 | 42 |
| Marsvin | po | 0,18 | 34 |
| Råtta | ip | 0,95 | 34 |
| Mus | ip | 0,18 | 43 |
| Råtta | iv | 1,68 | 34 |
| Mus | iv | 0,61 | 32 |
| Kanin | hud | 0,39-0,98 | 34 |
| --- | hud | 3,93 | 39 |

Tabell 2. LC₅₀-värden för olika djurarter

| Djurart | mg/m ³ | ppm | Tid (timmar) | Ref |
|---------|-------------------|--------|--------------|-----|
| Råtta | 27.000 | 16.000 | 4 | 34 |
| Marsvin | 9.500 | 5.655 | 4 | 34 |
| Kanin | 4.800 | 2.828 | 4 | 34 |
| Mus | 4.600 | 2.693 | 1 | 43 |

4.2. Faktorer som påverkar toxiciteten

Aceton potentierar acetonitrils akuta toxicitet (14, 35). Den försenar också förgiftningssymptomens uppträdande som visade sig i form av skakningar och konvulsioner. Förgiftningssymptomens uppträdande sammanföll med ökade koncentrationer av cyanid och minskade acetonkoncentrationer i blod 34-36 timmar

efter en oral dos. Tillförsel av natriumtiosulfat eller en ny dos av aceton förhindrade toxiciteten som förbands med exponeringen för de båda lösningsmedlen. Författarna anser att dessa effekter beror på en bifasisk effekt i acetonitrils metabolism till cyanid (se 3.3.); först en initial hämning sedan en stimulering av denna metabolism när aceton elimineras (14).

Natriumtiosulfat som ges i multipla injektioner men inte natriumnitrit (båda används vid cyanidförgiftning) skyddar möss mot acetonitrilförgiftning (45).

Torkad och pulvriserad sköldkörtel från får i dieten minskade acetonitrils toxicitet hos möss ca 4 gånger men hade inte någon effekt på cyanidtoxicitet (19). Det aktiva ämnet tycks vara tyramin (46).

5. ORGANEFFEKTER

5.1. Effekter på hud och slemhinnor

Blek till askgrå hy och erytematösa vesikulösa hudutslag på kroppen och extremiteterna observerades hos en grupp arbetare som exponerats för en okänd koncentration av acetonitril (2).

Beträffande irritation fann Smyth och Carpenter (39) acetonitril jämförbar med aceton vid hudkontakt och Zeller et al (47) observerade inte någon effekt på kaninhud.

Outspädd acetonitril (0,005 ml) orsakade skada i kaninöga och 1 droppe kraftig blodöverfyllnad med ödem på bindehinnan (konjunktiva) (47).

5.2. Effekter på andningsorganen

En person (1/3) exponerad för 70 mg/m^3 (40 ppm) i 4 timmar märkte ingenting under exponeringen, men efter några timmar kände han ett lätt tryck över bröstet. Följande dag rapporterade han att han hade en kylande känsla i lungorna liknande en som man känner när man inandas mentol (34).

En annan person (av 2) exponerad för 270 mg/m^3 (160 ppm) i 4 timmar kände en lätt förträngning i bronkerna ca 5 timmar efter exponeringsperioden men sedan ingenting (34).

Arbetare som exponerats för mycket höga men okända koncentrationer av acetonitril hade smärtor i bröstet, tryckkänsla över bröstet och andfåddhet 3-12 timmar efter exponeringen (2).

Av 28 råttor som exponerats för 280 mg/m^3 (166 ppm) i 90 dagar (7 timmar/dag, 5 dagar/vecka) hade en makrofagklumpar i alveolerna och en annan hade atelektas (34).

I en annan grupp om 26 råttor exponerade på samma sätt för 560 mg/m^3 (330 ppm) i 90 dagar observerades endast hos tre råttor bronkit, pneumoni, atelektas och makrofagklumpar i alveolerna (34).

En Rhesusapa som exponerats för 560 mg/m^3 (330 ppm) 7 tim/dag i 99 dagar och sedan avlivats hade kronisk pneumoni som visades vid autopsin som diffus proliferation av alveolära septa, monocytinfiltration och sammanväxningar i lungsäcken (34). Försöket upprepades med tre andra Rhesusapor som exponerades för 600 mg/m^3 (350 ppm) 7 timmar/dag i 91 dagar. På det hela taget visade de samma bild vid autopsin med fokala emfysem och diffus proliferation av alveolära septa. Man fann också fokala ansamlingar av makrofager med pigment i lungvävnaden (34).

Tre hundar som exponerats för 600 mg/m^3 (350 ppm) 7 timmar/dag i 91 dagar och sedan dödats undersöktes histologiskt: lungorna visade fokala emfysem och proliferation av alveolära septa (34).

Råttor som inhalerat acetonitril $4\ 700 \text{ mg/m}^3$ (2800 ppm) 2 timmar/dag i 4 dagar fick dyspné och blödningar i lungorna (18).

Råttor som inhalerat acetonitril i LD50-koncentrationer utvecklade lungödem. Natriumnitrit eller tiosulfat kunde inte förhindra uppkomst av ödem, varför det inte torde vara den friggjorda cyaniden som inducerar ödem (3).

5.3. Effekter på lever

Arbetare som exponerats för okända, höga koncentrationer av acetonitril hade övergående leverförstoring (hepatomegali) (2). En arbetare som dog efter 6 dagar av acetonitrilförgiftning hade 1,184 mg acetonitril/100 g levervävnad vid obduktionen (12).

Man observerade centrala diffusa svullnader i levern hos 7 av 27 råttor som exponerats för 1100 mg/m³ under 90 dagar (34).

5.4. Effekter på njurar

Albuminuri har förekommit hos arbetare som utsatts för höga okända koncentrationer av acetonitril (2, 12). I ett fatalt förlöpande förgiftningsfall fann man vid autopsin 1,355 mg acetonitril/100 g njurvävnad (12).

Diffusa svullnader i njurtubuli observerades hos 8/27 råttor efter exponering för 1100 mg/m³ (655 ppm) 7 tim/dag i 90 dagar (34). Samma effekter observerades hos 2/3 Rhesusapor exponerade för 600 mg/m³ (350 ppm) 7 tim/dag i 91 dagar (34).

5.5. Effekter på mag-tarmkanalen

Efter en latensperiod på 3 timmar var kräkningar de första symptomen hos en person som i suicidsyfte druckit 40 g acetonitril (20). Arbetare som vid en olycka exponerats för höga koncentrationer blev illamående och kräktes efter en latensperiod på 3-4 timmar (2, 11, 12, 17).

5.6. Effekter på hjärta och blodkärl

Kraftigt exponerade arbetare fick först en hastig puls som följdes av en långsam och oregelbunden puls (2).

Hos arbetare som exponerats för höga okända koncentrationer vid en olycka observerades lägre blodtryck än det normala och förhöjda koncentrationer av cyanid och tiocyanat (2, 12).

Kongestion (blodöverfyllnad) i hjärnans blodkärl i dura mater (den hårda fibrösa hinnan kring hjärnan) observerades hos en

Rhesusapa som exponerades för 1100 mg/m³ (660 ppm) 7 tim/dag i 51 dagar, vid vilken tidpunkt hon dog (34).

5.7. Effekter på blod och blodbildande organ

Vid mikroskopiska undersökningar av råttor som exponerats för 1100 mg/m³ (655 ppm) 90 dagar fann man inga förändringar i mjälten (34).

5.8. Effekter på centrala nervsystemet

I ett dödligt förlöpande förgiftningsfall fann man 0,022 mg HCN/100 g vävnad i hjärnan vid autopsin (12). Detta trots att man hade gett läkemedel mot HCN-förgiftning, dikobolttetracemat och hydroxycobalamin.

Fokala hjärnblödningar observerades hos 1/5 råttor exponerade för 1100 mg/m³ (655 ppm) 7 tim/dag i 90 dagar (34). Subdurala blödningar fann man också hos samtliga 4 apor som överlevt exponering för 560-600 mg/m³ (330-350 ppm) 7 tim/dag i 3 månader (34).

Vid akuttoxiska studier på råttor oralt exponerade för acetonitril mättes tiden från exponering till dess darrningar och konvulsioner uppträdde hos djuren, vilket var den första synliga effekten på förgiftning. Vid peroral administration (5370 - 6980 mg/kg kroppsvikt) uppträdde symptomen efter ca 3 timmar. Vid exponering av lika delar acetonitril och aceton uppträdde konvulsioner i den lägsta dosgruppen (800 mg/kg) efter ca 17 timmar, men tiden ökade med ökad dos (14).

5.9. Effekter på perifera nervsystemet

Vid ett par svåra förgiftningsfall kunde man inte i det akuta stadiet framkalla senreflexer. När patienterna tillfrisknade normaliserades även reflexerna (2).

5.10. Effekter på körtlar

Effekter på sköldkörteln. Efter en olycka fann man hos en av nio personer en något förstörd sköldkörtel, medan man däremot

inte kunde finna någon förändring hos den person som avled vid samma olycka (2).

Men man har funnit att 0,05 - 0,1 ml acetonitril intramuskulärt orsakar hyperplasi i sköldkörteln och glosögon (exoftalmos) hos kaniner (25, 26, 27, 28). Graden av exoftalmos kunde relateras till tyroideahyperplasin och kunde förhindras genom förbehandling med jod (26).

Tyroideahyperplasi kunde också framkallas av acetonitril hos råttor och möss (12, 40), men exoftalmos uppträdde inte hos råttor (12).

Effekter på binjuror. Man fann ingen effekt på binjuror från råttor som fått 18 mg acetonitril/kg kroppsvikt (0,432 mmol/kg) subkutant 3 gånger dagligen i 4 dagar (41), men däremot visade råttor som fått binjurorna bortopererade ökad känslighet (upp till 100 gånger) för acetonitril, mätt genom LD50-bestämningar (6).

6. IMMUNOTOXICITET OCH ALLERGIER

Det finns inga rapporter om immunotoxicitet eller allergier.

7. MUTAGENICITET, GENOTOXICITET

Acetonitril är inte mutagent i Ames' test med eller utan metabolisk aktivering (36).

En svag men positiv effekt kunde upptäckas i ett mikrokärntest 24 timmar efter en intraperitoneal injektion av acetonitril till möss motsvarande 60% av LD₅₀ (36). I *Saccharomyces cerevisiae* stam D7 inducerade acetonitril låga nivåer av "genkonvertering" i närvaro av fenobarbitoninducerat leverhomogenat, men en ökning av antalet ile+-revertanter kunde inte upptäckas under några förhållanden (36).

Acetonitril inducerar mitotisk aneuploidi i *Saccharomyces cerevisiae* men inte rekombination eller punktmutationer (48).

8. CARCINOGENICITET

Det finns inga studier om cancer orsakat av acetonitril. Metaboliten cyanid tycks inte heller vara cancerogen (4).

9. REPRODUKTIONSTOXIKOLOGI

Endast data från djur finns tillgängliga.

Han- och honrättor fick 0,05 ml subkutant dagligen i 2 månader varefter de parades. Deras sexuella funktioner syntes vara helt normala (13). Råttor som inhalerat acetonitril 1.100 mg/m³ (655 ppm) 7 tim/dag under 90 dagar hade helt normala testiklar vid mikroskopisk undersökning (34).

Parade Sprague-Dawley råttor fick genom magsond 0, 125, 190 eller 275 mg/kg i engångsdoser dagligen dag 6-19 under dräktigheten. I den högsta dosgruppen observerades några fall av toxicitet hos mödrarna och embryotoxiska effekter (ökade tidiga resorptioner och postimplantationsförlust). Hos fostren från de högexponerade rättorna fann man en ökning av ofullständig förbening av skelettet. Men eftersom denna dosnivå orsakade viss dödlighet bland mödrarna, drog författarna den slutsatsen att embryotoxiciteten var en avspeglning av mödratoxiciteten. Inga teratogena effekter observerades vid någon dosnivå (21). Hos råttor som fått acetonitril oralt märktes inga förändringar i dräktighet, ökad resorption av hela kullar eller perinatal toxicitet hos avkomman, inte ens vid doser som var letala för majoriteten av honrättorna (38).

Syriska hamstrar som exponerats för 3100 eller 6500 mg/m³ (1800 resp. 3800 ppm) 60 min fick inga skador och avkomman hade inga missbildningar (44).

Hamstrar som exponerats för 8500 mg/m³ (5000 ppm) var alla irriterade av ångan och hade kraftigt ökad salivutsöndring. Deras avkomma hade skeletala missbildningar (dysrrafi). Vid exponering för 13.700 mg/m³ (8000 ppm) var effekterna mycket förvärrade (44). Författaren anser att det är cyaniden som frigörs ur acetonitrilen in vivo som orsakar missbildning hos fostren

eftersom injektioner av natriumtiosulfat motverkade förgiftningssymptomen och endast några revbensanomalier förekom.

10. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Samband mellan exponering för acetonitril och subjektiva symptom hos människa framgår av Tabell 3. Vid exponering 4 timmar för 70 mg/m³ (40 ppm) kände samtliga 3 försökspersoner lukten men efter ett par timmars exponering hade luktsinnet "mättats". Några timmar efter exponeringens slut kände en av de tre personerna ett lätt obehag i form av tryck över bröstet. De två personer som exponerats för 135 mg/m³ (80 ppm) angav inte några obehag, men en av de två personer som exponerats för 270 mg/m³ (160 ppm) angav ansiktsrodnad och känsla av förträngning i bronkerna några timmar efter exponeringen. Halten tiocyanat i urin ökade en aning hos en av personerna i lågdosgruppen (40 ppm) men inte hos övriga. Halten cyanid i blod förändrades inte under exponeringen hos någon av de totalt 7 försökspersonerna. (34).

Tabell 3. Reaktionen efter exponering för acetonitril.

| mg/m ³ | ppm | Tid | Reaktion | Ref |
|-------------------|-----|-------|--|-----|
| 270 | 160 | 4 tim | lätt förträngning i bronkerna (1/2) | 34 |
| 135 | 80 | 4 tim | ingen reaktion (0/2) | 34 |
| 70 | 40 | 4 tim | luktförnimmelse (3/3) lätt tryck över bröstet (1/3) | 34 |
| 30 | 17 | | ingen effekt | 2 |

Tabell 4. Effekter av exponering för acetonitril hos olika djurarter.

| Exponeringsnivå mg/m ³ | ppm | Tid | Djurart | Effekt | Ref |
|--------------------------------------|-------|----------|---------|---|-----|
| 27000 | 16000 | 4t | hund | alla döda | 34 |
| 27000 | 16000 | 4t | råtta | LC50 | 34 |
| 9500 | 5655 | 4t | marsvin | LC50 | 34 |
| 4800 | 2828 | 4t | kanin | LC50 | 34 |
| 4700 | 2750 | 2t/d,4d | råtta | Anuri, dyspné, blödningar i hjärna och lunga | 18 |
| 1100 | 655 | 7t/d,90d | råtta | Övergående lungskada 10/27, fokala hjärn- blödningar, diffus svullnad i njure 8/27, diffus svullnad i lever 8/27 | 34 |
| 600 | 350 | 7t/d,91d | hund | Hematokrit och Hb minskade men ökade vid försöksperiodens slut | 34 |
| 560 | 330 | 7t/d,99d | apa | Lättretlighet; post mortem: subdurala blödningar, kronisk pneumonit, samman- växningar i lungsäcken | 34 |
| 560 | 330 | 7t/d,90d | råtta | Bronkit, pneumoni, atelektas och makro- fagklumpar hos 3/26 | 34 |
| 280 | 166 | 7t/d,90d | råtta | Makrofagklumpar i lunga 1/28, atelektas 1/28 | 34 |

Den lägsta koncentration av acetonitril som använts vid korttids test på försöksdjur är 4700 mg/m³. Vid exponering av råttor för denna koncentration 2 timmar dagligen under 4 dagar påvisades anuri, dyspné och blödningar i olika organ (18). Några korttidsstudier vid lägre exponeringsnivå (inhalation) har inte rapporterats varför något samband mellan dos och effekt inte kan anges när det gäller försöksdjur.

När det gäller långtidsexponering för acetonitril saknas det data för människa. Samband mellan 3 månaders exponering för acetonitril och effekter på försöksdjur framgår av Tabell 4.

Den lägsta testade dosen är 280 mg/m³ (166 ppm) för vilken råttor exponerats 7 timmar dagligen under 90 dagar. Hos en av de 28 djuren förekom ansamling av makrofager i lungan och atelektas (hopsjunkning av lungblåsorna). Vid 560 mg/m³ (330 ppm) förekom hos tre av 26 djur dessutom bronkit och pneumoni och vid 1100 mg/m³ (655 ppm) uppvisade 37% av djuren övergående lungskada. Därutöver förekom i den högsta dosgruppen diffusa svullnader i lever och njure samt fokala hjärnblödningar (34).

Vid försök med apa påvisades hjärnblödningar och lungpåverkan vid exponering för 560 mg/m³ (350 ppm) under samma tidsperiod (34).

11. FORSKNINGSBEHOV

Med undantag av några olycksfall saknas helt studier över effekter av acetonitril vid yrkesmässig exponering. Exponering av försöksdjur längre tid än 90 dagar saknas helt liksom epidemiologiska studier. Toxikokinetiska studier belysande cyanids och tiocyanats roll vid acetonitrilförgiftning är önskvärda. Sådana studier kan även belysa frågan om biologisk exponeringsindikator.

12. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Det föreligger inte några epidemiologiska studier av yrkesmässigt acetonitrilexponerade.

Vid rumstemperatur anses acetonitril mindre farlig. Eftersom kokpunkten är relativt låg (ca 80°C) föreligger risk för okontrollerat höga luftkoncentrationer vid uppvärmning. De förgiftningsfall som rapporterats har inträffat när man värmt acetonitril. Symptomen har i allmänhet uppträtt först några timmar efter exponeringstillfället. I dessa fall har förhöjda halter av cyanid och tiocyanat uppmätts i blod. Detta talar för att förgiftningarna inte orsakats av acetonitril per se utan av dess metaboliter. Symptombilden har dock en hel del likheter med den vid cyanidförgiftning och även blodcyanidhalten var kraftigt förhöjd i fallen. Det går inte att med tillgängliga data avgöra om det är en eller flera faktorer som ger upphov till förgiftningen.

Vid den experimentella studien, där försökspersoner under 4 timmar exponerats för 40, 80 eller 160 ppm acetonitril, noterades inte någon förhöjd halt cyanid i blod eller urinutsöndring av tiocyanat. Ett par av personerna fick subjektiva besvär i form av tryck över bröstet och förträngning av bronkerna. Det är värt att notera att även dessa subjektiva symptom uppträdde först några timmar efter exponeringens upphävande. Resultaten antyder att mätning av blodhalt cyanid och/eller urinhalt tiocyanat inte kan korreleras med tidiga symptom vid lågradig acetonitrilexponering.

Även om data är få när det gäller människa tycks påverkan på luftvägarna vara den kritiska effekten vid exponering för acetonitril. Detta förstärks av resultat från djurförsök, där påverkan på lungor noterats hos råttor efter 90 dagars exponering för 280 mg/m³ (166 ppm), den lägsta undersökta dosen.

Från djurstudier kan vidare noteras att hos hamster som under den 8:e dräktighetsdagen exponerades 60 minuter för acetonitril förekom skelettala missbildningar hos avkomman vid koncentrationer som var 8500 mg/m³ (5000 ppm) eller högre. Vid dessa koncentrationer var även honorna påverkade. Vid 6500 mg/m³ (3800 ppm) och lägre förekom inte några missbildningar. Om honorna dessutom givits intraperitoneala injektioner av natriumtiosulfat (antidot till cyanid) minskade antalet missbildningar

i de högsta dosgrupperna. Detta talar för att bildad cyanid skulle vara den orsakande faktorn.

13. SAMMANFATTNING

G. Heimbürger, P. Lundberg. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 86. Acetonitril. Arbete och Hälsa 1989:22, s 1 - 29.

Denna sammanställning av data från litteraturen är avsedd som ett vetenskapligt underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde.

Vid förgiftningsfall har symptomen uppträtt några timmar efter exponeringen. Vid 4 timmars exponering för 70 - 270 mg/m³ noterades besvär i form av tryck över bröstet och förträngning av bronkerna.

Den lägsta undersökta dosen vid långtids djurförsök är 280 mg/m³ varvid effekter på lungorna noterades hos råttor.

Det är oklart om det är acetonitril i sig eller metaboliter t ex cyanid som ger upphov till visade effekter.

Baserat på tillgängliga data är den kritiska effekten av exponering för acetonitril påverkan på luftvägarna.

48 referenser

Nyckelord: Acetonitril, Hygieniskt gränsvärde, Effekter på andningsorgan, Cyanid, Tiocyanat.

14. SUMMARY

G. Heimbürger, P. Lundberg, Acetonitrile, Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. 86. Acetonitrile. Arbete och Hälsa 1989:22 pp 1 - 29.

This summary of the literature is intended as a scientific basis for occupational exposure limit setting.

Accidental exposure to acetonitrile has given symptoms of poisoning within a couple of hours after exposure. At 4 h exposure

to 70 - 270 mg/m³ subjective symptoms as bronchial tightness and tightness in the chest were reported.

The lowest dose studied in long-term animal studies is 280 mg/m³. In rats effects on the lungs were noted.

It is not established whether acetonitrile per se or metabolites like cyanide and thiocyanate is responsible to the effects.

Based on available data the critical effect of exposure to acetonitrile is effects on the respiratory system.

In Swedish; 48 references.

Key words: Acetonitrile, Occupational exposure limit, Respiratory effects, Cyanide, Thiocyanate.

15. REFERENSEER

1. Ahmed AE, Farooqui MYH. Comparative toxicities of aliphatic nitriles. *Toxicol Lett* 12 (1982) 157-163.
2. Amdur ML. Accidental group exposure to acetonitrile. - A clinical study. *J Occup Med* 1 (1959) 627-633
3. Arbuzov EE. Pathogenesis of toxic lung edema in rats caused by acetonitrile. *Cit fr. CA* 86-134455.
4. Ballantyne B, Marrs TM (eds). *Clinical and experimental toxicology of cyanides*. 512 pp, IOP Publishing Ltd, Bristol 1987.
5. Cobb GP, Braman RS, Hua KM. Carbon hollow tubes as collectors in thermal desorption/gas chromatographic analysis of atmospheric organic compounds. *Anal Chem* 58 (1986) 2213-2217.
6. Crivellari CA. Sensitiveness of adrenalectomised rats to certain toxic substances. *Am J Physiol* 81 (1927) 414-421.
7. Dahl AR. The cyanide-metabolizing enzyme rhodanese in rat nasal respiratory and olfactory mucosa. *Toxicol Lett* 45 (1989) 199-205.
8. Dalhamn T, Edfors ML, Rylander R. Mouth absorption of various compounds in cigarette smoke. *Arch Environ Health* 16 (1968) 831-835.
9. Dalhamn T, Edfors ML, Rylander R. Retention of cigarette smoke compounds in human lungs. *Arch Environ Health* 17 (1968) 746-748.
10. Densen PM, Dawidow B, Bass HE, Jones EW. A chemical test for smoking exposure. *Arch Environ Health* 14 (1967) 865-874.
11. Dequidt J, Furon D, Haguenoer JM. A propos d'une intoxication mortelle par l'acétonitrile. *Bull Soc Pharm, Lille* 4 (1972) 143-148.
12. Dequidt J, Furon D, Wattel F, Haguenoer JM, Scherpereel P, Gosselin B, Ginestet A. Les intoxications par l'acétonitrile à propos d'un cas mortel. *Eur J Toxicol* 7 (1974) 91-97.
13. Dessau F. Untersuchungen über die chronische Acetonitrilvergiftung der Ratte. *Acta Brevia Neerland Physiol Pharmacol Microbiol* 7 (1937) 57-60.
14. Freeman JJ, Hayes EP. Acetone potentiation of acute acetonitrile toxicity in rats. *J Toxicol Environ Health* 15 (1985) 609-621.

15. Freeman JJ, Hayes EP. The metabolism of acetonitrile to cyanide by isolated rat hepatocytes. *Fundam Appl Toxicol* 8 (1987) 263-271.
16. Freeman JJ, Hayes EP. Microsomal metabolism of acetonitrile to cyanide. Effects of acetone and other compounds. *Biochem Pharmacol* 37 (1988) 1153-1159.
17. Grabois B. Fatal exposure to methyl cyanide. *N Y State Labor Div Ind Hyg Mon Rev* 34 (1955)1, 7-8.
18. Haguenoer JM, Dequidt J, Jacquemont M-C. Intoxications expérimentales par l'acétonitrile. 2e note: Intoxications aiguës par voie pulmonaire. *Eur J Toxicol* 8 (1975) 102-106.
19. Hunt R. The influence of thyroid feeding upon poisoning by acetonitrile. *J Biol Chem* 1 (1905) 33-44.
20. Jaeger A, Tempe JD, Porte A, Stoeckel L, Mantz JM. Acute voluntary intoxication by acetonitrile. *Acta Pharmacol Toxicol, Suppl* 41 (1977) 340.
21. Johannesen FR, Levinskas GJ, Berteau PE, Rodwell DE. Evaluation of the teratogenic potential of three aliphatic nitriles in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 7 (1986) 33-40.
22. Kirk-Othmer *Encyclopedia of chemical technology*. 2nd ed. Interscience Publishers, New York 1964-1971.
23. Lang K. Die Rhodanbildung im Tierkörper. *Biochem Z* 263 (1933) 262-267.
24. Lang S. Über die Umwandlung des Acetonitrils und seiner Homologen im Tierkörper. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 34 (1894) 247.
25. Marine D, Baumann EJ, Spence AW, Cipra A. Further studies on etiology of goiter with particular reference to the action of cyanides. *Proc Soc Exp Biol Med* 29 (1932) 772-775.
26. Marine D, Rosen SH. The exophthalmos of Graves' disease. - Its experimental production and significance. *Am J Med Sci* 188 (1934) 565-571.
27. Marine D, Rosen SH, Cipra A. Further studies on the exophthalmos in rabbits produced by methyl cyanide. *Proc Soc Exp Biol Med* 30 (1933) 649-651.
28. Marine D, Spence AW, Cipra A. Production of goiter and exophthalmos in rabbits by administration of cyanide. *Proc Soc Exp Biol Med* 29 (1932) 822-823.
29. McKee HC, Rhoades JW, Campbell J, Gross AL. Acetonitrile in body fluids related to smoking. *Public Health Rep* 77 (1962) 553-554.

30. NIOSH. Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to nitriles. DHEW (NIOSH) Publ no 78-212, 1978.
31. NIOSH manual of analytical methods: Acetonitrile. 1606:1-3, 1984.
32. NIOSH. Registry of toxic effects of chemical substances. 1985-86 ed. DHEW (NIOSH) Publ 98-114.
33. Patte F, Etcheto M, Laffort P. Selected and standardized values of supra-threshold odor intensities for 110 substances. *Chem Sens Flav* 1 (1975) 283-305.
34. Pozzani UC, Carpenter CP, Palm PE, Weil CS, Nair JH. An investigation of the mammalian toxicity of acetonitrile. *J Occup Med* 1 (1959) 634-642.
35. Pozzani UC, Weil CS, Carpenter CP. The toxicological basis of threshold limit values. - V. The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single oral data. *Am Ind Hyg Assoc J* 20 (1959) 364-369.
36. Schlegelmilch R, Krug A, Wolf HU. Mutagenic activity of acetonitrile and fumaronitrile in three short term assays with special reference to auto-induction. *J Appl Toxicol* 8 (1988) 201-209.
37. Silver EH, Kuttub SH, Hasan T, Hassan M. Structural considerations in the metabolism of nitriles to cyanide in vivo. *Drug Metab Disp* 10 (1982) 495-498.
38. Smith MK, George EL, Zenick H, Manson JM, Stober JA. Development toxicity of halogenated acetonitriles: drinking water by-products of chlorine disinfection. *Toxicology* 46 (1987) 83-93.
39. Smyth HF, Carpenter CP. Further experience with the range-finding test in the industrial toxicology laboratory. *J Ind Hyg Toxicol* 30 (1948) 63-68.
40. Spence AW, Marine D. Production of thyroid hyperplasia in rats and mice by administration of methyl cyanide. *Proc Soc Exp Biol Med* 29 (1932) 967-968
41. Szabo S, Reynolds ES, Unger SH. Structure-activity relations between alkyl nucleophilic chemicals causing duodenal ulcer and adrenocortical necrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 223 (1982) 68-76.
42. Tanii H, Hashimoto K. Studies on the mechanism of acute toxicity of nitriles in mice. *Arch Toxicol* 55 (1984) 47-54.
43. Willhite CC. Inhalation toxicology of acute exposure to aliphatic nitriles. *Clin Toxicol* 18 (1981) 991-1003.

44. Willhite CC. Developmental toxicology of acetonitrile in the Syrian golden hamster. *Teratology* 27 (1983) 313-325.
45. Willhite CC, Smith RP. The role of cyanide liberation in the acute toxicity of aliphatic nitriles. *Toxicol Appl Pharmacol* 59 (1981) 589-602.
46. Wuth O. The biological effects of proteinogenous amines. A contribution to the question of the acetonitrile reaction. (Original på tyska). *Biochem Z* 116 (1921) 237-245.
47. Zeller H, Hofmann HT, Thiess AM, Hey W. Zur Toxizität der Nitrile. *Zbl Arbeitsmed Arbeitsschutz* 19 (1969) 225-238.
48. Zimmermann FK, Mayer VW, Scheel I, Resnick MA. Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 149 (1985) 339-351.

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

| Land | mg/m ³ | ppm | år | anm. | ref. |
|----------------|-------------------|----------|---------|--------|------|
| BRD | 70 | 40 | 1988 | | 5 |
| Danmark | 70 | 40 | 1988 | | 2 |
| Finland | 70 105 | 40 60 | 1987 | 15 min | 11 |
| Frankrike | 70 | 40 | 1988 | H | 12 |
| Island | 70 | 40 | 1978 | | 9 |
| Nederländerna | 70 | 40 | 1989 | | 7 |
| Norge | 50 | 30 | 1989 | | 1 |
| Sovjetunionen | 10 | | 1978 | g | 6 |
| Storbritannien | 70 105 | 40 60 | 1988 | STEL | 4 |
| Sverige | - | - | 1988 | | 3 |
| USA (ACGIH) | 70 105 | 40 60 | 1988-89 | STEL | 10 |
| (NIOSH) | 34 | 20 | 1978 | | 8 |
| (OSHA) | 70 105 | 40 60 | 1989 | STEL | 13 |

g=gas

H=hudpenetration

STEL=short-term exposure limit

REFERENSER till Appendix I

- Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljolooven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo, 1989.
- Graensevaerdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsyn-
etanvisning Nr. 3.1.0.2. Köpenhamn 1988.
- Arbeterskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1987:12, Liber Tryck, Stockholm, 1987, ISBN 91-7930-046-4.
- Guidance Note EH 40/88 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1988, ISBN 0-11-885404-6.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1988. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn, 1988, ISBN 3-527-27365-4.
- Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalte. Luft, 39 (1979) 56-62.
- De nationale MAC-lijst 1989, Arbeidsinspectie P 145, Voorburg, ISSN 0166-8935.
- NIOSH recommendations for occupational health standards. MMWR 32, Suppl 1, 1983.
- Skra um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitur-
refni og haettuleg efni i andrúmslofti a vinnustöðum. Öryggis-
giseftirlit ríkisins. Reykjavik, 1978.
- Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1988-89. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, 1988, ISBN 0-936712-78-3.
- HTP-ARVOT 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhallitus, Tampere, 1988, ISBN 951-860-861-X.
- 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.
- OSHA - Final rule air contaminants - permissible exposure limits. Am Ind Hyg Assoc J 50 (1989) A257-A293.

Insänt för publicering 1989-09-13