

1989:

4. **Per Lundberg:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 83. Diacetonalkohol.
5. **Inger Söderberg:**  
Ändrad kurs – om organisationsförändring och datorisering i en kommunal förvaltning.
6. **Francesco Gamberale, Anders Iregren och Anders Kjellberg:**  
SPES: The computerized. Swedish Performance Evaluation System. Background, critical issues, empirical data, and a users' manual.
7. **Markku Mattila, Ned Carter, Jan Hovden, Jens Lauritsen, Jukka Lepistö, Ewa Menckel, Arne Rasmussen, Jorma Saari, Anne Seppälä. Översättning: Ewa Menckel och Ned Carter.**  
Framgångsrikt olycksfallsförebyggande arbete. Rekommendationer och idéer från fältundersökningar i de nordiska länderna.
8. **Tomas Lindh, Lars-Inge Andersson och Sten Lundström:**  
Kraftfrekventa elektriska och magnetiska fält. En personburen mätutrustning.
9. **Gunnar Aronsson, Matti Tönnes och Pär Pettersson:**  
Sjukfrånvaro i olika typer av bildskärmsarbete. En registerstudie av 8.400 bildskärmsanvändare vid Televerket.
10. **Håkan Westberg och Birgitta Linder:**  
Utvärdering av diffusionsprovtagare för koldisulfid.
11. **Anders Boman:**  
Factors influencing the percutaneous absorption of organic solvents
12. **Katrin Karlsson och Per Malmberg:**  
Mikroorganismer i luftprov från lantbruksmiljö. Karakterisering med hjälp av svepelektronmikroskopi, fluorescensmikroskopi och odling.
13. **Gunnar Aronsson och Matti Tönnes:**  
Förändringar i kvalifikationsstruktur 1977–1985 inom ett stort serviceföretag. En sociologisk studie av Televerkets BNT-register.
14. **Gunnela Westlander:**  
Graviditetsutfall. Granskning och analys ur arbetspsykologisk synvinkel.
15. **Ulla Stenius:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 84. Hydrokinon.
16. **Susanne Nautrup Olsen och Allan Astrup Jensen:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 85. Nitroliotriätkisya (NTA) och salter.
17. **Lennart Lundgren, Lizbet Skare, Anita Persson och Staffan Krantz:**  
Analys av metallaerosoler med röntgenfluorescensspektroskopi.
18. **Sven Byström och Åsa Kilbom:**  
Lokalt fysiologiskt svar vid intermittert griparbete.
19. **Birgitta Anshelm Olson och Francesco Gamberale (Eds):**  
Ungdomars arbetsvillkor i dag och i morgon. Föredrag från ett seminarium.
20. **Bert Björkner:**  
Kontaktallergi för ultraviolettt hårdande akrylatprodukter i färger och lacker.
21. **Per Gustavsson:**  
Cancer and ischemic heart disease in occupational groups exposed to combustion products.
22. **Gunilla Heimbürger och Per Lundberg:**  
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 86. Acetonitril.
23. **Björn Gerdle, Curt Edlund, Sven-Eric Bylund, Elsy Jönsson och Gunnevi Sundelin:**  
Godkända arbetssjukdomar i Västerbotten under en 2-års period.
24. **Thomas Sandström:**  
Pulmonary Effects of Air Pollutants. Bronchoalveolar Lavage Studies on the Effects of NO<sub>2</sub> and SO<sub>2</sub> Exposure in Healthy Humans
25. **Per Garberg, Johan Högberg, Ingvar Lundberg och Per Lundberg:**  
NIOSH and NIOSH basis for an occupational health standard: Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)
26. **Roger Lindahl, Jan-Olof Levin och Kurt Andersson:**  
Utvärdering av en diffusionsprovtagare för reaktiva ämnen.
27. **John Widström och Lennart Friis:**  
Tetrahydrofuran. DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard.
28. **Lars Olander, Johan Johansson och Rolf Johansson:**  
Luftrenares effekt på tobaksrök. Del II. Långtidsprov och kompletterande mätningar.
29. **Håkan Westberg och Carl-Göran Ohlson:**  
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 87. Metylformiat.
30. **Kjell Thorén:**  
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 88. Pappersdamm.
31. **Ed. Per Lundberg:**  
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 10.
32. **Ed. Per Lundberg:**  
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards X.
33. **Kristina Kemmlert, Birgitta Nilsson, Åsa Kilbom, Ragnar Andersson och Mats Bjurvald:**  
Ergonomiska förhållanden och arbetsskadehantering – en studie av 195 arbetsskadeanmälningar.

Arbete och Hälsa 1990:26

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

## 89. Tiuramer och Dimetylditiokarbamater

Kai Savolainen



## ARBETE OCH HÄLSA

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

Vid Arbetsmiljöinstitutet arbetar drygt 300 forskare med arbetslivets miljö. Forskningen leds av 30 professorer. Institutet bedriver i stor utsträckning tillämpad forskning, men vissa problemområden kräver också riktad grundforskning.

Institutets vetenskapliga kompetens finns inom sex olika ämnesområden: fysiologi, kemi, medicin, psykologi, teknik och toxikologi. Denna breda kompetens gör att olika problem kan angripas tvärvetenskapligt.

Institutet svarar för utbildning av företagsläkare, företagssköterskor, skyddsingenjörer, sjukgymnaster och beteendevetare

Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.

© Arbetsmiljöinstitutet och författaren  
1990

ISBN 91-7045-077-3

ISSN 0346-7821

## 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
- Petter Kristensen Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Oslo
- Per Lundberg (ordf) Arbetsmiljöinstitutet, Solna
- Vesa Riihimäki Institutet för arbetshygien, Helsingfors
- Adolf Schaich Fries Arbejdsmiljøinstituttet, København

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

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

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Den nationelle ledamoten 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/m<sup>3</sup>. 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 docent Kai Savolainen, MKD, Folkhälsoinstitutet, Kuopio.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte 89-04-10 antagits som dess dokument.

# Innehåll

Bakgrund	1
1. Fysikalisk kemisk data	1
2. Användning och förekomst	4
2.1. Användning	4
2.2. Yrkesmässig exponering	4
2.3. Bestämning av tiuramer och dimetylditiokarbamater i luft	4
3. Tokikokinetik	4
3.1. Upptag	4
3.1.1. Upptag via inandning	5
3.1.2. Upptag genom hud	5
3.1.3. Upptag från mag-tarmkanalen	5
3.2. Distribution	6
3.3. Biotransformation	7
3.4. Eliminering	8
3.4.1. Eliminering via utandning	8
3.4.2. Eliminering via njurarna	9
3.4.3. Eliminering från mag-tarmkanalen	9
3.4.4. Biologiska halveringstider	9
3.5. Biologisk monitorering	10
4. Allmän toxicologi	11
4.1. Toxicologiska mekanismer	11
4.2. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen	11
4.3. Akut toxicitet	12
5. Organeffekter	12
5.1. Effekter på hud, slemhinnor och ögon	12
5.2. Effekter på lungor	12
5.3. Effekter på mag-tarmkanalen	13
5.4. Effekter på lever	13
5.5. Effekter på njurarna	14
5.6. Effekter på blod och blodbildande organ	14
5.7. Effekter på centrala nervsystemet	14
5.8. Effekter på perifera nervsystemet	15
5.9. Effekter på sköldkörtel och hypofysfunktioner	16
6. Immunotoxicitet och allergi	17
7. Genotoxiska Effekter	17
8. Carcinogenicitet	18

9. Reproduktion och Teratogenicitet	19
9.1. Reproduktionseffekter	19
9.2. Embryotoxiska och teratogena effekter	19
10. Förhållande mellan exponering, effekt och respons	20
11. Forskningsbehov	22
12. Diskussion och värdering	23
13. Sammanfattning	23
13.1. Sammanfattning på svenska	23
13.2. Summary in English	24
14. Referenser	24
Appendix I.	33
Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft	33

#### Förkortningar

DEA	Dietylamin
DDS	Dietylditiokarbamat
DMDC	Dimetylditiokarbamat
PTD	Dipentametyltiuramdisulfid
DSF	Disulfiram
EBDC	Etylenbisditiokarbamat
MeDDC	Metyldietylditiokarbamat
DSF	Tetraetyltiuramdisulfid
TMTU	Tetrametyltiourinämne
TMTD	Tetrametyltiuramdisulfid
TMTM	Tetrametyltiurammonosulfid
TTCA	2-Tiotiazolidin-4-karboxylsyra
TMTD	Thiram

## Bakgrund

Tiuramer och dimetylditiokarbamater (DMDC) är ämnen som används som bekämpningsmedel i jordbruk samt som acceleratorer och vulkaniseringsmedel i gummiindustri. De är strukturellt lika och har likartade toxikologiska effekter. I detta dokument kommer disulfiram (DSF), ferbam, thiram (TMTD) och ziram att diskuteras.

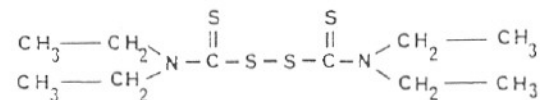
Användningen av tiuramer och DMDC har minskat på grund av de sensibiliserande egenskaperna. DMDC har även påståtts vara mutagen, teratogen och möjligen carcinogen (41, 166), vilket haft en negativ inverkan på användningen. Mindre skadliga ämnen med en jämförbar styrka som fungicider har introducerats på marknaden.

Trots att tiuramer och DMDC har flera toxikologiska nackdelar används de alltjämt. Någon genomgripande utvärdering av betydelsen i arbetsmiljön av ämnas toxikologiska egenskaper har inte förekommit på senaste tiden. Den nuvarande toxikologiska informationen gör dessutom en omvärdering av dessa ämnen nödvändig (se 30, 157).

### 1. Fysikalisk kemisk data

#### Disulfiram (DSF)

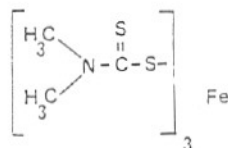
Kemiskt namn	tetraetyltiuramdisulfid
CAS nummer	97-77-8
Synonymer	disulfiram, antabus
Formel	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> S <sub>4</sub>
Strukturformel	



Molekylvikt	296,56
Smältpunkt	70 °C
Ångtryck	ej signifikant
Täthet	1,3
Allmän beskrivning	Gulaktigt, luktlöst kristallint pulver, praktiskt taget olösligt i vatten (0,2 g/l), lösligt i alkohol (38,2 g/l), i eter (71,4 g/l) och i aceton, bensen samt koldisulfid. Stabilt vid rumstemperatur

**Ferbam (Fe DMDC)**

Kemiskt namn järndimetylditiokarbamat  
CAS nummer 14484-64-1  
Synonym ferbam  
Formel  $C_9 H_{18} N_3 S_5 Fe$   
Strukturformel

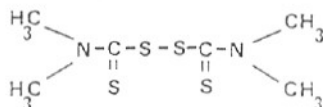


Molekylvikt  
Smältpunkt  
Ångtryck  
Allmän beskrivning

416,51  
sönderfaller över  $180^\circ C$   
ej signifikant  
Svart, luktlöst kristallint pulver, praktiskt taget olösligt i vatten (0,12 g/l), lösligt i aceton, kloroform, pyridin och acetonitril. Stabilt vid rumstemperatur, sönderfaller  $>180^\circ C$

**Thiram (TMTD)**

Kemiskt namn tetrametyltiuramdisulfid  
CAS nummer 137-26-8  
Synonymer thiram, bis(dimetyltiokarbamoyl)disulfid  
Formel  $C_6 H_{12} N_2 S_4$   
Strukturformel

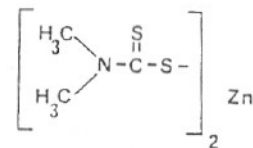


Molekylvikt  
Smältpunkt  
Ångtryck  
Täthet  
Allmän beskrivning

240,44  
 $155-156^\circ C$   
ej signifikant  
1,29  
Färglöst, luktlöst kristallint pulver, olösligt (30 mg/l) i vatten. Lösligheten i alkohol eller eter mindre än 2 g/l, i aceton 12 g/l och bensen 25 g/l, lösligare i kloroform. Stabil vid rumstemperatur men sönderfaller lätt i sur eller basisk miljö och efter längre tids exponering för luft, värme eller fuktighet. Det är icke korrosivt och icke explosivt.

**Ziram (Zn DMDC)**

Kemiskt namn zinkdimetylditiokarbamat  
CAS nummer 137-30-4  
Synonymer ziram zinkbis(dimetyltiokarbamoyl)disulfid  
Formel  $C_6 H_{12} N_2 S_4 Zn$   
Strukturformel



Molekylvikt  
Smältpunkt  
Ångtryck  
Täthet  
Allmän beskrivning

305,82  
 $148^\circ C$   
ej signifikant  
1,66 (mellan 4 och  $25^\circ C$ )  
Färglöst, luktlöst kristallint pulver, praktiskt taget olösligt (65 mg/l) i vatten. Lösligheten (vid  $25^\circ C$ ) är  $<2g/l$  i alkohol, koltetraklorid och eter,  $<5g/l$  i aceton, bensen och nafta. Lösligare i kloroform. Stabil under normala förhållanden men sönderfaller i sura medier.

## 2. Användning och förekomst

### 2.1. Användning

I Norden används det inte som desinfektionsmedel eller bekämpningsmedel. Inte heller ferbam används som bekämpningsmedel i Norden, men det förekommer i gummiindustrin. TMTD används som bekämpningsmedel i samtliga nordiska länder även om användningen är begränsad. Ziram används som bekämpningsmedel endast i Danmark och Sverige. DSF har tagits med i dokumentet huvudsakligen därför att det är en användbar modellsubstans och därför att dess toxiska effekter är mycket bättre studerade än andra tiuramers och DMDCs.

### 2.2. Yrkesmässig exponering

Det föreligger inte några relevanta data över human exponering för DSF, ferbam, thiram eller ziram.

### 2.3. Bestämning av tiuramer och dimetylditiokarbamater i luft

Tiuramer och DMDC i luft kan uppsamlas på PVC-filter eller cellulosaeasterfilter (114). Filtret placeras i en plastkassett. Impingern placeras i en arbetarnas andningszon och kopplas med en slang till en pump. Det finns inte någon "state-of-the-art" metod för bestämning av alla dessa ämnen. För högttrycksvätskekromatografisk (HPLC) separation av TMTD och dess två degradationsprodukter, i synnerhet TMTM och tetrametyltiourinämne TMTU, kan en blandning av 45% kloroform i cyklohexan och silicagelkolonn (Separon SIX) användas (6, 7). TMTD i luft kan även bestämmas mikrokolorimetriskt. Metoden omfattar en enkel extraktion, koncentring och en direkt insprutning av TMTD-provet i mikrokolorimetern. En begränsning är att någon kromatografisk separation inte ingår och att samtliga svavelinnehållande ämnen i provet ger utslag (8).

Palassis (115) har beskrivit en metod för mätning av luftburet TMTU. Ämnet provtas med pump och impinger innehållande 15 ml vatten. till impingerinnehållet sätts pentacyanoaminfertratregens så att ett färgat komplex bildas. Lösningens absorptions mäts spektrofotometriskt vid 590 nm och mängden TMTU i provet beräknas från en kalibreringskurva. Detektionsgränsen för denna metod är 3 µg/prov. Palassis (115) bedömde att metoden skulle kunna användas som en generell analysmetod för andra tiourinämnesderivat. De flesta tillgängliga analysmetoder för tiuramer och DMDC har utvecklats för bestämning av resthalter i gröda (54) och i biologiska vätskor (40). Troligen kan dessa metoder tillämpas för analys av tiuramer, DMDC och deras degradationsprodukter i luft.

## 3. Toxikokinetik

### 3.1. Upptag

Bristen på exponeringsdata för försöksdjur och människa gör att det är problematiskt att bedöma upptag av tiuramer och DMDC via inandning och hud.

Upptag via lungorna torde vara mest betydelsefullt i arbetsmiljö-sammanhang. Hudupptag har troligen mindre betydelse men är möjlig vid direktkontakt med vätskor innehållande tiuramer och DMDC. Experimentella upptagsdata föreligger huvudsakligen vid oral eller intraperitoneal (ip) administrering.

#### 3.1.1. Upptag via inandning

Det föreligger inte några data från försöksdjur eller människa vad avser upptag av DSF, ferbam, TMTD eller ziram via inandning.

#### 3.1.2. Upptag genom hud

Det föreligger inte några data från försöksdjur eller människa vad avser upptag av DSF, ferbam, TMTD eller ziram via inandning.

#### 3.1.3. Upptag från mag-tarmkanalen

**Disulfiram.** DSF tas lätt men ofullständigt upp från mag-tarmkanalen hos människa. Hald och Jacobsen (55) återfann 20% av oralt administrerad DSF i feces. Metyldietylditiokarbamater (MeDDC), en intermediär vid DSF-metabolism, återfanns i blod en timma efter oral administration av DSF till frivilliga alkoholister (15, 16).

DSF och dietylditiokarbamat påvisades i blod, lever, njure och muskel hos råttor två timmar efter en oral dos. Absorptionen var 70-90% (25). En oral dos (2-50 mg/kg) av <sup>14</sup>C-DSF till råttor utsöndrades i urin (87%) och feces (7%), och mer än 80% av totaldosen utsöndrades inom 48 timmar. Efter 144 timmar utsöndrades 95% av intagen radioaktivitet i urin och feces och mindre än 1% återfanns i blod, organ eller kropp (107). Av en oral dos av <sup>14</sup>C- och <sup>35</sup>S-märkt DSF utsöndrade inom 144 timmar 75% av radioaktiviteten i urin, 13% i feces och 6% i utandningsluft (108). Absorptionen av DSF tycks vara fullständigare hos råttor än hos människa.

**Ferbam.** Det föreligger inte några data över upptag från mag-tarmkanalen hos människa. Under en 24-timmarsperiod absorberades ca 40-70% av en oral dos på 500 mg/kg <sup>35</sup>S-ferbam från mag-tarmkanalen hos råttor. Av radioaktiviteten återfanns 22,7% i urin, 18,1% i utandningsluft och 1,0% i galla. Endast små mängder återfanns i vävnader. När råttor erhöll <sup>14</sup>C-ferbam återfanns 42,9% av radioaktiviteten i urin och 1,4 % i galla (62). Absorptionen av radioaktivt ferbam verkar hos råttor vara något oförutsägbart och uppmätta mängder beror på kvaliteten och inmärkningsplatsen i molekylerna.

En oral dos av 0,45-0,74 mg/kg <sup>35</sup>S-märkt eller <sup>3</sup>H-märkt ferbam gavs till får. Efter 76 timmar hade 82% av <sup>3</sup>H och 23% av <sup>35</sup>S utsöndrats i feces och urin. Signifikanta mängder radioaktivt ferbam fanns i urin eller galla redan 4 timmar efter en oral administration till råttor och får. Ferbam tycks absorberas lätt men ofullständigt (62, 65).

**Thiram.** Det föreligger inte några data över upptag av TMTD från mag-tarmkanalen hos människa. Zermaitis och Greene (170) fann att aktiviteterna av mikrosomalt anilinhydroxylas och karboxyesteras (i lever) minskade 24 timmar efter administration av en oral dos på 1 g/kg TMTD till råttor. Detta antyder att det förekommer ett upptag av TMTD från mag-tarmkanalen. Detta styrks av att en oral administration av 3,8 mg/kg TMTD till råttor signifikant inhiberade utsöndringen av etanol från blod redan 90 min efter TMTD-administrationen (133).

**Ziram.** Det föreligger inte några data över upptag av ziram från mag-tarmkanalen hos människa. När ziram, 4,9 mg/kg, gavs oralt till råttor 90 minuter före intag av etanol, ökade etanolhalten redan en timma efter etanolintaget. Denna ökning blev statistiskt signifikant efter 4 timmar (133). Ziram tycks absorberas lätt men ofullständigt.

**Sammanfattningsvis** kan sägas att tillgängliga data antyder att här diskuterade tiuramer och DMDC absorberas lätt men inte nödvändigtvis fullständigt från mag-tarmkanalen.

### 3.2. Distribution

**Disulfiram.** Det föreligger inte några data avseende distribution av DSF hos människa (se ref 33). På grund av sin stora fettlöslighet ackumuleras DSF huvudsakligen vävnadernas lipider (33). Mindre än 1% av en oral dos av <sup>14</sup>C-märkt DSF återfanns efter 144 timmar i blod, lever och njurar och resten av kroppen. Återstoden utsöndrades i urin och feces (107, 108). Hjärna innehöll den lägsta koncentrationen av DSF och dess metaboliter. DSF och dess metaboliter har också återfunnits i sköldkörtel, binjure, bukspottskörtel, magsäck, tunn- och tjocktarm, muskler, testiklar, lunga, mjälte och hjärta (37-39, 145-147).

**Ferbam.** Det föreligger inte några data avseende distribution av ferbam hos människa. Efter en peroral dos på 500 mg/kg av <sup>14</sup>C och <sup>35</sup>S-märkt ferbam till råttor återfanns efter 24 timmar 42,9 % av dosen i urin, 20 % i feces, 9,8 % i mag-tarmkanalen, 2 % i muskler, 1,4 % i galla, 0,9 % i blod 0,7 % i lever, 0,6 % i utandningsluft, 0,2 % i njurar och <0,13 % i hjärna. Hos havande råttor återfanns 1,6 % i placenta, 1,2 % i foster och 0,9% i fostervatten. Under di-perioden återfanns 1,8 % i bröstkörtel, 9,2 % i ungaras urin och 1,1 % i ungaras mage (62). Hos får återfanns 76 timmar efter administration av <sup>3</sup>H- och <sup>35</sup>S-märkt ferbam spår mängder i binjure, hjärna, fettvävnad, hjärta njure, lever, muskler, mjälte och sköldkörtel (65). Dessa data antyder att ferbam inte i högre grad ackumuleras i vävnaderna.

**Thiram.** Det föreligger inte några data avseende distributionen av TMTD hos människa. Indirekta bevis talar för att TMTD hos råttor distribueras till levern, där det har en starkt inhiberande effekt på aktiviteten av enzym som medverkar vid biotransformationen av xenobiotika (20, 133, 170). Eftersom biotransformationen av TMTD liknar biotransformationen av DFS (20) är det rimligt att anta att distributionsmönstret är detsamma.

**Ziram.** Det föreligger inte några data avseende distribution av ziram hos människa. Ismirova och Marinov (69) fann att 24 timmar efter oral administration av <sup>35</sup>S-märkt ziram till råttor var radioaktiviteten huvudsakligen distribuerad till sköldkörtel, blod, njurar, mjälte, ovarier och lever. Kraftiga levereffekter 4 timmar efter administration antyder att ziram distribueras till lever (133).

**Sammanfattningsvis** kan sägas att ingen av de här diskuterade tiuramer och DMDC tycks ackumuleras i vävnaderna. Utsöndringen tycks vara snabb vilket antyds av den generellt sett låga vävnadskoncentrationen.

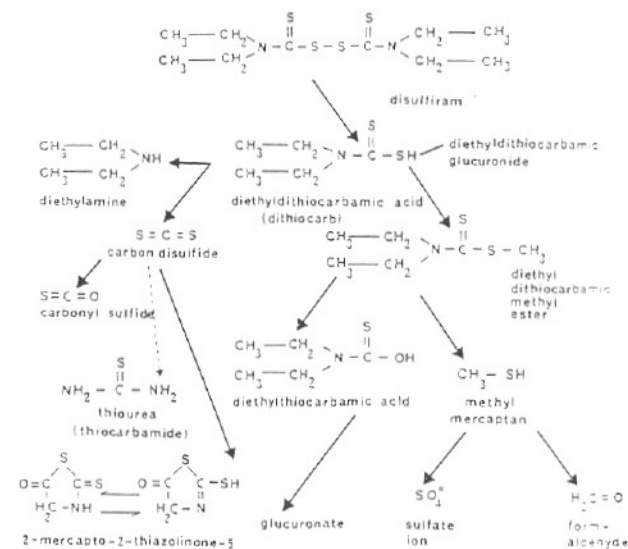
### 3.3. Biotransformation

**Disulfiram.** Det första steget vid biotransformation av DSF är en reduktion av disulfidbindningen till motsvarande tiolmetabolit, DDC (33). Detta kan leda till bindning av disulfider till sulfhydrylgrupper i protein. Erythrocyters glutationreduktasystem reducerar effektivt DSF (75, 146, 147), och ca 50 g DSF kan troligen reduceras av humana erythrocyter inom 24 timmar (145), vilket orsakar ett snabbt försvinnande av DSF från blodet (15,16). DDS kan biotransformeras vidare via fyra olika vägar, d v s glukuronidisering, icke-enzymatisk nedbrytning, metylering och oxidation. Dessutom har 2-tioiazolidin-4-karboxylsyra (TTCA) identifierats i urin hos ett par personer som erhållit en oral dos på 250 mg DSF. Mängden TTCA utgjorde 0,2-0,4 % av dosen (26).

Glukuronidisering är den huvudsakliga avgiftningsvägen för DSF (72). Ca 50 % av radioaktivt märkt DSF utsöndras som glukuronidkonjugat i urin (146, 147).

Nedbrytningen av DSF är pH-beroende (4). I surt medium nedbryts DSF snabbt till dietylamin (DEA) och koldisulfid (CS<sub>2</sub>) (148). DEA kan hos människa utsöndras oförändrat (107, 163), men den kan även nedbrytas till ammoniak och acetaldehyd. I närvaro av cytokrom P-450 desulfureras CS<sub>2</sub> oxidativt till karbonylsulfid (COS) och elementärt svavel (98). COS oxideras vidare till koldioxid (CO<sub>2</sub>) och elementärt svavel (124, 125) (se Fig 1).

Metylering är en mindre biotransformationsväg för DSF hos gnagare. Efter ip administrering av <sup>35</sup>S-märkt DSF till råttor detekterades i urin endast 0,05 % av



Figur 1. Biotransformationsvägar för disulfiram, enligt Gessner och Jakubowski (46), Dalui et al (21) och Pergal et al (118, 119).

dosen som DDSC:s metylester (MeDDC) (15, 16). I ett annat försök visades emellertid att S-metylering svarade för ca 27 % av en dos DDC som givits intravenöst till hund (46).

Intressant att notera är att små mängder MeDDC också har identifierats i urin från alkoholisterna ett par timmar efter det att de frivilligt erhållit upprepade 250 mg-doser DSF (15, 16). Metylerade produkter kan påverkas av esteraser och bilda metylmercaptan, vilken kan oxideras vidare till sulfat och formaldehyd (15, 16). Små mängder DDC kan återoxideras till DSF (146, 147). Denna reaktion har knappast någon praktisk betydelse.

**Ferbam.** Det föreligger inte några data över biotransformationen av ferbam hos människa. Hodgson et al (42) fann att, efter 40-70 %-ig absorption av en oral dos av <sup>35</sup>S- eller <sup>14</sup>C-märkt ferbam till råttor, en stor del av <sup>35</sup>S-ferbam utsöndrades; 22,7 % av dosen i urin, 18,1 % i utandningsluft och 1,0 % i galla. Hos råttor som erhållit <sup>14</sup>C-märkt ferbam utsöndrades inom 24 timmar 42,9 % i urin, 1,4 % i galla och 0,6 % i utandningsluft. Den enda metaboliten i utandningsluft var CS<sub>2</sub>. Huvudsakliga metaboliter i urin var oorganiskt sulfat, ett DMA-salt och ett DMDC-glukuronkonjugat. Oförändrad ferbam återfanns ej i urin. En liten men signifikant mängd passerade placenta till foster, när gravida råttor givits <sup>14</sup>C-märkt ferbam. Liknande resultat har även erhållits med får (65).

**Thiram.** Det föreligger inte några data över TMTD:s biotransformation hos människa. Efter en ip dos av TMTD till råttor utsöndrades CS<sub>2</sub> i en dosberoende mängd i utandningsluft. Endast 0,5 % av TMTD-dosen utsöndrades dock som CS<sub>2</sub> (20). Såväl *in vivo* som *in vitro* studier har visat att TMTD hos råttor metaboliseras till DMDC och CS<sub>2</sub> (170).

**Ziram.** Det föreligger inte några data över ziram's biotransformation hos människa. I en studie där ziram gavs peroralt till råttor och mus (500 mg/kg) var biotransformationsprodukterna TMTD, TMTU, DMA-salt, CS<sub>2</sub> och DMA (159).

### 3.4. Eliminering

#### 3.4.1. Eliminering via utandning

**Disulfiram.** Faiman et al (40) rapporterade att 22,4 resp 31,3 % av en respektive flera orala doser på 250 mg DSF utsöndrades som CS<sub>2</sub> i utandningsluft. Halveringstiden för eliminering av CS<sub>2</sub> i utandningsluft var 8,9 timmar. När <sup>35</sup>S-märkt DSF, 50 mg/kg, gavs med gavage till råttor utsöndrades 6 % av dosen i utandningsluften, troligen som CS<sub>2</sub> (108). När <sup>35</sup>S-märkt MeDDC gavs ip till hanrättor detekterades dock inte någon radioaktivitet i utandningsluften (38). I en annan studie med råttor utsöndrades ca 12% av en oralt administrerad dos, 7 mg/kg, av <sup>35</sup>S-märkt DSF som CS<sub>2</sub> i utandningsluften (37).

**Ferbam.** Det föreligger inte några data om eliminering av ferbam via lunga hos människa. Hos råttor som erhållit <sup>35</sup>S-märkt ferbam återfanns 18,1 % av radioaktiviteten i utandningsluft (62).

**Thiram.** Det föreligger inte några data om eliminering av TMTD via lunga hos människa. Dalvi och Deoras (20) har dock rapporterat att ca 0,5 % av en oralt administrerad dos TMTD, 200 mg/kg, utsöndrades som CS<sub>2</sub> i utandningsluft.

**Ziram.** Det föreligger inte några data om eliminering av ziram via lunga.

#### 3.4.2. Eliminering via njurarna

**Disulfiram.** Faiman et al (40) rapporterade att 1,7 resp 8,3 % av en respektive flera orala doser på 250 mg DSF utsöndrades som glukuronidkonjugat i urin, medan 1,6 respektive 5,7 % av dosen utsöndrades som DEA.

När hundar gavs DDC S-metylerades 27 % av dosen. MeDDC eliminerades från plasma med en halveringstid på 49,2 min (17). Hos råttor utsöndrades 66,8 % av en oral dos <sup>35</sup>S-märkt DSF inom 48 timmar i urin, huvudsakligen som glukuronid och oorganiskt sulfat (37). Även hos möss och hundar eliminerades <sup>35</sup>S-DSF snabbt i urin, huvudsakligen glukuronid och oorganiskt sulfat, men även DSF och MeDDC återfanns i urin efter ip administration av <sup>35</sup>S-DSF till dessa djurarter (39). När <sup>35</sup>S-märkt MeDDC gavs till hanrättor återfanns det mesta av radioaktiviteten i urin inom 12 timmar. När <sup>14</sup>C-märkt DSF gavs till hanrättor genom gavage återfanns 87% av radioaktiviteten i urin. De huvudsakliga metaboliterna var DEA och DDC-glukuronid (107). Liknande resultat erhöles i en annan studie (108).

**Ferbam.** Det föreligger inte några data över utsöndring av ferbam i urin hos människa. Hos råttor som erhållit <sup>35</sup>S-märkt ferbam utsöndrades 22,7% av radioaktiviteten i urin (62). Hos får utsöndrades 82 % <sup>3</sup>H och 23 % <sup>35</sup>S i urin och feces efter 76 timmar (65).

**Thiram och Ziram.** Det föreligger inte några data över utsöndring av TMTD eller ziram.

#### 3.4.3. Eliminering från mag-tarmkanalen

**Disulfiram.** Det föreligger inte några data avseende eliminering av DSF från mag-tarmkanalen hos människa. Av oralt administrerad <sup>35</sup>S-DSF utsöndrades hos råttor 6,5 % i feces som DSF inom 48 timmar (37). DSF's huvudsakliga biotransformationsprodukt, DDC-glukuronid, återfanns till 53,2 % i mag-tarmkanalen. Enligt Faiman et al (37) understryker detta betydelsen av det enterohepatiska kretsloppet vid utsöndring av DSF. I en annan studie på råttor utsöndrades 13 % av radioaktiviteten i feces inom 144 timmar efter administration av <sup>35</sup>S-DSF (108). Liknande resultat har rapporterats av Neiderhiser och Fuller (107). När <sup>35</sup>S-märkt MeDDC gavs ip till råttor utsöndrades 15 % av radioaktiviteten i feces (38). Data antyder att en signifikant del av absorberad DSF utsöndras som DDC-glukuronid vilket understryker betydelsen av det enterohepatiska kretsloppet.

**Ferbam.** Det föreligger inte några data avseende eliminering av ferbam från mag-tarmkanalen hos människa. Hos råttor som erhållit <sup>35</sup>S-märkt ferbam återfanns 1,0 % av radioaktiviteten i galla. Hos råttor som erhållit <sup>14</sup>C-märkt ferbam utgjorde den del som utsöndrades via galla endast 1,4 % av totaldosen (62).

**Thiram och Ziram.** Det föreligger inte några data avseende eliminering av TMTD eller ziram från mag-tarmkanalen.

#### 3.4.4. Biologiska halveringstider

**Disulfiram.** Eliminationskinetiken för DSF bestämdes hos 15 alkoholisterna som intagit 250 mg DSF som en engångsdos och efter 12 dagars upprepad dosering. Halveringstiden i plasma beräknades för DSF till 7,3 timmar, för DDC till 15,5 timmar, för MeDDC till 22 timmar, för DEA till 113,9 timmar sam för CS<sub>2</sub> till 8,9 timmar. Halveringstiden för eliminering av CS<sub>2</sub> i utandningsluft var 13,3 timmar. Tiden för att uppnå maximal plasmakoncentration av DSF, DDC, MeDDC, DEA



och CS<sub>2</sub> var 8–10 timmar, medan CS<sub>2</sub> i plasma nådde en topp 5–6 timmar efter administrering av DSF (40).

Inga motsvarande data föreligger för Ferbam, Thiram eller Ziram.

### 3.5. Biologisk monitorering

**Disulfiram.** Det finns inte några allmänt accepterade biologiska exponeringsindikatorer för DSF. Flera indikatorer kan emellertid principiellt användas för biologisk monitorering av DSF-exponering. Eftersom DSF lätt reagerar med kopparjon kan kolorimetriska metoder användas för bestämning av DSF i kroppsvätskor (39). I blod och urin kan DSF bestämmas med gaskromatografi (GC) eller HPLC (40, 96, 135). Dessutom kan flera metaboliter som DDC, MeDDC, DEA och CS<sub>2</sub> mätas i plasma, urin eller utandningsluft med GC- eller HPLC-metoder (40, 88, 94, 96, 135). Glukoronidkonjugat med DDC har identifierats med användning av GC/masspektrometer i kombination (32).

De mest lovande metoderna för biologisk monitorering, GC eller HPLC, behöver emellertid utvecklas ytterligare. Bestämning av eliminationshalveringstider (7–22 timmar hos människa) för metaboliter av DSF och andra tiuramer och DMDC kan också användas biologisk monitorering.

Både DSF och DDC inhiberar aldehyddehydrogenas i erythrocyter (58, 67). Bestämning av inhibitionen kan möjligen användas för biologisk monitorering av exponering för DSF, andra tiuramer och DMDC.

**Ferbam.** Det finns inte några lätt tillgängliga metoder för monitorering av ferbam hos personer exponerade i arbetsmiljö. Ferbam metaboliseras emellertid till TMTD i kroppen och bestämning av metaboliter kan användas för monitorering av ferbam-exponering (se nedan). Ferbam kan lätt detekteras i jordbruksprodukter med metoder baserade på HPLC-teknik (6, 7).

**Thiram.** Det finns inte några lättillgängliga metoder för monitorering av TMTD i biologiska vätskor. TMTD och dess metaboliter DMDC och CS<sub>2</sub> kan emellertid lätt detekteras i föda med kalorimetriska metoder (117, 160). De kan också bestämmas med GC- och HPLC-metoder (7, 53, 54). Dessa metoder kan möjligen användas för biologisk monitorering av individer exponerade för TMTD.

**Ziram.** Det finns inte några lättillgängliga metoder för monitorering av ziram i biologiska vätskor. Ziram metaboliseras emellertid till TMTD i kroppen (41) och således kan metoder som används för biologisk monitorering av TMTD även appliceras för monitorering av ziram-exponering. Beträffande monitorering av tiuramer och DMDC, se även Slade (144).

Det finns inte tillräckligt med kunskap för att biologiskt monitorera dessa ämnen, baserat på deras farmakokinetik. Därför bör inte bara analystekniker utan även ämnens farmakokinetik studeras i syfte att utveckla lämpliga strategier för biologisk monitorering.

## 4. Allmän toxikologi

### 4.1. Toxikologiska mekanismer

Den toxikologiska mekanismen tiuramers och DMDCs olika toxikologiska effekter är inte så väl kända.

Reduktionen av DSFs och andra tiuramers disulfidbindning med hjälp av SH-innehållande glutathion leder till bildning av en blandning av disulfider vilka i sin tur kan inhibera flera enzym (33). DSF och andra tiuramer och deras metaboliter som DDC är potenta chelatorer för koppar och andra metaller. Chelat-bindningen kan leda till inaktivering av enzymer. Sådana enzymer är zink-innehållande aldehyddehydrogenas, glycerinaldehydfosfatdehydrogenas, koppar-beroende enzymer, aldehydoxid och dopamin- $\beta$ -hydroklas (se ref 33). Tiuramers kapacitet att inhibera olika enzymer kan förklara deras förmåga att inhibera sin egen metabolism liksom metabolismen av flera andra föreningar, som etanol (se ref 33).

Inhibering av dopamin- $\beta$ -hydroxylas har angivits vara orsaken till tiuramers och DMDC:s olika effekter på det centrala nervsystemet (CNS), t.ex en markant ökning av serum-TSH-nivåerna (11, 82). Enzymet katalyserar reaktionen av dopamin till noradrenalin och har således en stor betydelse för metabolismen av viktiga neurotransmittorer i hjärnan (11, 33).

DSF och andra tiuramer påverkar även andra organsystem som lever, hjärna och det perifera nervsystemet. DSF och DMDC metaboliseras till CS<sub>2</sub>, COS och slutligen även till svavelväte (H<sub>2</sub>S), som är en potent inhiberare av oxidativ fosforylering (12, 13). En minskad proteinfosforylering till följd av minskad oxidativ metabolism är sålunda en möjlig orsak till tiuramers påverkan på hjärna (137) och andra vävnader (13).

Dessa observationer förklarar dock inte mekanismen av den polyneuropati som DSF och andra tiuramer orsakar. Distal axonopati orsakad av t ex DSF och CS<sub>2</sub> har ansetts vara orsakad av att tiurammolekyler binds till neurofilament i perifera nerver eller hjärna (136, 140). Neuronsvällning och myelinförändringar har setts i ischiasnerv hos råttor som exponerats för DSF, ferbam, TMTD och ziram (86, 139). När ferbam, TMTD och ziram satts till C 1300 neuroblastomaceller från mus orsakade de en signifikant perinukleär ackumulering av cytoskelettala strukturer i cellerna. Dessa resultat antyder att mekanismen för perifer neuropati ytterst kan vara orsakad av en interaktion mellan tiuramer och DMDC-metaboliter och cytoskelettala strukturer i nervecellen (86).

### 4.2. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen

Enstaka doser av DSF och DDC inhiberar bens(a)pyrenmonooxygenas-aktiviteten i rätt-tarm (51), men 5-30 upprepade dagliga doser ökar aktiviteten av både bens(a)pyrenhydroxylas och cytokrom P-450-oxidase (51, 52). TMTD, DMDC, DSF, DDC och ziram inhiberar flera mikrosomala enzymaktiviteter (43). Det är därför inte överraskande att tiuramer och deras metaboliter också har signifikanta effekter på flera andra ämnens biotransformation. DSF (33), TMTD, tetrametyl-tiurammonosulfid (TMTM) och ziram inhiberar biotransformationen av etanol (133).

Flera tiuramer och DMDC ökar markant upptaget av kadmium (9, 23, 44, 45), bly (110), nickel (70) och kvicksilver (23). De påverkar även distributionen och elimineringen av tungmetaller (1, 23, 24, 44, 45, 70, 142).

### 4.3. Akut toxicitet

Tiuramers och DMDC:s akuttotoxicitet har studerats systematiskt. I tabell I presenteras perorala LD<sub>50</sub>-värden hos gnagare för DSF, ferbam, TMTD och ziram. Hänvisning till motsvarande referenser ges också.

Tabell I. Perorala LD<sub>50</sub>-värden för DSF, ferbam, thiram och ziram för råtta, mus och kanin

Ämne	Djurart	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Ref
Disulfiram	Råtta	8600	101
Ferbam	Råtta	2700–3500	60, 85, 165
	Mus	3100–3700	85
Thiram	Råtta	375–865	42, 167
	Mus	2300–4500	41, 42, 85
	Kanin	210	42
Ziram	Råtta	500	165

## 5. Organeffekter

### 5.1. Effekter på hud, slemhinnor och ögon

Disulfiram, Ferbam, Thiram och Ziram. Förutom för allergiska effekter (se sektion 6) föreligger det inte några data över effekter på hud och slemhinnor.

### 5.2. Effekter på lungor

Det föreligger inte några data avseende lungtoxicitet av Disulfiram, Ferbam eller Thiram.

Ziram. Arbetare som exponerats för ziram, 1,6 – 2,2 mg/m<sup>3</sup>, hade en ökad förekomst av ospecifika symptom i de övre luftvägarna, som rhinit, laryngit och faryngit, bronkit och lungemfysem (34–36, 95).

Marsvin avled efter 1–6 upprepade 4-timmars exponering för ziram när halten översteg 20 mg/m<sup>3</sup>. En enstaka 4-timmars exponering vid koncentrationer över 250 mg/m<sup>3</sup> resulterade i lungblödning och död. LC<sub>50</sub>-värdet för en 4-timmars exponering för ziram var 25 mg/m<sup>3</sup> för mus och 50 mg/m<sup>3</sup> för råtta (99). Vid 4-timmars daglig exponering för ziram under 30 dagar var LC<sub>50</sub>-värdet för kanin 14,7 mg/m<sup>3</sup> (35). Långtidsexponering via inhalation var hos kanin associerad med inflammation i andningsvägarna, interstitiell pneumoni och degenerering av ciliepitelet i trakea (35).

### 5.3. Effekter på mag-tarmkanalen

Disulfiram. Det föreligger inte några data avseende effekter av DSF på mag-tarmkanalen hos människa.

Upprepade dagliga doser, 220–245 mg/kg, under 21 dagar orsakade hos råtta inflammation i tarmslemhinnan. Ett fördröjt svar på 5-hydroxytryptamin i isolerad tarm (ileum) antydde att tarmväggens nervplexus förstörts. Detta understryks av att DSF även minskat den histokemiska cholinesterasaktiviteten i tarmväggen hos exponerade råttor (138, 139).

Det föreligger inte några data avseende ferbam, thiram eller ziram och dess effekter på mag-tarmkanalen.

### 5.4. Effekter på lever

Disulfiram. DSF har hos patienter visats ge leverskador (31, 74, 126). Goyer och Major (50) fann inte något dosberoende men några av deras patienter uppvisade en icke dosberoende hepatotoxicitet. De och andra (106) har hävdatt att hepatotoxiciteten är en överkänslighets- eller immunologisk reaktion. DSF har inducerat hyperkolesterolemi hos råttor, åtminstone delvis beroende på en markant ökning av leverns hydroxy-β-metylglutaryl-coenzymA-reduktasaktivitet (HMG-CoA-reduktas), vilket är ett hastighetsbegränsande steg i kolesterol biosyntes (131). DDC har en liknande effekt i kanin (19).

Ferbam. Det föreligger inte några data över ferbams levertoxicitet hos människa. I flera långtidsstudier har ferbam inte orsakat leverskada eller förändring av leverfunktionen (61, 85).

Thiram. Det föreligger inte några data över TMTD-orsakade levereffekter hos människa. TMTD och dess metabolit DMDC försämrar leverns biotransformationsförmåga genom att inhibera aktiviteten av anilinhydroxylas och karboxylesteras (170). TMTD orsakar även en betydande minskning av leverns cytokrom P-450 aktivitet och bensfetamin N-demetylasaktivitet, troligen orsakat av CS<sub>2</sub>-bildning, vilket delvis kan bära ansvaret för TMTD-orsakad hepatotoxicitet (20). En enstaka dos TMTD på 120 mg/kg ökade markant aktiviteterna av glutamat-oxaloacetat transaminas (SGOT) och glutamat-puryvat transaminas (SGPT) i serum hos råtta, tydande på en leverskada (22). Pieckocka (120) har redovisat liknande resultat, även det i råtta. Ytterligare bevis för en TMTD-inducerad leverskada är fynden att det är signifikant minskning av aktiviteten av flera avgiftningssystem i rått-lever (22). Lowy et al (91) fann att en daglig dos TMTD på 20 mg/kg orsakade leverförstoring och leverproteinmärkning hos råtta under 29 dagars exponering. TMTD har även orsakat leverförstoring hos honråttor som erhållit en daglig dos på 67 mg/kg under 80 veckor (85). Hodge et al (61) fann däremot inte någon TMTD-orsakad leverskada i en två-års studie. Eftersom ferbam och ziram biotransformeras till TMTD kan dessa observationer även gälla dem.

Ziram. Det föreligger inte några data över zirams levertoxicitet hos människa. Hodge et al (61) observerade inte någon ziram-orsakad leverskada hos råtta i en två-års studie.

### 5.5. Effekter på njurarna

**Disulfiram.** Det föreligger inte några data över DSF:s effekter på njurar hos människa. Inte heller på försöksdjur har DSF visats ha någon skadlig effekt (33).

**Ferbam.** Det föreligger inte några data över ferbams effekter på njurar hos människa. Hodge et al (61) observerade inte någon njurskada hos råttor som i två år fick ferbam i födan, upp till 2500 mg ferbam/kg föda (125 mg/kg/dag).

**Thiram.** Det föreligger inte några data över TMTD:s effekter på njurar hos människa. TMTD har inte orsakat någon njurskada hos råttor exponerade 29 dagar-2 år (61, 85, 91). Korablev och Evets (80) rapporterade att TMTD och TMTD-derivat hade en kraftig antidiuretisk verkan hos råttor och hund, beroende på inhibering av utsöndring av natrium, kalium och vatten i urin.

**Ziram.** Det föreligger inte några data över zirams effekter på njurar hos människa. Ziram orsakade inte någon njurskada på råttor i en två-års studie vid en dos på 125 mg ziram/kg/dag (61).

### 5.6. Effekter på blod och blodbildande organ

**Disulfiram.** DSF inhiberar effektivt erythrocyters aldehyddehydrogenasaktivitet (58, 67, 154). Det föreligger inte några rapporter om effekter av DSF på blod eller blodbildande organ.

**Ferbam.** Det föreligger inte några data över effekter av ferbam på blod eller blodbildande organ hos människa. Några skadliga effekter av ferbam på blod eller blodbildande organ hos försöksdjur har inte visats (85).

**Thiram.** Det föreligger inte några data över effekter av TMTD på blod eller blodbildande organ hos människa. Några skadliga effekter av TMTD på blod eller blodbildande organ hos försöksdjur har inte visats (61, 85).

**Ziram.** Det föreligger inte några väldokumenterade data över effekter av ziram på blod eller blodbildande organ hos människa. Några skadliga effekter har inte visats på försöksdjur (61).

### 5.7. Effekter på centrala nervsystemet

**Disulfiram.** Omfattande exponering för DSF, som i klinisk medicin, kan framkalla psykopatologiska reaktioner som psykos (33, 87). Sådan exponering äger troligen inte rum i arbetsmiljö. Rainey (124) har jämfört effekter av DSF och CS<sub>2</sub> på det centrala nervsystemet (CNS) och har antytt att effekterna av DSF på CNS är medierade av CS<sub>2</sub>. Kraftig exponering för DSF har kopplats till neurotoxiska störningar (124, 125).

På gnagare har DSF och DDC depressiva effekter karakteriserade av ataxi, hypotoni, minskad rörelseförmåga, störning av aktiv och passiv "avoidance" samt beteendestörning (10, 48, 102, 149). Både DSF och DDC minskade orienteringsförmågan och undertryckte det subkortikala EEG hos råttor (153). Ueno et al (155) fann patologiska förändringar i hypotalamusneuron efter korttidsexponering för DSF, och skadade kortikala neuron efter en 6 veckors daglig dos ip på 100 mg/kg. Degenerativa förändringar i lillhjärna, förlängda märgen och ryggmärgen noterades hos kanin efter sex veckors behandling, oralt eller ip, i doser på 330 mg DDC/kg/dag i 6-24 veckor (29, 129).

Puglia och Loeb (123) observerade att DDC inhiberade aktiviteten av superoxid-dismutas i hjärna. Data antyder att DSF och dess metaboliter kan förstöra hjärn-funktioner och orsaka hjärnskada genom att påverka hjärnans oxidativa metabolism och genom att öka produktionen av aktivt syre. Dessutom inhiberar de dopamin- $\beta$ -hydrolas med en förändring i hjärnans monoamin-metabolism som följd (se ref 33). Men DSF påverkade inte nämnvärt dopamin-(D<sub>2</sub>)-receptorbindningen i råttor vid doser som uppenbarligen var toxiska (79).

På cellulär nivå orsakar DSF skador på cytoskelettet hos odlade murine C 1300 neuroblastomaceller (86). Alla allvarliga effekter in vitro på nervceller (neuroblastoma) orsakade av DSF eller dess metaboliter har emellertid observerats vid höga exponeringskoncentrationer (1-10  $\mu$ g/ml).

DSF orsakar även en 3-6-faldig ökning av blyackumulering i CNS, troligen beroende på bildning av fettlösligt komplex med metallen. Denna effekt ökar i hög grad blyorsakad nervpåverkan och kan innebära en potentiell risk för interaktion mellan bly och DSF, andra tiuramer och DMDC (110-113).

**Ferbam.** Det föreligger inte några data över ferbams CNS-effekter hos människa. Hos råttor har 96 mg ferbam/kg orsakat hyperaktivitet och ataxi, följt av minskad muskeltonus, minskad motorisk aktivitet och spasmer (62, 84, 85). Hodge et al (61) fann att ferbam orsakade cystiska hjärnskador under en två-års studie där dosen var 125 mg ferbam/kg/dag. Även dessa råttor fick spasmer. I samma studie fick unga beaglehundar spasmer efter en daglig dos under ett år på 25 mg ferbam/kg. Fyra dagliga doser på 60 mg/kg påverkade inte hjärnans D<sub>2</sub>-receptorbindning (79) men ferbam orsakade perinukleär ackumulering av mikrotuber och intermediära filament i odlade murine C 1300 neuroblastomaceller (86).

**Thiram.** Det föreligger inte några data över TMTD:s CNS-effekter hos människa. En daglig dos på 67 mg/kg förändrade hos råttor beteendet, orsakade ataxi och förlamning av bakbenen. Dessutom skedde en degeneration av ryggmärgen (84). En enskild dos på 240 mg TMTD/kg minskade orienteringsförmågan och undertryckte det subkortikala EEG (153) men fyra dagliga ip doser på 20 mg/kg ändrade inte hjärnans D<sub>2</sub> receptorbindning hos råttor (79). TMTD orsakade perinukleär ackumulering av mikrotuber och intermediära filament i odlade murine C 1300 neuroblastomaceller (86).

**Ziram.** Det föreligger inte några data över zirams CNS-effekter hos människa. I en två-årsstudie på råttor orsakade ziram beteendeförändringar vid en dos av 125 mg/kg/dag (61). I samma studie gav en dos på 25 mg/kg/dag spasmer hos unga beaglehundar. Ziram har orsakat perinukleär ackumulering av mikrotuber och intermediära filament i odlade murine C 1300 neuroblastomaceller (86).

Eftersom många av de data som erhållits från studier med DSF troligen även är relevanta för andra tiuramer och DMDC, kan samtliga tänkas ha effekt på hjärnans oxidativa metabolism och monoaminmetabolism. Baserat på *in vitro* resultat kan de även orsaka cytoskelettala förändringar i nervceller. Dessa kan tänkas vara den basala mekanismen bakom de kända neurotoxiska effekter som tiuramer och DMDC orsakar.

### 5.8. Effekter på perifera nervsystemet

**Disulfiram.** Det finns flera fall där DSF-terapi orsakat distal polyneuropati hos patienter (5, 33, 93, 102-104, 109, 161). En typisk bild vid polyneuropatin är

förlust av myelin i perifera nervfibrer. Åtskilliga av de återstående fibrerna genomgår en axonal degeneration; stora fibrer är huvudsakligen involverade. Det tycks även vara en skillnad mellan DSF- och CS<sub>2</sub>-orsakad polyneuropati och några forskare anser därför att CS<sub>2</sub> inte kan ligga bakom DSF-orsakad polyneuropati (se ref 5 och 140).

Anzil och medarbetare (3, 171) noterade att DSF orsakar polyneuropati hos råttor. Savolainen et al (139) och Lehto et al (86) observerade att DSF minskar antalet mikrotuber i ischiasnerv hos råttor. Detta är i överensstämmelse med fyndet att DSF orsakar skada på cytoskeletala strukturer i odlade murine C 1300 neuroblastomaceller (86). DSF minskar även responsen i isolerade tarmpreparationer från råttor som exponerats flera veckor för 5-hydroxytryptamin, och minskar cholinesteraser i tarmväggen antydande en skada på den autonoma innerveringen av tarmen (138, 139).

**Ferbam.** Det föreligger inte några data över ferbams effekter på perifera nervsystemet hos människa. Hos råttor har långtidsexponering för ferbam orsakat ataxi och förlamning av bakbenen (61, 84). Exponering för ferbam har associerats med axonal svullning i ischiasnervfibrer hos råttor. Ferbam har orsakat perinukleär ackumulering av mikrotuber och intermediära filament i murine C 1300 neuroblastomaceller (86).

**Thiram.** Det föreligger inte några data över TMTDs effekter på perifera nervsystemet hos människa. Hos råttor har TMTD orsakat ataxi och förlamning av bakbenen i försök som varade 36–104 veckor (61, 84). Demyelinisering har observerats i ischiasnervfibrer (84). Exponering för 10–30 mg/kg/dag i 4 dagar har orsakat en lätt axonal svullning i ischiasnerv hos råttor. TMTD har orsakat perinukleär ackumulering av mikrotuber och intermediära filament i murine C 1300 neuroblastomaceller (86).

**Ziram.** Det föreligger inte några data avseende ziramns effekter på perifera nervsystemet hos människa. Exponering av råttor i 2 till 6 månader orsakade ataxi och förlamning av bakbenen (61). En dos på 10 mg ziram/kg given två gånger på varandra följande dagar påverkade myelin i ischiasnerven som en tidig indikation på degenerativa förändringar. Parallella försök visade att ziram orsakade perinukleär ackumulering av cytoskeletala strukturer i odlade murine C 1300 neuroblastomaceller (86).

### 5.9. Effekter på sköldkörtel och hypofysfunktioner

**Disulfiram.** När DSF i en enstaka dos på 1 000 mg gavs till frivilliga försökspersoner minskade serumhalten av tyroïdstimulerande hormon (TSH) och prolaktin hos både män och kvinnor. Hos kvinnor minskade dessutom serumhalten av "luteinizing" hormon och hos män follikelstimulerande hormon. Det antydde att en inhibering av hjärnans dopamin-β-hydroxylas låg bakom denna verkan (11). Effekten på TSH av DSF är i överensstämmelse med fynden hos maneb- och zineb-exponerade råttor efter köldstimulering, men motsatt mot fynden hos råttor exponerade för nabam, ett annat EBDC, under normala temperaturförhållanden (82). Mekanismen för DSFs påverkan på TSH och andra hypofyshormoner är sålunda alltjämt oklar. Telkkä och Kivalo (15) fann emellertid att 30 dagliga doser på 25 mg/DSF/kg orsakade en markant histologisk hyperplasi och viktökning hos råttor, troligen orsakad av inhibering av tyroïdhormonsyntes.

**Ferbam.** Det föreligger inte några data över ferbams effekt på sköldkörtel eller hypofysfunktioner hos människa. Ferbam har inte rapporterats ge sköldkörtelhyperplasi hos gnagare (61, 85), men en ökad förekomst av metaplasi har observerats hos råttor efter två års exponering (85).

**Thiram.** Det föreligger inte några data över TMTDs effekt på sköldkörtel eller hypofysfunktioner hos människa. Lowy et al (91) fann inte någon sköldkörtelhyperplasi hos råttor efter 29 dagars daglig exponering för mellan 20 och 50 mg TMTD/kg. Lee et al (85) fann däremot att dagliga doser på 52 och 67 mg/kg i 80 veckor klart ökade incidensen av sköldkörtelmetaplasi och ökade den relativa vikten av sköldkörtel hos råttor.

**Ziram.** Det föreligger inte några data över ziramns effekt på sköldkörtel eller hypofysfunktioner hos människa. Ziram orsakade inga tydliga förändringar av sköldkörteln hos råttor som under två år dagligen exponerats för 125 mg/kg (61).

## 6. Immunotoxicitet och allergi

Allmänt sett är tiuramer och DMDC kända som starka allergener (164). Det föreligger inte några data över deras immunotoxiska egenskaper.

**Disulfiram.** DSF i sig har inte visats vara sensibiliserande men det kan orsaka allvarliga symptom på kontaktallergi hos nickel- (71) och kobolt-sensibiliserade personer (100).

**Ferbam.** Det föreligger inte några data över ferbams sensibiliserande egenskaper hos människa. Ferbam är emellertid ett starkt sensibiliserande agens för marsvin och korsreagerar med andra tiuramer och DMDC som TMTD och ziram (97).

**Thiram.** Arbetare och operationspersonal yrkesmässigt exponerade för TMTD via handskar har fått kontaktallergi vid upprepad exponering (77, 787, 90). Oral exponering kan leda till dermal sensibilisering för TMTD (49) och fördröjda allergiska hudreaktioner har även rapporterats (76). Förekomsten av hypersensitivitet har rapporterats vara högre bland män än bland kvinnor (151). TMTD är en stark hudallergen för marsvin och korsreagerar med andra tiuramer och DMDC (97). Det finns också en fallrapport om en ovanlig men systemisk hyperkänslighetsreaktion (Henoch-Schönlein purpura), troligen orsakad av TMTD, och bestående av ledsmärta och progressiv hudrodnad. Förhållande förbättrades efter exponeringens upphörande och terapeutisk behandling med corticosteroider (27).

**Ziram.** Ziram är en stark kontaktallergen hos människa och korsreagerar med flera andra tiuramer och DMDC (49, 77, 132). Ziram orsakar kraftig allergisk dermatit hos marsvin och korsreagerar med andra tiuramer och DMDC (97).

## 7. Genotoxiska Effekter

**Disulfiram.** Det föreligger inte några data över DSFs genotoxiska effekter hos människa. DSF har visats inte vara klastogen i råttor (18). Hedenstedt et al (57) och Hemminki et al (59) fann att DNA var icke-mutagen i mutagenicitetstest med *Salmonella typhimurium*, med och utan metabolisk aktivering, när stammarna TA 1535 och TA 100 användes för bas-par-substitution. Däremot fann Rannug et al (128) att DSF var mutagen i *Salmonella typhimurium*-stammarna TA 1535, TA

1537, TA 1538, TA 98 och TA 100 i närvaro av metaboliskt aktiverande system. Frågan om DSFs genotoxicitet är således något motsägelsefull även om det finns några bevis för dess genotoxicitet.

**Ferbam.** Det föreligger inte några data över ferbams genotoxiska effekter hos människa. Ferbam var mutagen, med och utan metabolisk aktivering, i Salmonella typhimurium-stammarna TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 och TA 1538, samt i en stam (WP2 hcr) av Escherichia coli. Ferbam var mycket toxisk i kulturer av hamsterovarieceller (CHO-K1 celler) med ett LC<sub>50</sub>-värde på  $7 \times 10^{-7} M$  (63).

Det finns således bevis för att ferbam är cytotoxiskt i *in vitro* system och kan ha en genotoxisk potential i bakterietestsystem.

**Thiram.** Det föreligger inte några data över TMTDs genotoxiska effekter hos människa. TMTD har emellertid visats vara synnerligen mutagen, för Salmonella typhimurium, med och utan metabolisk aktivering (2, 57, 59, 73, 105, 127, 128, 168, 169). Det finns övertygande bevis för att TMTD är en både direkt- och indirekt-verkande mutagen och att det inducerar både frameshift- och bas-pair-mutationer i bakteriella testsystem.

TMTD inducerade en signifikant ökning av frekvensen kromosomaberrationer och antalet onormala spermier hos möss vid alla testade doser (80, 200 eller 320 mg/kg) av ämnet (122). En ip dos av 500 eller 1000 mg TMTD/kg ökade förekomsten av mikrokärnor i benmärg hos möss, medan 100 mg/kg inte gjorde det (28, 116). Onormala spermier hos möss observerades efter ip administration av 30–100 mg TMTD/kg (168). TMTD har även givit upphov till morfologiska förändringar i kromosomer från Aspergillus nidulans (156). I cytotoxicitetstest med CHO-K1 celler var LC<sub>50</sub>-värdet för TMTD  $5 \times 10^{-7} M$  (63).

**Ziram.** Antalet kromosomaberrationer i perifera leukocyter var förhöjt hos arbetare exponerade för ziram. Frekvensen var 0,75% i kontrollgruppen och 5,9% i den exponerade gruppen (121). Ziram hade mutagen effekt i stammar av Salmonella typhimurium, med och utan metabolisk aktivering (57, 59, 105, 128). Det tycks knappast vara någon tvekan om att ziram är en potentiellt genotoxisk substans, åtminstone i bakteriella testsystem.

## 8. Carcinogenicitet

**Disulfiram.** Det föreligger inte någon information om carcinogena effekter på människa av DSF. DSF har inte varit carcinogen för råtta eller mus (66, 68, 157).

**Ferbam.** Det föreligger inte någon information om carcinogena effekter på människa av ferbam (68, 157). Ferbam har inte varit carcinogen för råtta eller mus (61, 66, 68, 85, 157).

**Thiram.** Det föreligger inte någon information om carcinogena effekter på människa av TMTD (68, 157). TMTD har inte varit carcinogen för råtta eller mus (56, 66, 68, 85, 89, 157).

**Ziram.** Det föreligger inte någon information om carcinogena effekter på människa av ziram (68, 157). I flera studier med råtta eller mus har ziram inte visats vara carcinogen (61, 66, 68, 157). Vid National Toxicology Program's studie fann man emellertid att ziram dosberoende ökade incidensen av C-cellsarcinom i sköld-

körtel hos hanrättor (F344) men inte hos honrättor. Ziram ökade också dosberoende alveolära och bronkiolära adenom hos honmöss (B6C3F<sub>1</sub>) men inte hos hannmöss. Det senare fyndet komplicerades av en virusinfektion i samtliga grupper, inklusive kontroller.

Enligt IARC:s kriterier (68) föreligger det "inadequate evidence" när det gäller tiamers och DMDCs carcinogenicitet. På nuvarande kunskapsnivå är det således inte möjligt att utvärdera dessa ämnens carcinogena potential.

## 9. Reproduktion och Teratogenicitet

### 9.1. Reproduktionseffekter

**Disulfiram.** Det föreligger inte några data om effekter av DSF på gonader eller fertilitet hos människa. DSF minskade fertiliteten hos höns vid alla testade doser (125–500 mg DSF/kg föda, givet i 7 dagar) (162).

**Ferbam.** Det föreligger inte några data om effekter av ferbam på gonader eller fertilitet hos människa. När ferbam gavs i födan i en daglig dosnivå på 51 mg/kg påverkades inte fertiliteten hos han- eller honmöss (143). Ferbam orsakade en dosberoende minskning av äggproduktionen och ovarieaktiviteten hos höns efter en enstaka eller 7 upprepade doser på 2,5 mg/kg/dag eller högre, medan 0,5 mg/kg/dag var ineffektivt (141, 162). Antifertilitetseffekten var korrelerad till inhiberingen av dopamin- $\beta$ -hydroxylas (141).

**Thiram.** Det föreligger inte några data om effekter av TMTD på gonader eller fertilitet hos människa. Inhalation av 1 mg TMTD/m<sup>3</sup> under 4 månader minskade hos råttorna antalet folliklar och oocyter. En motsvarande exponering gav hos hanrättor upphov till minskad spermatorgenes och spermrörlighet (158). Oral exponering av hanrättor för TMTD under 13 veckor med en daglig dos på 132 mg/kg orsakade måttlig tubulär degeneration i testiklarna och förekomst av icketytiska spermater (859). En dosberoende viktnedgång i testiklar orsakades hos hanrättor av TMTD givet oralt under 30 dagar (91, 92). En daglig dos på 132 mg TMTD/kg givet i dieten i 13 veckor gjorde hannmöss infertila. Östrus-cykeln hos hannmöss försenades vid en daglig dos på 96 mg/kg i 13 veckor (143). TMTD i doser på 2,5–20 mg/kg minskade fertiliteten och ovarievikten hos höns. Effekterna var korrelerade till inhibering av dopamin- $\beta$ -hydroxylas (141, 162).

**Ziram.** Det föreligger inte några data om effekter av ziram på gonader eller fertilitet hos människa. Hos höns minskade ziram äggproduktionen och ovarievikten på ett sätt som var korrelerat till inhiberingen av dopamin- $\beta$ -Hydroxylas, när dosen var 0,5–20 mg/kg/dag (141, 162).

### 9.2. Embryotoxiska och teratogena effekter

**Disulfiram.** Det föreligger inte några data om DSFs embryotoxicitet eller teratogenicitet hos människa. När dagliga doser på 100 mg/kg gavs till gravida råttor ökade antalet tidiga resorptioner (134). Liknande fynd gjordes på mus vid en daglig dos av 10 mg/mus (ca 400–500 mg/kg) (152). DSF ökade fosterdödligheten och antalet terata när det gavs i DMSO till hamster under graviditeten. Effekten observerades inte om DSF gavs i karboxymetylcellulosa (130). När DSF testades på ägg

ökade foster-dödligheten (81). DSF har också givit upphov till missbildade kycklingar (dyskondroplasi) (30). Det föreligger således vissa evidens för att DSF har embryotoxisk effekt på gnagare och fåglar.

**Ferbam.** Det föreligger inte några data om ferbams embryotoxicitet eller teratogenicitet hos människa. En daglig dos ferbam, 114 mg/kg, till gravida möss reducerade mödrarnas viktökning, minskade ungarnas storlek och vikt (143). Fetotoxicitet noterades enbart vid doser som även var toxiska för modern.

**Thiram.** Det föreligger inte några data om TMTDs embryotoxicitet eller teratogenicitet hos människa. När den dagliga dosen under graviditeten översteg 40 mg/kg reducerades mödrarnas viktökning och minskade fostervikten hos möss (143). TMTD var teratogen för hamster vid en daglig dos på 250 mg/kg under graviditeten. TMTD har givit upphov till missbildade kycklingar (dyskondroplasi) (30). Då TMTD testades på ägg ökade också fosterdödligheten dosberoende, liksom incidensen av missbildningar (81). Baserat på tillgängliga data tycks TMTD vara teratogen och embryotoxiskt, om än svagt.

**Ziram.** Det föreligger inte några data om zirams embryotoxicitet eller teratogenicitet hos människa. Dagliga doser på 50–100 mg ziram/kg till gravida råttor minskade fostervikten. Alla fetotoxiska doser var även tydligt toxiska för modern (47). Den lägsta dosen 25 mg/kg hade ingen effekt på ungar och mödrar. Dagliga doser på 100–200 mg/kg orsakade infertilitet hos möss och ökade fosterdödligheten under graviditet. De ökade även förekomsten av skeletala missbildningar som cyphosis, skolios och minskad förbening av bröstben samt orsakade försenad skelettutveckling (14).

## 10. Förhållande mellan exponering, effekt och respons

Det är svårt att få en exakt uppfattning om dos-effekt och dos-responsförhållanden för tiuramer och DMDC hos människa eftersom data för de flesta ämnen är så få. Långtidseffekter på människa är praktiskt taget okända. Dessutom sker exponeringen för tiuramer och DMDC i arbetsmiljö huvudsakligen via inandning eller hud och det saknas nästan fullständigt studier på människa eller försöksdjur med dessa exponeringsvägar. Huvudsakligen har effekter på nervsystem och genotoxicitet studerats. Här nedan betraktas tiuramer och DMDC som en ämnesgrupp. Tabell II–V visar emellertid förhållandet mellan exponering och effekt för några kritiska effekter av de enskilda ämnena.

Verkan av långtidsexponering för tiuramer och DMDC är ospecifik. Försöksdjur uppvisar trötthet, håravfall, reducerad viktökning och förkortad livslängd.

Samtliga dessa effekter är dosrelaterade (se ref 41, 61). Vid långtidsexponering för högre dosnivåer är neurologiska tecken, som förlamning av bakbenen, vanliga (61). Uppprepade doser av några tiuramer leder till sköldkörtelhyperplasi (150). Detta beror troligen på inhibering av tyroindhormonsyntes vilket leder till minskade serumnivåer av tyroxin och TSH, vilket i sin tur kan vara orsakat av inhibering av dopamin- $\beta$ -hydroxylas och därmed sammanhängande störning av monoamin-syntesen i hjärna (11, 82, 83). Lowy et al (91, 92) har genomfört detaljerade 30-dagars dos-effektstudier på råttor, i dosområdet 11–60 mg TMTD/kg dagligen, för att finna den mest känsliga och mest tillförlitliga parametern för att kunna förutsäga tiuramers och DMDCs toxicitet. När en log-probit modell användes för analys av

Tabell II. Sammanfattning av effekter av disulfiram (DSF) och dietylditiokarbamat (DDC) på försöksdjur och människa

Daglig dos	Djurart	Exp metod	Effekt	Ref
100 mg/kg DSF 6 veckor	råttor	ip	skada på kortikala neuron	155
330 mg/kg DDC	kanin	ip	degenerativa förändringar i lillhjärna, förlängda mårgen och ryggmärgen	29, 129
4–9 veckor 1000 mg DSF	människa	oral	minskad serumnivå av TSH och prolaktin	11
25 mg/kg DSF 30 dagar	råttor	oral	sköldkörtelhyperplasi och ökad sköldkörtelvikt	150

Tabell III. Sammanfattning av långtidseffekter av ferbam på försöksdjur vid oral exponering.

Dos	Djurart	Effekt	Ref
125 mg/kg dagligen 2 år	råttor	cystiska hjärnskador, kramper förlamning av bakbenen	60, 61
96 mg/kg 80 veckor	råttor	ataxi, hyperaktivitet, kramper, sköldkörtelmetaplasi	85
25 mg/kg dagligen 1 år	hund	kloniska kramper	61

Tabell IV. Sammanfattning av långtidseffekter av thiram på försöksdjur

Dos	Djurart	Exp sätt	Effekt	Ref
96 mg/kg dagligen 80 veckor	råttor	oral	leverförestoring	85
52–67 mg/kg 80 veckor	råttor	oral	ataxi, förlamning av bakbenen, degenerering av motoneuron	84
52–67 mg/kg 80 veckor	råttor	oral	sköldkörtelmetaplasi	85
132 mg/kg dagligen 13 veckor	råttor	oral	tubulär degenerering i testes, onormala spermater, infertilitet	85
250 mg/kg dagligen vid graviditet	hamster	oral	ökad fosterdödlighet, teratogenicitet	130
30 mg/kg	mus	ip	kromosomaberrationer onormala spermier	122, 168
500 mg/kg engångsdos	mus	ip	ökad förekomst av mikrokärnor i benmärgens polykromatiska erytrocyter	116

Tabell V. Sammanfattning av långtidseffekter av ziram på försöksdjur och människa

Dos	Djurart	Exp sätt	Effekt	Ref
250 mg/m <sup>3</sup> 4 tim 1-4 ggr	marsvin	inhal	andningsstörning, lung- blödning, död	99
50 mg/m <sup>3</sup> 4 tim	mus råtta	inhal	LC50-värde	99
15 mg/m <sup>3</sup>	kanin	inhal	inflammationer i luft- vägarna, interstitiell pneumoni, LC50-värde	35, 99
125 mg/kg dagligen 2 år	råtta	oral	beteendeförändringar, ataxi, förlamning av bakbenen	61
25 mg/kg dagligen 1 år	hund	oral	kramper, död	61
200 mg/kg under gravitet	mus	oral gavage	inferilitet, ökad fosterdödlighet	14
30 mg/kg dagligen 2 år	råtta	oral	C-cellsarcinom i sköldkörteln	64
-	människa	yrkes- mässig	ökat antal kromosomaberrationer i perifera leukocyter	121

data fann de att de känsligaste indikatorerna på TMTDs toxicitet var den absoluta kroppsvikten, den absoluta väpnadsvikten för vissa organ särskilt sädesblåsor och testiklar, den relativa vikten av lever och testiklar. Detta stämmer överens med att gonaderna är känsliga målorgan för några av ämnena. Det föreligger inte några data för att utvärdera effekter av lufthalter av dessa ämnen.

Med undantag av DSF är alla ämnen starka allergen. Sensibilisering för ett av ämnena leder lätt till allergisk reaktion mot de andra ämnena.

Tiuramer och DMDC är även mutagena i flera testsystem, med och utan metabolisk aktivering. Mutageniteten ökar på ett dos-beroende sätt. Hos yrkesmässigt exponerade har ziram avsevärt ökat antalet leukocyter med kromosomaberrationer. Däremot har inget av ämnena visats vara carcinogen. Det föreligger endast en studie på råtta och mus som antyder att ziram skulle ha en carcinogen effekt.

## 11. Forskningsbehov

Det finns ett behov att genomföra korttids- och långtids inhalationsstudier för att studera de toxiska effekterna av tiuramer och DMDC, speciellt med hänsyn till sköldkörtel och hypofysfunktioner, lever, samt gonaders funktion och morfologi. Dos-effekt och dos-responssamband bör klarläggas för kritiska målorgan och varje enskilt ämne. Detaljerade farmakokinetiska studier är viktiga och de bör kombineras med analytiska studier. Dessutom bör man försöka hitta biologiska exponerings-

indikatorer, som t ex inhibering av erythrocyternas aldehyddehydrogenas, som skulle kunna användas för biologisk monitorering av yrkesmässigt exponerade.

## 12. Diskussion och värdering

Tiuramer och DMDC är bekämpningsmedel, fungicider, samt acceleratorer i gummiindustrin. Det finns endast ett fåtal rapporter om deras humantoxicitet. Den mesta informationen härrör från djurförsök och *in vitro* studier.

**Disulfiram.** DSF har låg akuttoxicitet och påverkar främst nervsystemet och sköldkörteln. Höga DSF-doser kan skada levern. DSF är inte mutagen och cancerdata är icke adekvata. Ämnet är inte speciellt irriterande eller sensibiliserande. Den kritiska effekten av DSF är påverkan på sköldkörteln.

**Ferbam.** Såväl korttids- som långtidseffekter av ferbam är påverkan på sköldkörtel och nervsystem. Ferbam har mutagen verkan men cancerdata är icke adekvata. Ferbam är inte speciellt irriterande. Den kritiska effekten av ferbam är sensibilisering och kors-sensibilisering mot andra tiuramer.

**Thiram.** Thiram ger toxiska effekter på nervsystemet. Långtidsexponering för thiram kan förorsaka sköldkörtelmetaplasti. Thiram är teratogen, embryotoxisk och mutagen i bakterietestsystem samt kan ge spermieanomalier. Bevisen för carcinogenicitet är icke adekvata. Den kritiska effekten av thiram är sensibilisering och kors-sensibilisering mot andra tiuramer.

**Ziram.** Ziram påverkar andningen och ger kromosomaberrationer hos exponerade individer. I djur påverkar ziram nervsystemet. Ämnet är embryotoxiskt och mutagen i bakterietestsystem. Bevisen för carcinogenicitet är icke adekvata. Den kritiska effekten av ziram är sensibilisering och kors-sensibilisering mot andra tiuramer.

Vid bedömning av yrkeshygieniskt gränsvärde för tiuramer och dimetylditiokarbamater skall hänsyn främst tas till deras effekter på sköldkörtel och gonader, samt deras sensibiliserande förmåga.

## 13. Sammanfattning

### 13.1. Sammanfattning på svenska

K. Savolainen. Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 89. Tiuramer och Dimetylditiokarbamater. Arbete och Hälsa 1990:26, s 1-35.

En kritisk genomgång av relevant litteratur presenteras som underlag för gränsvärdesättning.

Disulfiram: Den kritiska effekten är påverkan på sköldkörteln.

Ferbam: Den kritiska effekten är sensibilisering.

Thiram: Den kritiska effekten är sensibilisering. Thiram kan dessutom påverka spermatogenesisen.

Ziram: Den kritiska effekten är sensibilisering.

De nuvarande gränsvärdena för tiuramer och dimetylditiokarbamater är huvudsakligen baserade på deras sensibiliserande egenskaper och deras hud effekter. Det

finns ett behov att genomföra korttids och långtids inhalationsstudier för att klargöra dos-effektförhållanden när det gäller effekter på sköldkörtel och gonader.

Nyckelord: Disulfiram, ferbam, hygieniskt gränsvärde, metabolism, organ-effekter, reproduktionstoxicitet, sensibilisering, sköldkörtel, thiram, ziram.

### 13.2. Summary in English

K. Savolainen. Nordic expert group for documentation of occupational exposure limits. 89. Thiurams and dimethyldithiocarbamates. *Arbete och Hälsa* 1990;26, pp 1-35.

A critical survey of the literature relevant for the discussion of an occupational exposure limit is given.

Disulfiram: The critical target of the toxic effects is the thyroid gland.

Ferbam: The critical effects are sensitization and cross-sensitization with other thiurams.

Thiram: The critical effects are sensitization and cross-sensitization with other thiurams. Thiram may also affect spermatogenesis.

Ziram: The critical effects are sensitization and cross-sensitization with other thiurams.

The present occupational exposure limit values for thiurams and dimethyldithiocarbamates are mainly based on their sensitizing properties and effects on skin. There is a need to conduct short- and long-term inhalation exposure studies to clarify dose-effect relationships between effects and exposure to thiurams and dimethyldithiocarbamates in thyroids and gonads.

Key words: Disulfiram, ferbam, occupational exposure limit value, organ effects, reproduction toxicity, sensitization, thiram, thyroid gland, ziram.

### 14. Referenser

1. Aaseth J, Alexander J, Wannag A. Effect of thiocarbamate derivatives on copper, zinc, and mercury distribution in rats and mice. *Arch Toxicol* 48 (1981) 29-39.
2. Alanis OT, Freundt KJ, Liebalde GP. Toxicity studies on tetramethylthiuram monosulfide. *Environ Res* 28 (1982) 199-211.
3. Anzil AP, Dose S. Disulfiram neuropathy: An experimental study in the rat. *J Neuropathol Exp Neurol* 37 (1978) 585.
4. Aspila K, Sastri VS, Chakrabarti CL. Studies on the stability of dithiocarbamic acids. *Talanta* 16 (1969) 1099-1102.
5. Bouldin TW, Hall CD, Krigman MR. Pathology of disulfiram neuropathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 6 (1980) 155-160.
6. Brandsteterova E, Lehotay J, Liska O, Garaj J. Liquid chromatography of dimethyldithiocarbamate degradation products. *J Chromatography* 291 (1984) 439-444.
7. Brandsteterova E, Lehotay J, Liska O, Garaj J. High-performance liquid chromatographic determination of dimethyldithiocarbamate residues in some agricultural products. *J Chromatography* 354 (1986) 375-381.
8. Butler LC, Staiff DC. Trace analysis of thiram by microcoulometry. *J Agric Food Chem* 26 (1978) 295-296.
9. Cantilena LR, Irwin G, Preskorn S, Klaassen CD. The effect of diethyldithiocarbamate on brain uptake of cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 63 (1982) 338-343.
10. Carlsson A, Fuxe K, Hökfelt T. Failure of dopamine to accumulate in central noradrenaline neurons after depletion with diethyldithiocarbamate. *J Pharm Pharmacol* 19 (1967) 481-487.
11. Cavalleri A, Polatti F, Bolis PR. Acute effects of tetraethylthiuram disulfide on serum levels of hypophyseal hormones in humans. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 66-72.
12. Chengelis CP, Neal RA. Hepatic carbonyl sulfide metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 90 (1979) 993-999.
13. Chengelis CP, Neal RA. Studies of carbonyl sulfide toxicity: metabolism by carbonic anhydrase. *Toxicol Appl Pharmacol* 55 (1980) 198-202.
14. Cilievici O, Craciun C, Ghidus E. Decreased fertility, increased dominant lethals, skeletal malformations induced in the mouse by ziram fungicide. *Morphol Embryol* 24 (1983) 159-165 (på ryska).
15. Cobby J, Mayersohn M, Selliah S. Methyl diethyldithiocarbamate. A metabolite of disulfiram in man. *Life Sci* 21 (1977) 937-942.
16. Cobby J, Mayersohn M, Selliah S. The rapid reduction of disulfiram in blood and plasma. *J Pharmacol Exp Ther* 202 (1977) 724-731.
17. Cobby J, Mayersohn M, Selliah S. Disposition kinetics in dogs of diethyldithiocarbamate, a metabolite of disulfiram. *J Pharmacokin Biopharm* 6 (1978) 369-387.
18. Cobon AM, Hunt JM, Lilly LJ. The use of an in vivo rat lymphocyte technique to test for the non-clastogenicity of disulfiram. *Meth Find Exptl Clin Pharmacol* 4 (1982) 559-562.
19. Dabrowski R, Liniecki J, Olezak A. The influence of sodium diethyldithiocarbamate (DDC) on serum lipids in the rabbit. *Acta Physiol Pol* 30 (1979) 327-329.
20. Dalvi RR, Deoras DP. Metabolism of a dithiocarbamate fungicide thiram to carbon disulfide in the rat and its hepatotoxic implications. *Acta Pharmacol Toxicol* 58 (1986) 38-42.
21. Dalvi RR, Poore RE, Neal RA. Studies of the metabolism of carbon disulfide by rat liver microsomes. *Life Sci* 14 (1974) 1785-1796.
22. Dalvi RR, Robbins TJ, Williams MK, Deoras DP, Donastorg F, Banks C. Thiram-induced toxic liver injury in male Sprague-Dawley rats. *J Environ Sci Health B19* (1984) 703-712.
23. Danielsson BRG. Placental transfer and fetal distribution of cadmium and mercury after treatment with dithiocarbamates. *Arch Toxicol* 55 (1984) 161-167.
24. Danielsson BRG, Oskarsson A, Dencker L. Placental transfer and fetal distribution of lead in mice after treatment with dithiocarbamates. *Arch Toxicol* 55 (1984) 27-33.
25. De Saint-Blanquet G et al. Absorption digestive, fixation tissulaire et excretion du disulfirame administre oralement chez le rat. *Arch Int Pharmacodyn* 223 (1976) 339-350.
26. Van Doorn R, Leijdekkers Ch-M, Nossent SM, Henderson PTH. Excretion of TTCA in human urine after administration of disulfiram. *Toxicol Lett* 12 (1982) 59-64.
27. Duell PB, Morton WE. Henoch-Schönlein purpura following thiram exposure. *Arch Intern Med* 147 (1987) 778-779.
28. Dulout FN, Olivero OA, Pastori MC. The mutagenic effect of thiram analysed by the micronucleus test and the anaphase-telophase test. *Mutat Res* 105 (1982) 409-412.
29. Edington N, Howell JMC. The neurotoxicity of sodium diethyldithiocarbamate in the rabbit. *Acta Neuropath (Berl)* 12 (1969) 339-347.
30. Edwards HM. Effects of thiram, disulfiram and a trace element mixture on the incidence of tibial dyschondroplasia in chickens. *J Nutr* 117 (1987) 964-969.
31. Eisen H, Ginsberg AL. Disulfiram hepatotoxicity. *Ann Intern Med Assoc* 230 (1974) 436.
32. Eneanya DI, Andresen BD, Gerber N, Bianchine JR. Identification and characterization of the glucuronide metabolite of diethyldithiocarbamic acid in the bile from the isolated perfused rat liver by gas chromatography and mass spectrometry. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 41 (1983) 441-454.
33. Eneanya DI, Bianchine JR, Duran DO, Andresen BD. The actions and metabolic fate of disulfiram. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 21 (1981) 575-596.



34. Enikeyev VH. The basic problems of hygiene and toxicology in ziram production. In: Proceedings of the XI scientific-practical conference of young hygienists and sanitary inspectors, (1967) 149-150 (på ryska).
35. Enikeyev VH. The problems of labour hygiene in the production of ziram. *Gig truda Prof Zabol* 4 (1968) 12-16 (på ryska).
36. Enikeyev VH, Chuchkalov VP, Bagnota MD, Kanevskaya ZS, Kublanova PS. The health state of workers engaged in ziram production. In: Problems of the clinical picture of occupational diseases, 1969 pp 142-145 (på ryska).
37. Faiman MD, Artman L, Haya K. Disulfiram distribution and elimination in the rat after oral and intraperitoneal administration. *Alcohol Clin Exp Res* 4 (1980) 412-419.
38. Faiman MD, Artman L, Maziasz T. Diethyldithiocarbamic acid-methyl ester distribution, elimination, and LD<sub>50</sub> in the rat after intraperitoneal administration. *Alcohol Clin Exp Res* 7 (1983) 307-311.
39. Faiman M, Dodd D, Hanzlik R. Distribution of S<sup>35</sup> disulfiram and metabolites in mice and metabolites of S<sup>35</sup> disulfiram in the dog. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 21 (1978) 543-567.
40. Faiman MD, Jensen JC, Lacoursiere RB. Elimination kinetics of disulfiram in alcoholics after single and repeated doses. *Clin Pharmacol Ther* 36 (1984) 520-526.
41. Fishbein L. Environmental health aspects of fungicides I. Dithiocarbamates. *J Toxicol Environ Health* 1 (1976) 713-735.
42. Flatlandsmo P. Thiram (TMTD) - Pomarsol. Toxikologiske data. Landsbruksdepartementets giftnemnd, Oslo 1977.
43. Freundt KJ, Römer KG, Kamal AM. The inhibitory action of dithiocarbamates and carbon disulfide on malondialdehyde formation resulting from lipid peroxidation in rat liver microsomes. *J Appl Toxicol* 1 (1981) 215-219.
44. Gale GR, Atkins LM, Smith AB, Jones MM. Effects of diethyldithiocarbamate and selected analogs on cadmium metabolism following chronic cadmium ingestion. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 47 (1985) 107-114.
45. Gale GR, Atkins LM, Smith AB, Jones MM. Effects of substituted dithiocarbamates on distribution and excretion of inorganic mercury in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 47 (1985) 293-296.
46. Gessner T, Jakubowski M. Diethyldithiocarbamic acid methyl ester. *Biochem Pharmacol* 21 (1972) 219-230.
47. Giavini E, Vismara C, Broccia ML. Pre- and postimplantation embryotoxic effects of zinc dimethyldithiocarbamate (ziram) in the rat. *Ecotoxicol Environ Safety* 7 (1983) 531-537.
48. Goldstein M, Nakajima K. The effects of disulfiram on the depletion of brain catecholamine stores. *Life Sci* 5 (1966) 1133-1138.
49. Goitre M, Bedello PG, Cane D. Allergic dermatitis and oral challenge to tetramethylthiuram disulfide. *Contact Derm* 7 (1981) 272-273.
50. Goyer P, Major L. Hepatotoxicity in disulfiram treated patients. *Q J Stud Alcohol* 40 (1979) 133-137.
51. Grafström R, Greene FE. Differential effects of disulfiram and diethyldithiocarbamate on small intestinal and liver microsomal benzo(a)pyrene metabolism. *Biochem Pharmacol* 29 (1980) 1517-1523.
52. Grafström R, Holmberg B. The effect of long-term treatment with disulfiram on content of cytochrome P-450 and on benzo(a)pyrene mono-oxygenase activity in microsomes isolated from the rat small intestinal mucosa. *Toxicol Lett* 7 (1980) 79-85.
53. Gustafsson KH, Fahlgren CH. Determination of dithiocarbamate fungicides in vegetable foodstuffs by high-performance liquid chromatography. *J Agric Food Chem* 31 (1983) 461-463.
54. Gustafsson KH, Thompson RA. High-pressure liquid chromatographic determination of fungicidal dithiocarbamates. *J Agric Food Chem* 29 (1981) 729-732.
55. Hald J, Jacobsen E. A drug sensitizing the organism to ethyl alcohol. *Lancet* 2 (1948) 1001-1004.
56. Hasegawa R, Takahashi M, Furukawa F, Toyoda K, Sato H, Jang JJ, Hayashi Y. Carcinogenicity study of tetramethylthiuram disulfide (thiram) in F344 rats. *Toxicology* 51 (1988) 155-165.
57. Hedenstedt A, Rannug U, Ramel C, Wachtmeister CA. Mutagenicity and metabolism studies on 12 thiuram and dithiocarbamate compounds used as accelerators in the Swedish rubber industry. *Mutat Res* 68 (1979) 313-325.
58. Hellström E, Tootmar O, Widerlöv E. Effects of oral administration or implantation of disulfiram on aldehyde dehydrogenase activity in human blood. *Alcohol Clin Exp Res* 7 (1983) 231-236.
59. Hemminki K, Falck K, Vainio H. Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals. *Arch Toxicol* 46 (1980) 277-285.
60. Hodge H, Maynard EA, Downs W, Blanchet HJ, Jones CK. Acute and short-term oral toxicity tests of ferbam and ziram. *J Am Pharm Assoc Sci Ed* 41 (1952) 662-666.
61. Hodge H, Maynard EA, Downs WL, Coye RD, Steadman LT. Chronic oral toxicity of ferric dimethyldithiocarbamate (ferbam) and zinc dimethyldithiocarbamate (ziram). *J Pharm Exp Ther* 118 (1958) 174-181.
62. Hodgson JR, Hoch JC, Castles TR, Helton DO, Lee C-C. Metabolism and disposition of ferbam in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 33 (1975) 505-513.
63. Hodgson JR, Lee C-C. Cytotoxicity studies on dithiocarbamate fungicides. *Toxicol Appl Pharmacol* 40 (1977) 19-22.
64. Huff J. Carcinogenesis bioassay results from the National Toxicology Program. *Environ Health Perspect* 45 (1982) 185-198.
65. Hunt LWM, Gilbert BN. Metabolism and residues of <sup>3</sup>H- and <sup>35</sup>S-labeled ferbam in sheep. *J Agric Food Chem* 24 (1976) 670-672.
66. Innes JRM, Ulland BM, Valerio MG, Petrucelli L, Fishbein L, Hart ER, Pallotta AJ, Bates RR, Falk HL, Gart JJ, Klein M, Mitchell I, Peters J. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J Natl Cancer Inst* 42 (1969) 1101-1114.
67. Inoue K, Fukunaga M, Yamasawa K. Effect of disulfiram and its reduced metabolite, diethyldithiocarbamate on aldehyde dehydrogenase of human erythrocytes. *Life Sci* 30 (1982) 419-424.
68. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. Suppl 7. IARC/WHO, Lyon, France, 1987.
69. Ismirova N, Marinov V. Distribution and excretion of <sup>35</sup>S-ziram and metabolic products after 24 hours following oral administration of the preparation in female rats. *Eksp Med Morfol* 11 (1972) 152-156 (på ryska).
70. Jasim S, Tjälve H. Effect of thiuram sulfides on the uptake and distribution of nickel in pregnant and non-pregnant mice. *Toxicology* 32 (1984) 297-313.
71. Kaaber K, Menne T, Tjell JC, Veien N. Antabuse treatment of nickel dermatitis. Chelation - a new principle in the treatment of nickel dermatitis. *Contact Derm* 5 (1979) 221-228.
72. Kaslander J. Formation of S-glucuronide from tetramethylthiuram disulfide (antabuse) in man. *Biochim Biophys Acta* 71 (1963) 730-732.
73. Kawachi T, Komatsu T, Kada T, Ishidate M, Sasaki M, Sugiyama T, Tazima Y. results of recent studies on the relevance of various short-term screening in Japan. *Appl Meth Oncol* 3 (1980) 253-267.

74. Keeffe EB, Smith F W. Disulfiram hypersensitivity hepatitis. *J Am Med Assoc* 230 (1974) 435-436.
75. Keleti T. Studies on D-glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenases. *Biochim Biophys Acta* 89 (1964) 422-430.
76. Van Ketel WG. Contact urticaria from rubber gloves after dermatitis from thiurams. *Contact Derm* 11 (1984) 323-324.
77. Van Ketel WG, van den Berg WHHW. The problem of the sensitization of dithiocarbamates in thiuram-allergic patients. *Dermatologica* 169 (1984) 70-75
78. Kleibl K, Rackova M. Cutaneous allergic reactions to dithiocarbamates. *Contact Derm* 6 (1980) 348-349.
79. Komulainen H, Savolainen K. Effect of dithiocarbamate fungicides and thiurams on <sup>3</sup>H-haloperidol binding in rat brain. *Arch Toxicol Suppl* 8 (1985) 77-79.
80. Korablev MJ, Evets MA: Antidiuretic action of the dithiocarbamic acid derivatives. *Farmakol Toksikol (Moscow)* 40 (1970) 603-606.
81. Korhonen A, Hemminki K, Vainio H. Application of the chicken embryo in testing for embryotoxicity. *Scand J Work Environ Health* 8 (1982) 63-69.
82. Kurtio P, Savolainen K, Tuominen R, Kosma V-M, Naukkarinen A, Männistö P, Collan Y. Ethylenethiourea and nabam induced alterations of function and morphology of thyroid gland in rats. *Arch Toxicol Suppl* 9 (1986) 339-344.
83. Laisi A, Tuominen R, Männistö P, Savolainen K, Mattila J. The effect of maneb, zineb, and ethylenethiourea on the humoral activity of the pituitary-thyroid axis in rat. *Arch Toxicol Suppl* 8 (1985) 253-258.
84. Lee C-C, Peters PJ. Neurotoxicity and behavioral effects of thiram in rats. *Environ Health Perspect* 17 (1976) 35-43.
85. Lee C-C, Russell JQ, Minor JL. Oral toxicity of ferric dimethyldithiocarbamate (ferbam) and tetramethylthiuram disulfide (thiram) in rodents. *J Toxicol Environ Health* 4 (1978) 93-106.
86. Lehto V-P, Virtanen I, Savolainen K. The effect of some dithiocarbamates, disulfiram and 2,5-hexanedione on the cytoskeleton of neuronal cells *in vivo* and *in vitro*. In: Clarkson TW, Sager PR, Syverson TLM (eds.), *The cytoskeleton. A target for toxic agents*. Plenum Press New York, 1986 pp 143-158.
87. Liddon PH, Satran R. Disulfiram (antabuse) psychosis. *Am J Psychiatry* 123 (1967) 1284-1289.
88. Lieder PH, Borsch RF. Triethyloxonium tetrafluoroborate derivatization and HPLC analysis of diethyldithiocarbamate in plasma. *Anal Lett* 18 (1985) 57-66.
89. Lijinsky W. Induction of tumors of the nasal cavity in rats by concurrent feeding of thiram and sodium nitrite. *J Toxicol Environ Health* 13 (1984) 609-614.
90. Lisi P, Caraffini S, Assalve D. Irritation and sensitization potential of pesticides. *Contact Derm* 17 (1987)
91. Lowy R, Griffaton G, Brigant L, Ardouin B, Dupuy F. The dietary no-effect level of a dithiocarbamate fungicide, thiram, as evaluated from measurement data on rats. II. The various sensitivities of the various parameters. *Toxicology* 14 (1979) 39-53.
92. Lowy R, Griffaton G, Dupuy F, Ardouin, Manchon P. Dietary no-effect level of a dithiocarbamate fungicide, thiram, as evaluated from measurement data on rats. I. Choice of the model of the dose-response relationship. *J Toxicol Environ Health* 6 (1980) 408-419.
93. Marra TR. Disulfiram neuropathy. *Wisconsin Med J* 80 (1981) 29-30.
94. Martens FK, Heyndrickx A. Analysis of sodium diethyldithiocarbamate (NaDEDC), a metabolite of tetraethylthiuramdisulfide (TETD) in human serum and urine. *J Anal Toxicol* 2 (1978) 269-273. *J Anal Toxicol* 2 (1978) 269-273.
95. Martson LV, Pilinskaya MA. On hygienic characteristics of working conditions in ziram production. *Hyg Sanit* 36 (1971) 458-460 (på ryska).
96. Masso PD, Kramer PA. Simultaneous determination of disulfiram and two of its dithiocarbamate metabolites in human plasma by reversed-phase liquid chromatography. *J Chromatography* 224 (1981) 457-464.
97. Matsushita T, Yoshioka M, Arimatsu Y, Nomura S. Experimental study on cross-contact allergy due to dithiocarbamate fungicides. *Ind Health* 15 (1977) 87-93.
98. De Matteis F. Covalent binding of sulfur to microsomes and loss of cytochrome P-450 during the oxidative desulfuration of several chemicals. *Mol Pharmacol* 10 (1974) 849-854.
99. Medved LI (ed.). Reference book on pesticides - hygiene of using and toxicology. Urozhai, Kiev 1977 pp 187-188. (på ryska).
100. Menne T. Flare-up of cobalt dermatitis from antabuse treatment. *Contact Derm* 12 (1985) 53.
101. The Merck Index. An encyclopedia of chemicals and drugs. Eds: Stecher PG, Windholz M, Leahy DS, Bolton DM, Eaton LG. 8th edition. Merck & Co.,Rathway, N.J., USA 1968.
102. Miller DB. Neurotoxicity of the pesticidal carbamates. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4 (1982) 779-787.
103. Modell G, Bilbao JM, Payne D, Ashby P. Disulfiram neuropathy. *Arch Neurol* 35 (1978) 658-660.
104. Mokri B, Ohnishi A, Dyck PJ. Disulfiram neuropathy. *Neurology* 31 (1981) 730-735.
105. Moriya M, Ohta T, Watanka K, Miyazawa T, Kato k, Shirasu Y. Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res* 116 (1983) 185-216.
106. Nassberger L. Hepatotoxicity due to disulfiram. *Clin Toxicol* 22 (1984) 403-408.
107. Neiderhiser DH, Fuller RK. The metabolism of <sup>14</sup>C-disulfiram by the rat. *Alcohol Clin Exp Res* 4 (1980) 277-281.
108. Neiderhiser DH, Wych G, Fuller RK. The metabolic fate of double-labeled disulfiram. *Alcohol Clin Exp Res* 7 (1983) 199-202.
109. Olney RK, Miller RG. Peripheral neuropathy associated with disulfiram administration. *Muscle & Nerve* 3 (1980) 172-175.
110. Oskarsson A. Dithiocarbamate-induced redistribution and increased brain uptake of lead in rats. *Neurotoxicology* 5 (1984) 283-294.
111. Oskarsson A. Effect of disulfiram on milk transfer and tissue distribution of lead in the neonatal rat. *Toxicol Lett* 36 (1987) 73-79.
112. Oskarsson A, Ljungberg T, Ståhle L, Tossman U, Ungerstedt U. Behavioral and neurochemical effects after combined perinatal treatment of rats with lead and disulfiram. *Neurobehav Toxicol Teratol* 8 (1986) 591-599.
113. Oskarsson A, Olson L, Palmer MR, Lind B, Björklund H, Hoffer B. Increased lead concentration in brain and potentiation of lead-induced neuronal depression in rats after combined treatment with lead and disulfiram. *Environ Res* 41 (1986) 623-632.
114. Palassis J. Tetramethyl thiourea in air. P & CAM 282, NIOSH Manual of Analytical Methods, 2nd Ed. Vol. U.S. Dept. HEW, NIOSH, Cincinnati, OH 45226, 1978.
115. Palassis J. Sampling and analytical determination of airborne tetramethyl and ethylene thiourea. *Am Ind Hyg Assoc J* 41 (1980) 91-97.
116. Paschin YuV, Bakhitova LM. Mutagenic effects of thiram in mammalian somatic cells. *Fd Chem Toxicol* 23 (1985) 373-375.
117. Pease HL. Determination of dithiocarbamate fungicide residues. *J Assoc Offic Agric Chem* 40 (1957) 1113-1118.
118. Pergal M, Vukojevic N, Cirin-Popov N, Djuric D, Bojovic T. Carbon disulfide metabolites excreted in the urine of exposed workers. II. Isolation and identification of 2-mercapto-2-thiazolinone-5. *Arch Environ Health* 25 (1972) 38-41.
119. Pergal M, Vukojevic N, Djuric D. Carbon disulfide metabolites excreted in the urine of exposed workers. II. Isolation and identification of thiocarbamide. *Arch Environ Health* 25 (1972) 42-44.

120. Piechocka J. Thiram toxicity testing in rats. *Rocz Panstw Zakl Hig* 31 (1980) 67-72 (på polska).
121. Pilinskaya MA. Chromosome aberrations in the persons contacted with ziram. *Genetika* 6 (1970) 157-163 (på ryska).
122. Prasad MH, Pushpavathi K, Rita P, Reddy PP. The effect of thiram on the germ cells of male mice. *Fd Chem Toxicol* 25 (1987) 709-711.
123. Puglia CD, Loeb GA. Influence of rat brain superoxide dismutase inhibition by diethyldithiocarbamate upon the rate of development of central nervous system oxygen toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 75 (1984) 258-264.
124. Rainey JM. Disulfiram toxicity and carbon disulfide poisoning. *Am J Psychiatry* 134 (1977) 371-378.
125. Rainey J. Disulfiram and CS<sub>2</sub> toxicity. *Am J Psychiatry* 135 (1978) 623-624.
126. Ranek C, Andreassen P. Disulfiram hepatotoxicity. *Br Med J* 2 (1977) 94-96.
127. Rannug A, Rannug U. Enzyme inhibition as a possible mechanism of the mutagenicity of dithiocarbamic acid derivatives in *Salmonella typhimurium*. *Chem Biol Interact* 49 (1984) 329-340.
128. Rannug A, Rannug U, Ramel C. Genotoxic effects of additives in synthetic elastomers with special consideration to the mechanism of action of thiram and dithiocarbamates. In: Järvisalo J et al. (eds), *Industrial Hazards of Plastics and Synthetic Elastomers*, Alan R. Liss, Inc., N.Y., 1984 pp 407-419.
129. Rasul AR, Howell JMcC. Further observations on the response of the peripheral and central nervous system of the rabbit to sodium diethyldithiocarbamate. *Acta Neuropath (Berl)* 24 (1973) 161-173.
130. Robens JF. Teratologic studies of carbaryl, diazinon, norea, disulfiram, and thiram in small laboratory animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 15 (1969) 152-163.
131. Rogers EL, Naseem SM. Disulfiram-associated hypercholesterolemia. *Alcohol Clin Exp Res* 5 (1981) 75-77.
132. Rudzki E, Osaszewski K, Grzywa Z, Kozłowska A. Sensitivity to some rubber additives. *Contact Derm* 2 (1976) 24-27.
133. Römer KG, Alanis OT, de Torres GG, Freundt KJ. Delayed ethanol elimination from rat blood after treatment with thiram, tetramethylthiuram monosulfide, ziram, or cyanamide. *Bull Environ Contam Toxicol* 32 (1984) 537-542.
134. Salgo MP, Oster G. Fetal resorption induced by disulfiram in rats. *J Reprod Fert* 39 (1974) 375-377.
135. Sauter AM, von Wartburg JP. Quantitative analysis of disulfiram and its metabolites in human blood by gas-liquid chromatography. *J Chromatography* 133 (1977) 167-172.
136. Savolainen H, Lehtonen E, Vainio H. CS<sub>2</sub> binding to rat spinal neurofilaments. *Acta Neuropathol* 37 (1977) 219-226.
137. Savolainen H, Tenhunen R, Elovaara E, Tossavainen, A. Cumulative biochemical effects of repeated subclinical hydrogen sulfide intoxication in mouse brain. *Int Arch Occup Environ Health* 46 (1980) 87-92.
138. Savolainen K, Hervonen H. Dithiocarbamate fungicides decrease histochemical reactivity of cholinesterases in the gut wall of the rat. *Arch Toxicol Suppl* 8 (1985) 272-276.
139. Savolainen K, Hervonen H, Lehto V-P, Muti MJ. Neurotoxic effects of disulfiram on autonomic nervous system in rat. *Acta Pharmacol Toxicol* 55 (1984) 339-344.
140. Seppäläinen AM, Haltia M. Carbon disulfide. In: Spencer PS, Schaumburg HH (eds.), *Experimental and clinical neurotoxicology*, Williams & Wilkins, New York, 1980 pp 356-373.
141. Serio R, Long RA, Taylor JE, Tolman RL, Weppelman RM, Olson G. The antifertility and antiadrenergic actions of thiocarbamate fungicides in laying hens. *Toxicol Appl Pharmacol* 72 (1984) 333-342.
142. Shinobu LA, Jones SG, Jones MM. Mobilization of aged cadmium deposits by dithiocarbamates. *Arch Toxicol* 54 (1983) 235-242.
143. Short RD Jr, Russel JQ, Minor JL, Lee C-C. Developmental toxicity of ferric dimethyldithiocarbamate and bis(dimethyldithiocarbamoyl) disulfide in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 35 (1976) 83-94.
144. Slade P. IUPAC commission on the development, improvement, and standardization of methods of pesticide residue analysis. *J AOAC* 59 (1976) 894-910.
145. Strømme JH. Effects of diethyldithiocarbamate and disulfiram on glucose metabolism and glutathione content of human erythrocytes. *Biochem Pharmacol* 12 (1963) 705-715.
146. Strømme JH. Interaction of disulfiram and diethyldithiocarbamate with serum proteins studied by means of a gel-filtration technique. *Biochem Pharmacol* 14 (1965) 381-391.
147. Strømme JH. Metabolism of disulfiram and diethyldithiocarbamate in rats with demonstration of an in vivo ethanol induced inhibition of the glucuronic acid conjugation of the thiol. *Biochem Pharmacol* 14 (1965) 393-410.
148. Strømme JH, Eldjarn L. Distribution and chemical forms of diethyldithiocarbamate and tetraethylthiuram disulfide (disulfiram) in mice in relation to radioprotection. *Biochem Pharmacol* 15 (1966) 287-297.
149. Susic V, Kovacevic R, Masirevic G. Sleep-walking cycle and behavior after diethyldithiocarbamate in the rat. *Arch Int Physiol Biochem* 88 (1980) 37-45.
150. Telkkä A, Kivalo R. The effect of tetraethylthiuram disulfide (disulfiram, antabuse) on the thyroid of the rat. *Acta Endocrinol* 27 (1958) 85-88.
151. Themido R, Brandao FM. Contact allergy to thiram. *Contact Derm* 10 (1984) 251.
152. Thompson PAC, Folb PI. The effects of disulfiram on the experimental C<sub>3</sub>H mouse embryo. *J Appl Toxicol* 5 (1985) 1-10.
153. Thuranszky K, Kiss I, Botos M, Szebeni A. Effect of dithiocarbamate-type chemicals on the nervous system of rats. *Arch Toxicol Suppl* 5 (1982) 125-128.
154. Towell JF, Cho J-K, Roh BL, Wang RH. Disulfiram and erythrocyte aldehyde dehydrogenase inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 33 (1983) 517-521.
155. Ueno T, Miyagishi T, Takahata N, Fujieda T. Electron microscopic studies on the cerebral lesions of rats in experimental chronic disulfiram poisoning. *Acta Neuropath (Berl)* 38 (1977) 221-224.
156. Upshall A, Johnson PE. Thiram-induced abnormal chromosome segregation in *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res* 89 (1981), 297-301.
157. Vainio H, Hemminki K, Wilbourn J. Data on the carcinogenicity of chemicals in the IARC monographs programme. *Carcinogenesis* 6 (1985) 1653-1665.
158. Vaitekūniene D. Effect of the pesticide TMTD on the morphofunctional state of rat gonads. In: Gurehinass SV (ed.), *Vopr Epidemiol Gig Litov SSR Mater Nauchn Konf Osdorevleniyu Vneshn Sredy, Vilna, 1973* pp 138-141, (på ryska).
159. Vekstein MSH, Khitshenko II. Ziram metabolism in warmblooded animals. *Hyg Sanit* 36 (1971) 28-33 (på ryska).
160. Verma BC, Sood RK, Sharma DK, Sidhu HS, Chauhan S. Improved spectrophotometric method for the determination of thiram residues in grains. *Analyst* 109 (1984) 649-650.
161. Watson CP, Ashby P, Bilbao JM. Disulfiram neuropathy. *Can Med Assoc J* 123 (1980) 122-126.
162. Weppelman RM, Long RA, Van Iderstine A, Taylor JE, Tolman RL, Peterson L, Olson G. Antifertility effects of dithiocarbamates in laying hens. *Biol Reprod* 23 (1980) 40-46.
163. Williams RT. *Detoxification Mechanisms*. Chapman & Hall, London 1959 p 129.

164. Wilson HTH. Rubber dermatitis. *Br J Derm* 81 (1969) 175-179.
165. World Health Organization (WHO)/Food and Agriculture Organization (FAO). Evaluation of the toxicity of pesticide residues in food. World Health Organization, Geneva 1965.
166. Woo Y-T. Carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity of carbamates, thiocarbamates and related compounds: an overview of structure-activity relationships and environmental concerns. *J Environ Sci Health* (1983) 97-133.
167. Wysocka-Paruszowska B, Osicka A, Brzezinski J, Gradowska I. An evaluation of the toxicity of thiram in combination with other pesticides. *Arch Toxicol Suppl* 4 (1980) 449-451.
168. Zdzienicka M, Hryniewicz M, Pienkowska M. Thiram-induced sperm-head abnormalities in mice. *Mutat Res* 102 (1982) 261-264.
169. Zdzienicka M, Zielenska M, Tudek B, Szymczyk T. Mutagenic activity of thiram in Ames tester strains of *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 68 (1979) 9-13.
170. Zemaitis MA, Greene FE. In vivo and in vitro effects of thiram disulfides and dithiocarbamates on hepatic microsomal drug metabolism in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 48 (1979) 343-350.
171. Zuccarello M, Anzil AP. A localized model of experimental neuropathy by tropical application of disulfiram. *Exp Neurol* 64 (1979) 699-703.

Insänt för publicering 1990-05-10.

## Appendix I.

### Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft

#### a. Disulfiram

Land	mg/m <sup>3</sup>	år	anm	ref
Danmark	-	1988		2
Finland	2	1987		11
	6		15 min	
Frankrike	2	1988		12
Island	-	1978		9
Nederländerna	2	1989		7
Norge	-	1984		1
Sovjetunionen	-	1978		6
Storbritannien	-	1988		4
Sverige	-	1988		3
USA (OSHA)	2	1989		8
(ACGIH)	2	1988-89		10
Västyskland	2	1988		5

#### b. Ferbam

Land	mg/m <sup>3</sup>	år	anm	ref
Danmark	5	1988		2
Finland	-	1987		11
Frankrike	10	1988		12
Island	5	1978		9
Nederländerna	10	1989		7
	5	1984		1
Sovjetunionen	-	1978		6
Storbritannien	10	1988		4
	20		STV	
Sverige	-	1988		3
USA (OSHA)	10	1989	totaldamm	8
	5		inhaled fraction	
(ACGIH)	10	1988-89		10
Västyskland	15	1988	totaldamm	5

## c. Thiram

Land	mg/m <sup>3</sup>	år	anm	ref
Danmark	2	1988		2
Finland	5	1987	S	11
	10		15 min	
Frankrike	5	1988		12
Island	5	1978		9
Nederländerna	5	1989		7
Norge	5	1984	A	1
Sovjetunionen	0,5	1978		6
Storbritannien	5	1988		4
	10		STV	
Sverige	-	1988		3
USA (OSHA)	5	1989		8
(ACGIH)	5	1988-89		10
Västtyskland	5	1988	totaldamm	5

## d. Ziram

Land	mg/m <sup>3</sup>	år	anm	ref
Danmark	-	1988		2
Finland	-	1987		11
Frankrike	-	1988		12
Island	-	1978		9
Nederländerna	-	1989		7
Norge	-	1984		1
Sovjetunionen	-	1978		6
Storbritannien	-	1988		4
Sverige	-	1988		3
USA (OSHA)	-			8
(ACGIH)	-			10
Västtyskland	0,1	1988	S	5

A = allergen

S = hudupptag

STV = korttidsvärde

## Referenser till appendix I

- Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning till arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr 361, Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo 1984.
- Grænseværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet-anvisning Nr 3.1.0.2. København 1988.
- Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling. Hygieniska gränsvärden. AFS 1987:12, Solna 1987.
- Guidance Note EH 40/88 from the Health and Safety Executive. Occupational Exposure Limits 1988. ISBN 0-11-885404-6.

5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstoff-toleranzwerte 1988, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1988.

6. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt Luft 39 (1978) 56-62.

7. De nationale Mac-lijst 1989. Arbeidsinspectie P 145, Voorburg 1989.

8. Rules and regulations. Fed Reg 54 (1989) 2329-2984.

9. Skra um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haettuleg efni i andrumslofti a vinnustöðum. Öryggisefirlit ríkisins, Reykjavík 1978.

10. Threshold limit values and biological exposure indices for 1988-89. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati 1988.

11. HPT-arvot 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhallitus, Tampere 1988.

12. Valeur limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des lieux de travail. ND 1707-133-88, Cah Notes Doc No 133, 1988.