

1990:

1. **Rolf Nordlinder och Bengt Järholm:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Cyklohexylamin, Diisopropylamin och Isopropylamin
2. **Anton A. E. Wibowo:**
DEC and NEG Basis for an Occupational Health Standard. 7/8-Carbon Chain Aliphatic Monoketones. (2-Heptanone, 3-Heptanone, Ethylamylketone and Methylisoamylketone).
3. **Christine Brulin, Björn Gerdle, Jonas Höög, Gunnevi Sundelin, Berit Nilsson, Marianne Ahlberg och Elsy Jönsson:**
Besvär i rörelseorganen hos anställda vid en monteringsindustri.
4. **Gunnar Steineck:**
Epidemiological Studies on Urothelial Cancer.
5. **Christina Reuterwall, Leif Aringer, Carl-Gustaf Elinder, Leif Juringe, Agneta Ranng, Marianne Ekdahl, Rosalind Eriksson, Britta Gillstedt-Hedman, Göran Hägg, Jan-Olof Levin, Mats Olsson, Anneli Pehrsson och Gunnar Rosén:**
Genotoxisk exponering i koksverksarbete, bedömt med flera metoder för 'biological monitoring'
6. **Per Malmberg:**
Yrken/arbetsmiljöer med hög sjuklighet i respirationsorganen.
7. **Lars Olander, Anders Colmsjö, Bo Holmberg, Staffan Krantz och Ulf Landström:**
Teknisk förändring och dess inverkan på arbetsmiljö: Freoner och freonersättningsmedel.
8. **Ann-Therése Karlberg:**
Yrkesbetingad kolofoniumallergi. Identifiering av kontaktallergena ämnen i omodifierat hart.
9. **Arne Wennberg, Gabriel Cizinsky, Maud Hagman, Anders Iregren, Lotta Johansson och Göran Struwe:**
Manganexponering i svensk smältverksindustri – en hälsorisk för nervsystemet.
10. **Göran M Hägg, Jaan Suurkula och Åsa Kilbom:**
Prediktorer för belastningsbesvär i skuldra/nacke. En longitudinell studie på kvinnliga montörer.
11. Kriteriedokument för gränsvärden. Yrkesmässig exponering för lågfrekventa magnetfält.
12. **Peter M.J. Bos:**
DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard. 2-Hexanone.
13. **Kerstin Johansson och Mats Hagberg:**
Riskidentifiering av vibrationsrelaterade handbesvär – Validitetsaspekter på frågeformulär.
14. **Gunnar Ahlberg jr:**
Epidemiological studies on occupational factors and pregnancy outcome.
15. **Göran Tornling, Jan Tollqvist, Alf Askergren, Nils Hallin, Christer Hogstedt, Berit Salomon, Eva Stålfors och Alfred Szamosi:**
Ger långvarigt betongarbete ökad risk för silikos?
16. **Lars Lindbeck och Ulf P. Arborelius:**
Bestämning av dynamiska belastningar på rörelseapparaten.
17. **Eva Støttrup Hansen, Anders Ahlbom, Olav Axelsson, Christer Hogstedt, Uffe Juul Jensen och Jørn Olsen:**
"Negative Results" – no effect or information? A review of some problems in occupational epidemiology.
18. **Carin Sundström-Frisk:**
Löneformens betydelse för hälsa och säkerhet.
19. **Åsa Kilbom och Mats Hagberg:**
Arbetsrelaterade muskuloskeletala sjukdomar – riskyrken och riskfaktorer.
20. **Gunnar Aronsson och Carl Åborg:**
Datorstöd och bildskärmsarbete: utvecklingsstrategier och arbetsmiljökonsekvenser.
21. **Christer Hogstedt och Rolf Alexandersson:**
Dödsorsaker hos hårdmetallarbetare.
22. **Gunnh Mellström:**
Skyddshandskar och skyddskrämer för yrkesmässigt bruk. – En kunskapsöversikt.
23. **Lars Olander:**
Laserskrivare och luftföroreningar. En översikt.
24. **Ronnie Lundström, Trygve Strömberg och Göran Lundborg:**
Taktometri för diagnostik av sensoriska neuropatier. Sammanställning av referenströsklar.
25. **Ingvar Holmér:**
Arbete i värme. Konsekvenser av bedömning med WBGT.
26. **Kai Savolainen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 89. Tiuramer och Dimetylditiokarbamater.
27. **Ingvar Lundberg:**
Dödsorsaker och cancersjuklighet hos långvarigt lösningsmedelsexponerade färgindustriarbetare.
28. **Bengt Sjögren och Ulf Ulfvarson:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 90. Svetsgaser och svetsrök.
29. **Hans S R Walker, Mats Hedlin, Birgitta K Walker och Jan A Weiner:**
Yrkesrelaterade belastningsskador. Riskidentifiering med hjälp av ISA.

Arbete och Hälsa 1991:14

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

95. Isoforon

Brita Beije och Per Lundberg

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 problem-områden 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.

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.

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

Redaktionell granskning sker vid gruppens sekretariat vid Arbetsmiljöinstitutet i Solna. Vetenskaplig sekreterare är Brita Beije.

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

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

Värderingen av det insamlade materialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av docent Brita Beije och fil. dr. Per Lundberg, Arbetsmiljöinstitutet, Solna.

Utskriften har gjorts av Karin Sundström vid NEG sekretariat, Arbetsmiljöinstitutet, Solna

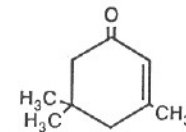
Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte 1990-11-13 antagits som dess dokument.

Innehåll

1. Fysikaliska och kemiska data	1
2. Användning och förekomst	1
2.1. Användning och luftkoncentrationer i arbetsmiljö	1
2.2. Metoder för analys av luftkoncentrationer	2
3. Kinetik	2
3.1. Upptag, biotransformation, utsöndring	2
3.2. Biologiska exponeringsindikatorer	2
4. Allmän toxikologi	2
5. Organeffekter	3
5.1. Effekter på hud och slemhinnor	3
5.2. Effekter på andningsorganen	3
5.3. Effekter på lever	3
5.4. Effekter på njurar	3
5.5. Effekter på mag-tarmkanalen	4
5.6. Effekter på hjärta och blodkärl	4
5.7. Effekter på blod och blodbildande organ	4
5.8. Effekter på centrala nervsystemet	4
5.9. Effekter på perifera nervsystemet	4
5.10. Effekter på ögon	5
6. Immuntoxicitet och allergier	5
7. Mutagenicitet, genotoxicitet	5
8. Carcinogenicitet	6
9. Reproduktionstoxikologi	6
10. Samband mellan exponering, effekt och respons	7
11. Forskningsbehov	8
12. Diskussion och värdering	8
13. Sammanfattning	8
14. Summary	9
15. Referenser	10
Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av isoforon i luft	12

1. Fysikaliska och kemiska data

Kemiskt namn:	3,5,5-Trimetyl-2-cyklohexen-1-on
CAS nummer:	78-59-1
Synonymer:	Isoforon, Trimetylhexenon, Isoacetofenon, α -Isoforon
Formel:	$C_9H_{14}O$
Strukturformel:	



Molvikt:	138,2
Smältpunkt:	-8,1° C
Kokpunkt:	215° C
Ångtryck (20° C):	0,03 kPa
Densitet (20° C):	0,92 g/ml
Omräkningsfaktorer:	1 mg/m ³ = 0,174 ppm 1 ppm = 5,744 mg/m ³

Vid rumstemperatur är isoforon en färglös vätska med pepparmyntslukande lukt. Luktgränsen har angivits till 0,2 ppm (1,15 mg/m³) (1).

Isoforon är lösligt i vatten och blandbart med de flesta organiska lösningsmedel.

2. Användning förekomst

2.1. Användning och luftkoncentrationer i arbetsmiljö

Isoforon är ett utmärkt lösningsmedel för många fetter och oljor. Ämnet används som lösningsmedel för lacker, bläck, och förtunningsmedel. I bläck och förtunningsmedel, använda vid ett screen-tryckeri, var halten isoforon mellan 10 och 75% (19).

Vid bestämning av lufthalter av lösningsmedel i ett screen-tryckeri uppmättes mellan 3,5 ± 1,8 och 14,5 ± 6,2 ppm isoforon (20,1 ± 10,3 resp. 83,3 ± 35,6 mg/m³) vid olika processteg. I andningszonen uppmättes på motsvarande sätt mellan 8,3 ± 5,6 och 17,8 ± 5,5 ppm (47,7 ± 32,2 resp. 102,2 ± 31,6 mg/m³). Provtagningsstiden var 50-90 min och angivna värden är tidsvägda medelvärden (19).

2.2. Metoder för analys av luftkoncentrationer

Provtagning av isoforon i luft kan ske på kolrör. En totalvolym av 12 liter pumpas genom kolröret med en flödes hastighet på upp till 0,2 l/min. Provet desorberas med koldisulfid varefter analysen sker med gaskromatografi. Metoden anges vara lämplig för luftkoncentrationer mellan 2 och 400 mg/m³ (15, 26).

På senare tid har andra fasta adsorbenter än kol använts. Vid en jämförelse mellan olika adsorbenter rekommenderas XAD polymerer framför kol främst därför att isoforon sönderdelas vid förvaring när det är adsorberat på kol (11).

En annan metod innebär adsorption av isoforon på porös polymer (Tenax-GC), termisk desorption och gaskromatografisk analys. Metoden har en "säker" provtagningsvolym på 3700 liter (28 000 l/g adsorbent) och lämplig desorptionstemperatur är 170° C (3).

3. Kinetik

3.1. Upptag, biotransformation, utsöndring

Data över upptag, distribution, biotransformation och utsöndring av isoforon hos människa saknas.

Kanin, som erhållit en peroral engångsdos (gavage) av isoforon, 1 g/kg kroppsvikt, utsöndrade en del av dosen via utandningsluften. I urin, som uppsamlades under 48 timmar analyserades, förutom ometaboliserat isoforon, 5,5-dimetylcyklohexen-3-on och 5,5-dimetylcyklohexen-1-karboxylsyra, vilka bildats genom metyloxidation av isoforon. Vidare återfanns i urin isoforol, bildad genom reduktion av ketogruppen och utsöndrad som konjugat med glukuronsyra, dihydroisoforon samt cis- och trans-trimetyl-3,5,5-cyklohexanol. Den senare produkten har troligen bildats via dihydroisoforon genom dismutation (8, 24).

3.2. Biologiska exponeringsindikatorer

Det föreligger inte några utarbetade metoder för biologisk exponeringskontroll vid exponering för isoforon.

4. Allmän toxicologi

Följande toxicitetsdata finns rapporterade från djurstudier (16):

LD ₅₀	oral	rått	2330 mg/kg
LD ₅₀	hud	rått	1500 mg/kg
LC ₂₀	inhalation 4 tim	rått	1840 ppm (10569 mg/m ³)

I en studie (22) exponerades grupper av 10 råttor och 10 marsvin i 6 veckor (8 tim/dag, 5 dagar/vecka) för 0, 25, 50, 100, 200 och 500 ppm isoforon (0, 144, 287, 574, 1149 och 2872 mg/m³). I den högsta dosgruppen dog 9/20 djur.

Vid 200 ppm dog 3/18 djur och vid 100 ppm dog 2/16 djur. För samtliga dessa tre dosgrupper rapporterades en förlångsammad kroppstillväxt.

LD₅₀-värdet för isoforon i kombination med andra organiska ämnen har bestämts. Totalt 26 ämnen testades individuellt tillsammans med isoforon. I varje test-par användes 50% (v/v) av vardera ämnet, som intuberades på råttor. Resultaten tyder på additiv effekt (23).

5. Organeffekter

5.1. Effekter på hud och slemhinnor

Vid en studie (20) exponerades 12 försökspersoner under 15 min för isoforon. Vid 10 ppm (57,4 mg/m³) reagerade 40% av personerna mot lukten, men de flesta ansåg att de skulle kunna acceptera 8 timmars exponering för den koncentrationen. Vid 25 ppm (144 mg/m³) klagade 70% på lukten och hos de flesta förekom irritation av ögon, näsa och hals.

I Patty (10) nämns, utan angivande av källa, att yrkesmässig exponering för 40 ppm (230 mg/m³) isoforon och högre resulterat i irritation av ögon, näsa och hals.

Minskad andningshastighet hos mus har använts som test på irritation. Andningshastigheten mäts 10 min före exponering och 5 min under exponering. Minst fyra olika koncentrationer av testsubstansen används och RD₅₀-värdet beräknas. RD₅₀-värdet är den koncentration som ger en 50 %-ig sänkning av andningshastigheten. För isoforon har RD₅₀-värdet beräknats till 27,8 ppm (159,7 mg/m³) (6).

Isoforon, 0,5 ml, applicerat på kaninhud uppges ha en mild irritativ effekt (25).

5.2. Effekter på andningsorganen

Data över effekter på människa saknas.

Från djurstudier finns rapporterat blodansamling och inflammation i lungor hos råttor och marsvin som exponerats för 500 ppm isoforon (2872 mg/m³) under 6 veckor, 8 tim/dag, 5 dagar/vecka (22).

5.3. Effekter på lever

Data över effekter på människa saknas.

Hos råttor och marsvin som exponerats i 6 veckor, (8 tim/dag, 5 dagar/vecka) för 500 ppm isoforon (2 872 mg/m³) noterades blodansamling i lever och "cloudy swelling" i levercellerna vid mikroskopisk undersökning (22).

5.4. Effekter på njurar

Data över effekter på människa saknas.

När råttor och marsvin exponerats för isoforon i 6 veckor, (8 tim/dag, 5 dagar/vecka) sågs patologiska förändringar när exponeringen varit 50 ppm (287 mg/m³) eller högre. Dilatation av Bowman's kapsel och "cloudy swelling" av tubulärt epitel var en typisk påverkan. I den högsta dosgruppen (500 ppm,

2872 mg/m³) förekom blodansamling och nekros av epitelet (22). I denna dosgrupp förekom även högre halt albumin i urinen än normalt.

I en senare studie gavs isoforon i.p. 5 gånger/vecka i 2 veckor till råtta. Varje dos motsvarade 10% av LD₅₀-värdet. Varannan dag togs ett 24 timmars urinprov vilket analyserades med avseende på albumin, β₂-mikroglobulin och β-N-acetylglukosaminidas. Värderna från de exponerade djuren skilde sig inte från kontrolldjuren (2). (Enligt en opublicerad studie refererad i Patty (10) är LD₅₀ i.p. för råtta 400-800 mg/kg kroppsvikt). Se även kapitel 8.

5.5. Effekter på mag-tarmkanalen

Data över effekter av isoforon på mag-tarmkanalen saknas för såväl människa som försöksdjur.

5.6. Effekter på hjärta och blodkärl

Data över effekter av isoforon på hjärta och blodkärl saknas för människa.

Kontinuerlig exponering av marsvin i 24 timmar för 300 ppm isoforon (1723 mg/m³) orsakade förhöjd hjärtslagshastighet troligen på grund av irritation (21).

5.7. Effekter på blod och blodbildande organ

Data över effekter på människa saknas.

På råtta och marsvin, som exponerats för 500 ppm isoforon (2827 mg/m³) i 6 veckor (8 tim/dag, 5 dagar/vecka), observerades ospecificerade blodcells-förändringar. Dessa sågs inte vid 200 ppm (1149 mg/m³) eller lägre koncentrationer (22).

5.8. Effekter på centrala nervsystemet

I en opublicerad rapport refererad av NIOSH (14) anges att arbetare som exponerats för 5-8 ppm isoforon (28,7-46,0 mg/m³) klagat över trötthet och illamående. Efter förbättring av ventilationen sänktes koncentrationen till 1-4 ppm (5,7-23,0 mg/m³) och klagomålen uteblev.

Höga koncentrationer isoforon (mättad luft) orsakade dödsfall hos råtta, troligen orsakad av paralytisk andningscentrum (21).

Effekter på centrala nervsystemet av isoforon har studerats med en metod som ursprungligen togs fram för bedömning av antidepressiva medels effektivitet (7). Effekten beräknas genom att mäta "örörlighetstiden" för möss som utsätts för ett "behavioural despair swimming" test. Den koncentration av isoforon som gav 50% minskning av örörlighetstiden beräknades till 110 ppm (632 mg/m³). Signifikansen av detta försök när det gäller att bedöma toxicitetsgraden är okänd.

5.9. Effekter på perifera nervsystemet

Data över effekter av isoforon på det perifera nervsystemet saknas för såväl människa som försöksdjur.

5.10. Effekter på ögon

Vid applikation i kaninögon gav utspädd isoforon (0,1 ml) upphov till inflammation i ögonlock och bindehinna samt grumling (opacitet) av hornhinnan (25). I ett tidigare test (5) hade isoforon en måttligt skadande effekt på hornhinna (4 på en 10-gradig skala, där 10 är den allvarligaste skadan).

Grumling av hornhinnan och nekros erhöles hos marsvin, men ej råtta, som exponerats i minst 4 timmar för 840 ppm isoforon (4823 mg/m³) (21).

6. Immunotoxicitet och allergier

Det finns inga rapporter om immunotoxicitet eller allergier.

7. Mutagenicitet, genotoxicitet

Isoforon har testats i det s. k. Ames testet med olika Salmonella stammar (TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 98) som genetisk testorganism, samt med och utan mitokondriefri leverfraktion (S9) som metaboliserande system. Arochlorinducerad lever S9 från hamster respektive råtta användes. Ingen ökning av mutationsfrekvensen kunde påvisas inom det undersökta dosintervallet 33 - 1000 µg/platta. (13).

Med muslymfoma L5178Y/TK⁺ testet har motsägende resultat publicerats. I en studie (18) inom dosintervallet 0,13-1,3 µg/ml, har endast negativa resultat redovisats, både med och utan S9 mix. I en annan studie som utfördes inom "National Toxicology Program" i USA (NTP) (12, 17), kunde man påvisa en signifikant ökning av antalet mutanter i frånvaro av S9 mix. Diskrepansen mellan de två laboratorierna är svårklarad då de båda studierna utförts under snarlika betingelser, samt inom samma dosintervall (upp till letaldosen 1600 µg/ml).

Isoforon inducerade ingen DNA reparation (Unscheduled DNA Synthesis) i primära rått hepatocyter som behandlades inom dosområdet 0,005 - 0,20 µl/ml. Den toxiska dosen i detta system var 0,40 µl/ml (18).

Gulati et al (9) har studerat effekten av isoforon på förekomsten av kromosom-aberrationer (ABS) och systerkromatidutbyten (SCE) i Chinese hamster ovary (CHO) celler. Ingen ökning av antalet ABS noterades vid doser upp till 1600 µg/ml, medan en signifikant induktion av SCE påvisades i frånvaro av S9, och vid doser mellan 500-1000 µg/ml. Det bör dock noteras att isoforon vid dessa doser är cytotoxiskt.

O'Donoghue et al (18) har studerat den genotoxiska effekten av isoforon in vivo. Inga mikrokärnor inducerades i benmärgen hos i.p. exponerade möss (0,54 ml/kg kroppsvikt, 497 mg/kg).

Resultaten från de studier som utförts med isoforon, (Ames, muslymfoma, UDS i primära hepatocyter, ABS och SCE i CHO celler, MN i benmärg) är huvudsakligen negativa, med några få, tveksamma positiva resultat. Det får således anses som osannolikt att isoforon skulle utgöra en genotoxisk risk för människa.

8. Carcinogenicitet

En cancerstudie på råtta och mus har genomförts i NTPs regi (4, 17). Isoforon löst i majsolja gavs med gavage 5 dagar/vecka. I en förstudie erhöj grupper om 5 råttor och 5 möss av vardera könet doser på 0, 125, 500, 1000 eller 2000 mg/kg kroppsvikt under 2 veckor. I den högsta dosgruppen avled 4/5 hanrättor, 1/5 hanrättor och samtliga 5 hanmöss under försökets gång. Inga ämnesrelaterade effekter observerades.

I en andra förstudie om 16 veckor erhöj 10 råttor och 10 möss av vardera könet doser på 0, 62,5, 125, 250, 500 eller 1000 mg/kg kroppsvikt (oral gavage, 5 dgr/vecka). Hos råtta noterades inte några ämnesrelaterade skador. Av mössen avled i högdosgruppen 3/10 honor och 1/10 hanar under studiens gång. Dessa dödsfall bedömdes vara ämnesrelaterade. Kroppsvikten var hos mushanar i de tre högsta dosgrupperna ca 10% lägre än hos kontrollerna.

I fullskalestudien på 103 veckor erhöj 50 råttor och 50 möss av vardera könet doser på 0, 250 (lågdos) och 500 (högdos) mg/kg via oral gavage 5 dgr/vecka. Exponering för 500 mg/kg var associerad med förkortad livslängd hos råtta. Inga kliniska tecken på ämnesrelaterad toxicitet observerades.

Vid den patologiska undersökningen noterades hos råtthanar njurtubulär hyperplasi hos 4/50 i högdosgruppen, 1/50 i lågdosgruppen, 0/50 i kontrollen; tubulärt adenom hos 2/50, 0/50 resp 0/50; tubulärt adenocarcinom hos 1/50, 3/50 resp. 0/50; epitelhyperplasi i njurbäcken hos 5/50, 5/50 resp. 0/50. Dessutom förekom i högdosgruppen 5 fall av carcinom i preputialkörteln (förhud) och en förhöjd incidens av fettinlagring i binjurebarkceller (26/50 i högdos, 21/50 i lågdos och 7/50 i kontroller).

Hos råtthonor diagnosticerades inte några neoplasmer i njurarna men en förhöjd incidens av nefropati noterades i de båda dosgrupperna. Några övriga neoplastiska eller icke-neoplastiska skador noterades inte.

När det gäller mushanar noterades hepatocellulära neoplasmer (adenom och carcinom) hos 29/50 i högdosgruppen, 18/50 i lågdosgruppen och 18/40 i kontrollgruppen. Subkutana fibrosarkom observerades hos 14/50, 8/50 resp 6/48 djur och lymfom eller leukemi noterades hos 5/50, 19/50 resp. 8/48 djur.

Den enda skada, neoplastisk eller icke-neoplastisk, som noterades hos honmöss var leverneoplasier. Incidensen var 8/50 i högdosgruppen, 6/50 i lågdosgruppen och 4/50 i kontrollgruppen.

Den primära effekten vid långtidsexponering för isoforon är de proliferativa skadorna hos hanrättor. Även preputialkörtelcarcinom (hanrätta) och hepatocellulära neoplasmer (hanmöss) synes vara ämnesrelaterade. Författarna (4) förmodar att isoforon kan ha en promotiv cancerteffekt hos hanrättor och -möss, alternativt att någon biotransformationsprodukt är orsaken. Enligt NTP (17) föreligger det "some evidence" för carcinogenicitet hos hanrättor, "equivocal evidence" hos hanmöss och "no evidence" hos honrättor och honmöss.

9. Reproduktionstoxikologi

Det finns inga rapporter om reproduktionstoxikologiska effekter av isoforon.

10. Samband mellan exponering, effekt och respons

Det föreligger endast ett fåtal rapporter om effekter på människa av exponering för isoforon. Data framgår av Tabell I. Även när det gäller försöksdjur föreligger endast ett fåtal studier där djuren exponerats via inhalation av isoforon. Resultaten sammanfattas i Tabell II.

Tabell I. Humaneffekter vid exponering för isoforon

Dos	Tid	Effekt	Ref
229,8 mg/m ³	yrkesmässig	irritation av ögon, näsa, hals	10
143,6 mg/m ³	15 min	irritation av ögon, näsa, hals	20
57,4 mg/m ³	15 min	40% reagerade på lukten, kan accepteras under en 8 tim arbetsdag	20
28,7-46,0 mg/m ³	yrkesmässig	trötthet och illamående	14
5,7-23,0 mg/m ³	yrkesmässig	inga klagomål på trötthet och illamående	14

Tabell II. Effekter på försöksdjur vid inhalation av isoforon

Dos	Tid	Djurart	Effekt	Ref
10569 mg/m ³	4 tim	råtta	LC ₂₀	16
4823 mg/m ³	4 tim	marsvin	grumling av hornhinna + nekros	21
1723 mg/m ³	24 tim	marsvin	förhöjd hjärtslagshastighet	21
2872 mg/m ³	6 veckor	råtta	blodansamling i lunga, lever och njure,	
	8 tim/d, 5d/v	marsvin	inflammation i lunga, nekros av njurepitel, ospecificerade blodförändringar, 9/20 djur avled	22
1149 mg/m ³	6 veckor	råtta,	"cloudy swelling" av tubulärt epitel i njurar,	
	8 tim/d, 5 d/v	marsvin	förlängsammat kroppstillväxt, inga ospecificerade blodförändringar, 3/18 djur avled	22
631,5 mg/m ³	?	mus	50% försämring i "behavioural dispair swimming test"	7
287,2 mg/m ³	6 veckor	råtta	"cloudy swelling" av tubulärt epitel i njurar	
	8 tim/d 5 d/v	marsvin	förlängsammat kroppstillväxt, 2/16 avled	22
159,7 mg/m ³	ca 5 min	mus	RD ₅₀ (halvering av andningshastighet)	6
143,6 mg/m ³	6 veckor	råtta	inga noterade effekter	22
	8 tim/d, 5 d/v	marsvin		

11. Forskningsbehov

För att få en klarare bild av isoforons effekter är det önskvärt med toxikokinetiska studier inklusive analys och kvantifiering av upptag, biotransformation och utsöndring. I samband med detta bör man försöka fastställa lämpliga metoder för biologisk monitoring.

Epidemiologiska studier saknas helt och är därför önskvärda, liksom studier över isoforons eventuella reproduktionstoxiska effekt. Dessutom bör studier genomföras för att utvärdera den biokemiska bakgrunden till cancereffekten och de proliferativa skadorna.

12. Diskussion och värdering

De två uppgifter som föreligger från yrkesmässig exponering utgör båda andrahandsinformation vilket gör dem svårbedömbara. Från experimentella studier kan man dra slutsatsen att exponering i 15 minuter för koncentrationer ner mot 50 mg/m³ påverkar luktsinnet och kan upplevas som irriterande.

Inhalationsstudier med isoforon på försöksdjur har maximalt utförts under 6 veckor, varför det är omöjligt att bedöma eventuella långtidseffekter. Vid exponering av råttor och marsvin under 6 veckor noterades inte några kliniska eller patologiska förändringar när koncentrationen var 144 mg/m³. Korttidsexponering för ca 160 mg/m³ var luftvägsirriterande på mus mätt som förändring (minskning) av andningshastigheten.

Baserat på tillgänglig information tycks den kritiska effekten vid exponering för isoforon vara en slemhinneirritation.

13. Sammanfattning

Brita Beije & Per Lundberg Isoforon 95. Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1991:14, sid 1-12.

Dokumentet sammanfattar tillgängliga data rörande hälsorisker vid isoforonexponering.

Isoforon används industriellt som lösningsmedel för bl a fetter, oljor, lacker, bläck och förtunningsmedel.

Det finns få data över effekter hos exponerade personer. Irritation av ögon, näsa och hals har dock rapporterats vid exponering för 25 ppm (144 mg/m³) isoforon, och enligt en annan rapport har arbetare klagat över trötthet och illamående redan vid 5-8 ppm.

I djurstudier med exponering via inhalation av höga halter isoforon har effekter rapporterats på bl a andningsorganen (blodansamling och inflammation i lungor), lever (blodansamling och "cloudy swelling") och njurar (blodansamling och nekros av epitelet) hos råttor och marsvin, hjärtslagshastigheten hos marsvin, blodceller hos råttor och marsvin, samt ögon (grumling av hornhinna) hos marsvin.

Inga rapporter om immunotoxicitet eller allergier förekommer. Den genotoxiska effekten av isoforon har studerats i ett flertal korttidstester in vitro med bakterier

och mammalieceller. Resultaten är huvudsakligen negativa. Inga mikrokärnor induceras i benmärgen hos i. p. exponerade möss.

I NTPs cancerstudie observerades en viss förhöjning av cancerincidensen hos hanrättor, medan effekten hos hanmöss bedömdes som tveksam. Hos rättor och möss av honkön förekom däremot inga evidens för cancer.

Nyckelord: isoforon, exponering, inhalation, slemhinnor, andningsorgan, lever, njure, blodceller, oral gavage, cancerstudie, hygieniska gränsvärden.

14. Summary

Brita Beije & Per Lundberg. Isoforone 95. The Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1991:14, pp 1-12.

The document summarizes available data concerning health effects due to isophorone exposure.

Isoforone is used in industry as a solvent for fat/grease, oil, lacker, ink and diluents.

There are few data regarding the effects in exposed humans. However, irritation of eyes, nose and throat has been reported after exposure to 25 ppm (144 mg/m³) isophorone. According to another report, workers have complained about fatigue and nausea already at 5-8 ppm.

In animal studies, using exposure via inhalation of high concentrations of isophorone, effects have been reported on the lungs (accumulation of blood and inflammation), liver (accumulation of blood and cloudy swelling) and kidneys (accumulation of blood and necrotic epithelium) of rats and guinea pigs, heart frequency in guinea pigs, growth in mice and guinea pigs, blood cells from rats and guinea pigs, and eyes (opacity of cornea) in guinea pigs.

There are no reports regarding immunotoxicity or allergy. The genotoxic effect of isophorone has been studied in several short term tests in vitro with bacteria or mammalian cells. The results are mainly negative. No micronuclei were induced in the bone marrow of mice exposed to isophorone by i. p. injection. In NTP's cancerbioassay there was some evidence of carcinogenicity in male rats, and equivocal evidence of carcinogenicity in male mice. There was no evidence of carcinogenicity in female rats and mice.

In Swedish, 26 references.

Key words: isophorone, exposure, inhalation, mucous membranes, respiratory organs, liver, kidney, blood cells, oral gavage, cancerbioassay, occupational exposure limits.

15. Referenser

1. Amoores JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3 (1983) 272-290.
2. Bernard AM, de Ruisis R, Normand J-C, Lauwerys RR. Evaluation of the subacute nephrotoxicity of cyclohexane and other industrial solvents in the female Sprague-Dawley rat. *Toxicol Lett* 45 (1989) 271-280.
3. Brown RH, Purnell CJ. Collection and analysis of trace organic vapour pollutants in ambient atmospheres. The performance of a Tenax-GC adsorbent tube. *J Chromatogr* 178 (1979) 79-90.
4. Bucher JR, Huff J, Kluwe WM. Toxicology and carcinogenesis studies of isophorone in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicology* 39 (1986) 207-219.
5. Carpenter CP, Smyth Jr HF. Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 29 (1946) 1363-1372.
6. De Ceaurriz JC, Micillino JC, Bonnet P, Guenier JP. Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol Lett* 9 (1981) 137-143.
7. De Ceaurriz J, Micillino JC, Marignac B, Bonnet P, Muller J, Guenier JP. Quantitative evaluation of sensory irritating and neurobehavioural properties of aliphatic ketones in mice. *Fd Chem Toxicol* 22 (1984) 545-549.
8. Dutertre-Catella H, Nguyen P, Dang Q, Truhaut R. Transformations métaboliques de la triméthyl-3,5,5-cyclohexène-2-one-1 (isophorone). *Toxicol Eur Res* 1 (1978) 209-216.
9. Gulati DK, Wit K, Anderson B, Zeiger E, Shelby MD. Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in chinese hamster ovary cells in vitro III: Results with 27 chemicals. *Environ Molec Mut* 13 (1989) 133-193.
10. Krasavage WJ, O'Donoghue, JL, Di Vincenzo GD. Ketones. In Clayton GD, Clayton FE (eds) *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd rev ed, Vol 2C. John Wiley & Sons, New York 1982, pp 4709-4800.
11. Levin J-O, Carleborg L. Evaluation of solid sorbents for sampling ketones in work-room air. *Ann Occup Hyg* 31 (1987) 31-38.
12. McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ. Response of the L5178Ytk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Molec Mut* 12 (1988) 85-154.
13. Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mut* 8 (1986) 1-119.
14. NIOSH. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to ketones. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 1978.
15. NIOSH. Manual of Analytical Methods, 2nd ed. Vol 3. Method S367. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 1977.
16. NIOSH. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances 1985-86, Vol 2. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 1987, pp 1772-1773.
17. NTP. Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Isophorone (CAS No. 78-59-1) in F344/N Rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NIH Publication 86-2547. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC 1986.
18. O'Donoghue J L, Haworth SR, Curren RD, Kirby PE, Lawlor T, Moran EJ, Phillips RD, Putnam DL, Rogers-Back AM, Slesinski RS, Thilagar A. Mutagenicity studies on ketone solvents, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, and isophorone. *Mutat Res* 206 (1988) 149-161.
19. Samimi B. Exposure to isophorone and other organic solvents in a screen printing plant. *Am Ind Hyg Assoc J* 43 (1982) 43-48.
20. Silverman L, Schulte HF, First MW. Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 28 (1946) 262-266.
21. Smyth Jr HF, Seaton J. Acute response of guinea pigs and rats to inhalation of the vapors of isophorone. *J Ind Hyg Toxicol* 22 (1940) 477-483.
22. Smyth Jr HF, Seaton J, Fischer L. Response of guinea pigs and rats to repeated inhalation of vapors of mesityl oxide and isophorone. *J Ind Hyg Toxicol* 24 (1942) 46-50.
23. Smyth Jr HF, Weil CS, West JS, Carpenter CP. An exploration of joint toxic action: Twenty-seven industrial chemicals intubated in rats in all possible pairs. *Toxicol Appl Pharmacol* 14 (1969) 340-347.
24. Truhaut R, Dutertre-Castella H, Nguyen P. Premier résultats de l'étude du métabolisme chez le lapin d'un solvant industriel: l'isophorone. *CR Acad Sci (Paris) D271* (1970) 1333-1336.
25. Truhaut R, Dutertre-Castella H, Nguyen P, Daunet J. Étude de la toxicité d'un solvant industriel: l'isophorone - pouvoir irritant vis-à-vis des téguments et des muqueuses. *Eur J Toxicol* E5 (1972) 31-37.
26. White LD, Taylor DG, Mauer PA, Kupel RE. A convenient optimized method for the analysis of selected solvent vapors in the industrial atmosphere. *Am Ind Hyg Assoc J* 31 (1970) 225-232.

Insänt för publicering 1991-03-21

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

Land	mg/m ³	ppm	år	ref
Danmark	25	5	1988	1
Finland 8 tim	28	5	1987	2
15 min	56	10		
Island	25	5	1978	3
Nederländerna A	25	5	1989	4
Norge	25	5	1989	5
Sverige A	30	5	1990	6
USA (ACGIH) ^A	25	5	1990-91	7
(NIOSH) ^B	23	4	1989	8
Tyskland ^C	-	-	1990	9

A) Takgränsvärde (TGV)

B) Tidsavvägt medelvärde (TWA)

C) Maximal arbetsplatskoncentration (MAK)

Referenser till appendix

1. Arbejdstilsynet. Graensevaerdier for stoffer og materialer. AT-anvisning Nr.3.1.0.2. Köpenhavn (1988).
2. Työhygieniset raja-arvot eri maissa. Katsauksia 82. Työterveyslaitos, Helsinki (1987).
3. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitrefni og haettuleg efni i andrumslofti á vinnustöðum. Öryggisefirlit ríkisins. Reykjavík (1978).
4. De Nationale MAC-Lijst 1989. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1989. ISSN: 0166-8935.
5. Administrative normer for forurensninger i arbeids-atmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillings-nr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1989).
6. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1990:13. ISSN 0348-2138.
7. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists INC) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 1990-91. Cincinnati OHIO.
8. Rules and Regulations. Fed Reg 54 (1989) 2329-2984.
9. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. DFG 1990.