

1997:24

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 18

*Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden*  
*Ed. Per Lundberg*

---

ARBETE OCH HÄLSA VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 91-7045-446-9 ISSN 0346-7821



*Arbetslivsinstitutet*

## Arbetslivsinstitutet

### *Centrum för arbetslivsforskning*

Arbetslivsinstitutet är nationellt centrum för forskning och utveckling inom arbetsmiljö, arbetsliv och arbetsmarknad. Kunskapsuppbyggnad och kunskapsanvändning genom utbildning, information och dokumentation samt internationellt samarbete är andra viktiga uppgifter för institutet.

Kompetens för forskning, utveckling och utbildning finns inom områden som

- arbetsmarknad och arbetsrätt,
- arbetsorganisation, produktionsteknik och psykosocial arbetsmiljö,
- ergonomi,
- arbetsmiljöteknik och belastningsskador,
- arbetsmedicin, allergi, påverkan på nervsystemet,
- kemiska riskfaktorer och toxikologi.

Totalt arbetar omkring 470 personer vid institutet, varav 350 med forskning. Forskning och utbildning sker i samarbete med universitet och högskolor.

### ARBETE OCH HÄLSA

---

Redaktör: Anders Kjellberg

Redaktionskommitté: Anders Colmsjö  
och Ewa Wigaeus Hjelm

© Arbetslivsinstitutet & författarna 1997

Arbetslivsinstitutet,  
171 84 Solna, Sverige

ISBN 91-7045-446-9

ISSN 0346-7821

Tryckt hos CM Gruppen

# Förord

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden vid Arbetlivsinstitutet har till uppgift att ta fram och värdera tillgängliga data vilka kan användas som vetenskapligt (främst medicinskt-toxikologiskt) underlag för Arbetarskyddsstyrelsens förslag till hygieniska gränsvärden. I de flesta fall sker framtagandet av underlag på beställning av Arbetarskyddsstyrelsen. Kriteriegruppen skall inte föreslå något gränsvärde men så långt möjligt ange dos-respons- resp dos-effekt-samband samt ange den kritiska effekten vid exponering i arbetsmiljö.

Sökning av litteratur sker med hjälp av olika databaser som t ex RTECS, Toxline, Medline, Cancerlit, Nioshtic och Riskline. Därutöver används information i befintliga kriteriedokument från t ex WHO, EU, US NIOSH, den Nederländska expertkommittén samt den Nordiska Expertgruppen. I några fall tar Kriteriegruppen fram egna kriteriedokument, ofta i samarbete med US NIOSH eller den Nederländska expertkommittén.

Bedömningar görs av all relevant publicerad orginallitteratur som återfunnits vid datasökning och i kriteriedokument. I undantagsfall används information från handböcker och "svåråtkomliga" dokument som t ex rapporter från US NIOSH och US EPA. Utkast till underlag skrivs vid Kriteriegruppens sekretariat eller av forskare utsedd av sekretariatet. Vid bedömningen av det vetenskapliga underlaget kvalitetsgranskas informationen i referenserna. I en del fall kan arbeten uteslutas ur underlaget om de inte uppfyller vissa kriterier. I andra fall kan de inkluderas med kommentaren att de bedöms icke vara användbara som underlag. Efter diskussion av utkastet vid Kriteriegruppens möten godkänns de och antages som Kriteriegruppens vetenskapliga underlag (consensus). Underlagen tillställs Arbetarskyddsstyrelsens sekretariat för hygieniska gränsvärden.

Detta är den 18:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden juli 1996 till och med juni 1997. Tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 74). Redigering för tryckning har gjorts av Karin Sundström.

Johan Högberg  
Ordförande

Per Lundberg  
Sekreterare

### **Kriteriegruppen har följande sammansättning (juni 1997)**

Olav Axelson		Yrkes- och Miljömedicin Universitetssjukhuset, Linköping
Sven Bergström		LO
Christer Edling		Yrkes- och Miljömedicin Akademiska sjukhuset, Uppsala
Lars Erik Folkesson		Metallindustriarbetareförbundet
Francesco Gamberale		Enh. för Ergonomi och Psykologi Arbetslivsinstitutet
Stig Holmquist		SACO/SR
Johan Högberg	Ordförande	Enh. för Toxikologi och Kemi Arbetslivsinstitutet
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Enh. för Toxikologi och Kemi Arbetslivsinstitutet
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin Norrlands Universitetssjh. Umeå
Ulf Lavenius		Fabriksarbetareförbundet
Per Lundberg	Sekreterare	Enh. för Toxikologi och Kemi Arbetslivsinstitutet
Bengt Olof Persson	Observatör	Enh. för Medicin Arbetskyddsstyrelsen
Bengt Sjögren		Enh. för Arbetsmedicin Arbetslivsinstitutet
Jan Wahlberg		Enh. för Arbetsmedicin Arbetslivsinstitutet
Kerstin Wahlberg	Observatör	Enh. för Kemi Arbetskyddsstyrelsen
Arne Wennberg		Enh. för Arbetsmedicin Arbetslivsinstitutet
Olof Vesterberg		Enh. för Arbetsmedicin Arbetslivsinstitutet

# Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden	
Dietylenglykoletyleter och Dietylenglykoletyleteracetat	1
Eten	10
Cyanoakrylater	17
Kaliumaluminiumfluorid	29
Oorganiskt Mangan	32
Platina och Platinaföreningar	45
Tetrakloretan	58
Sammanfattning	73
Summary	73
Bilaga: Tidigare publicerade underlag	74

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Dietylenglykoleter och Dietylenglykoleteracetat

1996-12-11

### Kemisk-fysikaliska egenskaper och användning (11, 16, 44)

#### Dietylenglykoletyleter (DEGEE)

CAS-nr	111-90-0
Synonymer	2-(2-etoxietoxi)etanol, etoxidiglykol, karbitol, dietylenglykolmonoetyleter, diglykoletyleter, beta-etoxi-beta'-hydroxidietyleter, etylkarbitol
Strukturformel	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$
Molvikt	134,2
Densitet	0,99 (20°C)
Kokpunkt	202°C
Smältpunkt	-76°C
Ångtryck	19 Pa (0,14 mm Hg) (25°C)
Relativ avdunstningshastighet	0,02 (n-butylacetat = 1)
Mättnadskoncentration	180 ppm (25°C)
Omvandlingsfaktorer	1 ppm = 5,58 mg/m <sup>3</sup> (20°C) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,179 ppm (20°C)

#### Dietylenglykoletyleteracetat (DEGEEA)

CAS-nr	112-15-2
Synonymer	2-(2-etoxietoxi)etylacetat, etyldiglykolacetat, karbitolacetat, dietylenglykolmonoetyleteracetat, etylkarbitolacetat
Strukturformel	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-C=OCH}_3$
Molvikt	176,2
Densitet	1,01 (25°C)
Kokpunkt	217°
Smältpunkt	-25°C
Ångtryck	7 Pa (0,05 mm Hg) (20°C)
Relativ avdunstningshastighet	< 0,01 (n-butylacetat = 1)
Omvandlingsfaktorer	1 ppm = 7,32 mg/m <sup>3</sup> (20°C); 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,137 ppm (20°C)

Dietylenglykoletyleter (DEGEE) och dess acetatester (DEGEEA) är vid rumstemperatur färglösa vätskor med svag, sötaktig, angenäm lukt och bitter smak. Kokpunkterna är förhållandevis höga, och ångtrycket och avdunstningshastigheterna låga. Ämnena har, i likhet med flertalet glykoletrar, mycket goda löslighetsegenskaper och är helt blandbara med såväl vatten som polära och opolära lösningsmedel. Luktgränsen anges till 1,2 mg/m<sup>3</sup> (0,21 ppm) för DEGEE och 0,18 mg/m<sup>3</sup> (0,025 ppm) för acetatestern (41). En annan källa anger för DEGEE < 0,21 ppm som absolut luktgräns och 1,1 ppm för igenkännande (21).

DEGEE fanns år 1993 enligt produktregistret i 178 svenska kemiska produkter med en skattad årsförbrukning av knappt 500 ton rent ämne. Det viktigaste användningsområdet var som lösningsmedel, men ämnet förekom även i färg, lack, rengöringsmedel och bindemedel. DEGEE finns ej i läkemedel eller naturläkemedel i Sverige, men förekommer i kosmetika och hudvårdsprodukter (personligt meddelande, Cecilia Ulleryd, Läkemedelsverket 1996-11-15). Från USA rapporteras att DEGEE förekom i 80 kosmetikapreparat år 1981 (1). Ämnet används under namnet Transcutol® i hudläkemedel (33) och har även påträffats i kemisk luftrenare för konsumentbruk (air freshener) (5).

Användningen av DEGEE i Sverige har ökat kraftigt från 1985 till 1992 men även från 1992 till 1993 (26, 27). DEGEE har tillsammans med mono- (EGBE) och dietylenglykolbutyleter (DEGBE) utpekats som de vanligaste lösningsmedlen i vattenbaserade färger och lacker (22). Den globala förbrukningen beräknades till 31000 ton för 1993 (13).

Luftnivåer på upp till 4 mg/m<sup>3</sup> DEGEE har mätts upp i samband med inomhusmålning med vattenbaserad snickerifärg (personburna mätningar, 20 mättillfällen) (38). Luftnivåer på 0,2 mg/m<sup>3</sup> har rapporterats efter målning med "ofarlig lack" (schadstoffarmen Dispersionslacken) innehållande 0,2-0,3% DEGEE (31). DEGEE har upprepade gånger påvisats i förorenat grundvatten i USA (40).

2-(2-Etoxietoxi)ättiksyra har påvisats i urinen från ett tjugotal patienter (28). Författarna drog slutsatsen att ämnet bildats genom biotransformation av DEGEE eller dess derivat, dock utan att kunna påvisa någon koppling till specifika läkemedel eller annan yttre exponering.

DEGEEA förekom i 48 svenska produkter, med en användning av 900 ton år 1993. Det främsta användningsområdet var i färger och lacker (27).

## **Upptag, biotransformation och utsöndring**

Toxiska effekter, utsöndring av metaboliter via urin samt jämförelser med besläktade glykoletrar tyder på att DEGEE och DEGEEA absorberas effektivt via alla upptagsvägar. En man som fick en oral engångsdos av DEGEE (11,2 mmol) utsöndrade 68% av dosen som 2-(2-etoxietoxi)ättiksyra i urinen inom 12 tim (28). I övrigt föreligger inga kvantitativa uppgifter om upptag.

Hudupptaget av DEGEE har uppmätts till 0,125 mg/cm<sup>2</sup>/h med epidermis preparerad från människa (10), vilket är lägre än för mer kortkedjiga glykoletrar, som tex dietylenglykolmetyleter (DEGME), och högre än för mer långkedjiga

som tex DEGBE. DEGEE har använts för att påskynda dermalt upptag av läkemedel (se t ex (33)).

Inga systematiska studier av distributionen av DEGEE eller DEGEEA i kroppen finns publicerade. En mycket låg oktanol-vattenkvot ( $\log P_{ow} = -0,15$ ) för DEGEE (34) betyder att ämnet torde fördelas i kroppsvattnet och inte ackumuleras i fettvävnad.

Estrar av glykoletrar hydrolyseras effektivt av karboxylesteraser i kroppens vävnader. Exempelvis spjälkas acetatestern DEGBEA till DEGBE i råttblod med en halveringstid på mindre än 3 min (8). På motsvarande sätt kan det förväntas att DEGEEA spjälkas till DEGEE.

I analogi med andra glykoletrar bör den huvudsakliga metabolismvägen innebära att hydroxylgruppen i DEGEE oxideras via aldehyd till karboxylsyra, dvs 2-(2-etoxyetoxi)ättiksyra (24). Den andra viktiga metabolismvägen innefattar klyvning av den centrala eterbindningen till etylenglykoletyleter och därefter oxidation till 2-etoxyättiksyra (24). Förekomsten av dessa metabolismvägar får bland annat stöd av ovan nämnda humanstudie (28) samt indirekt av en studie med dräktiga möss som sondmatats med dietylenglykoldimetyleter (7).

Hundar som tillförts 3-5 g/kg DEGEE oralt eller subkutant utsöndrade kraftigt ökade mängder glukuronsyror i urinen, vilket tyder på att konjugering är en viktig avgiftningsväg (12).

## **Toxiska effekter**

### *Djurdata*

Den akuta toxiciteten av DEGEE är måttlig. Dödlig dos ( $LD_{50}$ ) av DEGEE efter oral dosering är 5,4 - 7,9 g/kg på råtta (2, 32), 7,9 g/kg på mus (2), 3,9 g/kg på marsvin (32) och 3,6 g/kg på kanin (doserat som 50% i vatten) (45). Intraperitoneal injektion gav  $LD_{50}$  värden på 3,9 - 5,2 g/kg på mus (2, 29). Efter dermal applicering var  $LD_{50}$  6,0 g/kg på råtta och 8,4 g/kg på kanin (18).

I en 90-dagarsstudie med råtta gavs 0%, 0,5%, 1% eller 5% DEGEE via födan. Endast i den högsta dosgruppen sågs påverkan i form av: ett dödsfall (1 hane av 12 hannar och 12 honor), minskat födointag, nedsatt viktökning, testikelsvullnad, hydropisk degeneration i lever, samt njurpåverkan i form av ökad relativ vikt, hydropisk degeneration, proteinuri (endast hannar) och ökad aktivitet av aspartataminotransferas (ASAT, GOT) i urin. Icke-effektnivån (NOEL) angavs till 1% DEGEE (17).

I en annan 90-dagarsstudie med råtta, mus och gris gavs DEGEE via födan till råtta och mus och med sond till gris. Antalet djur per kön och dosgrupp var 10-20 för råtta och mus och 3 för gris. I de högsta dosgrupperna (råtta 5%, mus 5,4%, gris 1000 - 1500 mg/kg/d) sågs: dödsfall (ej råtta), minskat födointag, minskad viktökning, nedsatt blodhemoglobin, oxaluri (endast råtta och mus), njurpåverkan (minskad relativ njurvikt, degeneration och atrofi av proximala njurtubuli, förkalkning av njurbarken) och leverpåverkan (hydropisk degeneration, periportal fettdegeneration, förstörade leverceller, ej råtta). Njur- och leverpåverkan sågs



även i de näst högsta dosgrupperna (mus 1,8%, gris 500 mg/kg/d). NOEL angavs till 0,5% (motsvarande cirka 250 mg/kg/d) för råttor, 0,6% (850-1000 mg/kg/d) för mus och 167 mg/kg/d för gris. Ingen påverkan sågs på serumnivåerna av urinämne eller aminotransferaser (ASAT och ALAT) vid någon dosnivå. Resultaten tyder på att gris är känsligast och råttor minst känslig av de tre studerade arterna (14).

Likadana eller snarlika effekter som de ovan beskrivna har observerats i äldre försök med DEGEE givet via föda eller dricksvatten till råttor och mus (19, 30, 36).

Baserat på ett akut ögonirritationstest på kanin, utfört i enlighet med OECDs riktlinjer, har DEGEE klassificerats som icke ögonirriterande (23). I en äldre studie av ögonirritation på kanin bedömdes DEGEE och dess acetat som lätt ögonirriterande (grad 2 på en 10-gradig skala), i likhet med exempelvis DEGME och dess acetat (4). DEGEE har använts som modellsubstans i åtminstone tio studier av in vitro-alternativ till ögonirritationstest, se tex Gautheron och medarbetare (15). I samtliga studier sågs ringa effekt av DEGEE.

Inga uppgifter om letala nivåer vid inhalationsexponering har påträffats. Baserat på mättnadskoncentration och orala LD<sub>50</sub>-värden kan letala luftnivåer knappast uppstå under normala betingelser. Råttor och marsvin som exponerats för luft mättad med DEGEEA vid rumstemperatur under 8 tim uppvisade lung och njurskador vid obduktion (Union Carbide, opublicerade data 1939, citerat i ref 16). I en teratogenicitetsstudie med råttor rapporteras att ingen maternell toxicitet sågs efter exponering för 100 ppm DEGEE (7 tim/d, 9 d). Inga ytterligare detaljer kring detta gavs dock i rapporten (37).

### *Humandata*

Det föreligger inga rapporter om effekter vid yrkesmässig exponering.

En fallrapport beskriver en man som drack cirka 300 ml DEGEE. Mannen utvecklade allvarliga förgiftningssymtom med påverkan på centrala nervsystemet, andningssvårigheter, törst, acidosis och albuminuri (3).

Enligt en opublicerad rapport av Kligman 1972, refererad av Opdyke (39), applicerades DEGEE utspädd till 20% i petrolatum under ocklusion på huden i 48 tim på 25 försökspersoner. Appliceringen gav ingen irritation eller sensibilisering. I en annan sensibiliseringsstudie applicerades ren DEGEE ockluderat på ryggen på 98 unga män under 7 d följt av 10 d uppehåll och därefter ytterligare under 3 d. Ingen sensibilisering sågs, men däremot uttalad hudrodnad utan ödem hos 7 av männen (6).

### **Mutagenicitet, carcinogenicitet**

DEGEE var en svag mutagen i bakterietest, icke mutagen i jäst och icke mutagen i mikrokärntest med benmärg från mus (2). Inga studier av DEGEEA föreligger. Glykoletrar har generellt sett, med några få undantag visat sig vara negativa i flera olika mutagenicitetstester (35).

Inga cancerstudier avseende DEGEE eller DEGEEA har påträffats. I en äldre undersökning, ej ägnad att studera cancer, exponerades 10 råttor under två år för drygt 2% DEGEE i födan. Inga tumörfynd rapporterades (36). Detaljgraden i de histopatologiska undersökningarna är dock oklar.

Efter tillsats av DEGEE in vitro (0,01-2 mM) sågs dosberoende hämning av cellproliferationen hos olika cellinjer, bland annat humana fibroblaster, lymfom- och mastocytomceller. Hämningen sågs i avsaknad av cytotoxiska effekter (33).

Två månaders behandling med DEGEE (2,5 eller 5 g/l) i dricksvattnet påverkade inte leukemiresponsen hos hanråttor, till skillnad från etylenglykol-metyler och etylenglykoletyler, vilka eliminerade respektive dramatiskt reducerade alla tecken på leukemi efter injektion av leukemiceller (9).

### **Reproduktionstoxicitet**

I ett screening-test sondmåtades mushonor med 5,5 g/kg/d DEGEE under dag 7-14 av dräktigheten. Trots uttalad maternell toxicitet (7 av 50 mushonor dog, 0 i kontrollgruppen) sågs endast lätt påverkan på avkomman i form av minskad födelsevikt men ingen minskning i överlevnad eller tillväxt (43).

I en teratogenicitetsstudie exponerades 19 dräktiga råtthonor för 102 ppm DEGEE, 7 tim/d under dag 7-15 av dräktigheten. Exponeringsnivån var enligt författarna den högsta möjliga. Vid högre halter uppträdde aerosolbildning. Inga tecken till påverkan sågs på avkomman. De faktorer som studerades var mödrarnas födointag och tillväxt, kullstorlek, antal implantat, resorptioner och levande födda, dessas födelsevikt, samt missbildningar och variationer i mjukdelar och skelett. Författarna anger även att ingen maternell toxicitet sågs, men vilka variabler som studerats framgår inte av studien (37).

I en annan teratogenicitetsstudie exponerades 13 råttor dermalt fyra gånger dagligen för 6,6 g/kg/d DEGEE under dag 7-16 av dräktigheten. I närvaro av lätt maternell påverkan, nedsatt viktökning, sågs hos avkomman skelettala variationer i form av till exempel saknade, extra och sammansmälta revben, men ingen ökning i antal skelettala eller visceral missbildningar (20).

I ett pilotförsök för att undersöka användbarheten av bananflugor (*Drosophila melanogaster*) för screening av teratogena effekter såg en tendens till ökat antal anomalier efter behandling med DEGEE. Antalet undersökta flugor var dock för litet för att tillåta en ordentlig statistisk analys (42).

Möss som i en flergenerationsstudie kontinuerligt erhöll upp till 2,5% DEGEE i dricksvattnet (motsvarande cirka 4,4 g/kg/d) (continuous breeding protocol) uppvisade ingen påverkan på fortplantningsförmågan. Inte heller hos avkomman sågs någon påverkan i detta avseende. I högsta dosgruppen sågs dock nedsatt spermimotoilitet hos hannarna, ökad levervikt hos honorna och minskad födelsevikt hos avkomman (46).

DEGEE ombildas med största sannolikhet till en liten del till den toxiskt aktiva metaboliten etoxiättiksyra. Detta kan förklara de tendenser till reproduktionstoxiska effekter som observerats efter höga doser av DEGEE. Det besläktade

ämnet etylenglykolmonoetyler, som till stor del metaboliseras till etoxiättiksyra, är reproduktionstoxiskt vid avsevärt lägre doser (se t ex referens 25).

**Tabell 1.** Dos-effektsamband vid administrering av DEGEE till försöksdjur.

Art	Dos, g/kg/d	Administreringssätt	Effekter	Ref
Råtta	5,4 - 7,9	Oral engångsdos	LD <sub>50</sub>	(2, 32)
	6,0	Dermal engångsdos	LD <sub>50</sub>	(18)
	6,6	Dermalt, dag 7-16 av dräktigheten	Nedsatt viktökning hos mödrarna, skelettala variationer hos avkomman, ingen ökning i antal missbildningar	(20)
	2,7 - 5,5	5% via födan, 90 d	Dödsfall, nedsatt viktökning, minskat födointag, nedsatt blod-Hb, testikel-svullnad, leverpåverkan, njurpåverkan, oxaluri	(14, 17)
	?	1% via födan, 90 d	Inga observerade effekter	(17)
	0,26 - 0,57	0,5% via födan, 90 d	Inga observerade effekter	(14)
	Mus	7,9	Oral engångsdos	LD <sub>50</sub>
7,0 - 12,9		5,4% via födan, 90 d	Dödsfall, nedsatt viktökning, minskat födointag, nedsatt blod-Hb, leverpåverkan, njurpåverkan, oxaluri	(14)
5,5		Oralt, dag 7 -14 av dräktigheten	7 av 50 mushonor dog, minskad födelsevikt hos avkomman	(43)
4,4		2,5% DEGEE i dricksvattnet, continuous breeding protocol	Nedsatt spermiemotilitet hos hanarna, ökad levervikt hos honorna, minskad födelsevikt hos avkomman, ingen påverkan på fortplantningsförmågan	(46)
2,5 - 4,6		1,8% via födan, 90 d	Leverpåverkan, njurpåverkan	(14)
0,8 - 1,1		0,6% via födan, 90 d	Inga observerade effekter	(14)
Gris		1,5	Oralt dagligen, 90 d	Dödsfall (3 av 6), försöket avbrutet, kraftig anemi
	1,0	Oralt dagligen, 90 d	Nedsatt viktökning, minskat födointag, nedsatt blod-Hb, leverpåverkan, njurpåverkan	(14)
	0,5	Oralt dagligen, 90 d	Leverpåverkan, njurpåverkan	(14)
	0,17	Oralt dagligen, 90 d	Inga observerade effekter	(14)

### Dos-effekt och dos-responssamband

I den enda publicerade inhalationsstudien sågs inga effekter vid exponering för 100 ppm DEGEE, 7 tim/d under 9 dagar. I övrigt saknas data för att kunna ange dos-effekt eller dos-responssamband för inhalationsexponering. Dos-effektsamband avseende oral och dermal administrering till råtta, mus och gris sammanfattas i tabell 1.

## Slutsatser

Det saknas humandata för att fastställa kritisk effekt för dietylenglykoletyleter (DEGEE) och dess acetatester (DEGEEA). Baserat på djurförsök är den kritiska effekten njur- och leverpåverkan.

Njur- och leverpåverkan ses vid förhållandevis höga (omkring hälften av letala) doser. Vid något högre doser ses påverkan på testiklar och spermier. Dessutom finns antydning till effekter på avkomman i form av minskad födelsevikt och skelettala variationer.

Det finns inga uppgifter om effekter på människa i samband med yrkesmässig exponering för de båda ämnena och det saknas nästan helt toxikologiska data för DEGEEA. Baserat på analogier med andra glykoletter är det rimligt att utgå från att DEGEEA snabbt ombildas till DEGEE i kroppen och att ämnena därför har samma toxicitet.

DEGEE tas upp via huden. Baserat på analogier med andra glykoletter är det rimligt att utgå från att båda ämnena tas upp effektivt via både inandning och hud.

## Referenser

1. Anonymous. Final report on the safety assessment of butylene glycol, hexylene glycol, ethoxydiglycol, and dipropylene glycol. *J Am Coll Toxicol* 1985;4:223-248.
2. Berté F, Bianchi A, Gregotti C, Bianchi L, Tateo F. In vivo and in vitro toxicity of carbitol. *Boll Chim Farm* 1986;125:401-403.
3. Brennaas O. Forgiftning med dietylenglykolmonoetyler. *Nord Medicin* 1960;64:1291-1293.
4. Carpenter CP, Smyth Jr HF. Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 1946;29:1363-1372.
5. Cooper SD, Raymer JH, Pellizari ED, Thomas KW. The identification of polar organic compounds found in consumer products and their toxicological properties. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 1995;5:57-75.
6. Cranch AG, Smyth Jr HF, Carpenter CP. External contact with monoethyl ether of diethylene glycol (Carbitol solvent). *Arch Dermatol Syph* 1942;45:553-559.
7. Daniel FB, Cheever KL, Begley KB, Richards DE, Weigel WW, Eisenmann CJ. Bis(2-methoxyethyl) ether: metabolism and embryonic disposition of a developmental toxicant in the pregnant CD-1 mouse. *Fundam Appl Toxicol* 1991;16:567-575.
8. Deisinger PJ, Guest D. Metabolic studies with diethylene glycol monobutyl ether acetate (DGBA) in the rat. *Xenobiotica* 1989;19:981-989.
9. Dieter MP, Jameson CW, Maronpot RR, Langenbach R, Braun AG. The chemotherapeutic potential of glycol alkyl ethers: structure-activity studies of nine compounds in a Fischer-rat leukemia transplant model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26:173-180.
10. Dugard PH, Walker M, Mawdsley SJ, Scott RC. Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect* 1984;57:193-197.
11. ECETOC. *The Toxicology of Glycol Ethers and Its Relevance to Man*. Brussels: European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre, 1995 (Technical Report No. 64).
12. Fellows JK, Luduena FP, Hanzlik PJ. Glucuronic acid excretion after diethylene glycol monoethyl ether (carbitol) and some other glycols. *J Pharmacol Exp Ther* 1947;89:210-213.

13. Fox M, Cox W, Ball T, Tashiro M. *CEH Marketing Research Report. Glycol Ethers. Chemical Economics Handbook - SRI International*. Menlo Park, Cal: Stanford Research Institute, 1989
14. Gaunt IF, Colley J, Grasso P, Lansdown ABG, Gangolli SD. Short-term toxicity of diethylene glycol monoethyl ether in the rat, mouse and pig. *Food Cosmet Toxicol* 1968;6:689-705.
15. Gautheron P, Dukic M, Alix D, Sina JF. Bovine corneal opacity and permeability test: an *in vitro* assay of ocular irritancy. *Fundam Appl Toxicol* 1992;18:442-449.
16. Gingell R, Boatman RJ, Bus JS, et al. Glycol ethers and other selected glycol derivatives. In: Clayton GD, Clayton FE, ed. *Patty's industrial hygiene and toxicology*. 4 ed, vol 2D. New York: John Wiley & Sons, 1994: 2761-2966.
17. Hall DE, Lee FS, Austin P, Fairweather FA. Short-term feeding study with diethylene glycol monoethyl ether in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1966;4:263-268.
18. Hanzlik PJ, Lawrence WS, Fellows JK, Luduena FP, Lacqueur GL. Epidermal application of diethylene glycol monomethyl ether (Carbitol) and some other glycols. *J Ind Hyg Toxicol* 1947;29:325-341.
19. Hanzlik PJ, Lawrence WS, Laqueur GL. Comparative chronic toxicity of diethylene glycol monoethyl ether (carbitol) and some related glycols: Results of continued drinking and feeding. *J Ind Hyg Toxicol* 1947;29:233-241.
20. Hardin BD, Goad PT, Burg JR. Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environ Health Perspect* 1984;57:69-74.
21. Hellman TM, Small FH. Characterisation of odour properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *Chem Eng Prog* 1973;69:75-77.
22. Henriks-Eckerman M-L. *Flyktiga tillsatser i vattenspårbara färger och lacker*. Loen, Norge: 43. Nordiska arbetsmiljömötet. 1994: 197.
23. Jacobs GA. OECD eye irritation test on diethylene glycol ethyl ether. *J Am Coll Toxicol* 1986;11:728.
24. Johanson G. An overview of glycol ethers metabolism and toxicokinetics. *Occup Hyg* 1996;2:5-24.
25. Johanson G. Toxikologisk översikt av glykoletrar. *Arbete och Hälsa* 1992;21:89-110.
26. Johanson G, Rick U. Förekomst av glykoletrar i kemiska produkter i Sverige. *Arbete o Hälsa* 1986;13:1-18.
27. Johanson G, Rick U. Use and use patterns of glycol ethers in Sweden. *Occup Hyg* 1996;2:105-110.
28. Kamerling JP, Duran M, Bruinvis L, et al. (2-Ethoxyethoxy)acetic acid: an unusual compound found in the gas chromatographic analysis of urinary organic acids. *Clin Chim Acta* 1977;77:397-405.
29. Karel L, Landing BH, Harvey TS. The intraperitoneal toxicity of some glycols, glycol ethers, glycol esters, and phthalates in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1947;90:338-347.
30. Kesten HD, Mulinos MG, Pomerantz L. Pathologic effects of certain glycols and related compounds. *Arch Pathol* 1939;27:447-465.
31. Knecht U, Woitowitz H-J. Glykol-Emissionen bei der handwerklichen Verarbeitung von Farben und Lacken. In: Schuckmann F, Schopper-Jochum S, ed. *30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin*. Stuttgart: Gentner Verlag, 1991: 317-321.
32. Laug EP, Calvery HO, Morris HJ, Woodard G. The toxicology of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol* 1939;21:173-201.
33. Levi-Schaffer F, Dayan N, Touitou E. Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol®) displays antiproliferative properties alone and in combination with xanthines. *Skin Pharmacol* 1996;9:53-59.

34. Lipnick RL, Watson KR, Strausz AK. A QSAR study of the acute toxicity of some industrial organic chemicals to goldfish. Narcosis, electrophile and proelectrophile mechanisms. *Xenobiotica* 1987;17:1011-1025.
35. McGregor D. A review of some properties of ethylene glycol ethers relevant to their carcinogenic evaluation. *Occup Hyg* 1996;2:213-235.
36. Morris HJ, Nelson AA, Calvery HO. Observations on the chronic toxicities of propylene glycol, ethylene glycol, diethylene glycol, ethylene glycol monoethyl ether, and diethylene glycol monoethyl ether. *J Pharmacol Exp Ther* 1942;74:266-273.
37. Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, et al. Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environ Health Perspect* 1984;57:261-271.
38. Norbäck D, Wieslander G, Edling C, Johanson G. House painters' exposure to glycols and glycol ethers from water based paints. *Occup Hygiene* 1996;2:111-117.
39. Opdyke DLJ. Monographs on fragrance raw materials. Diethylene glycol monoethyl ether. *Food Cosmet Toxicol* 1974;12:517-518.
40. Ross B, Johanson G, Foster GD, Eckel WP. Glycol ethers as groundwater contaminants. *Appl Hydrogeol* 1992;1:66-76.
41. Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986;47:142-151.
42. Schuler RL, Hardin BD, Niemeier RW. Drosophila as a tool for the rapid assessment of chemicals for teratogenicity. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1982;2:293-301.
43. Schuler RL, Hardin BD, Niemeier RW, et al. Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term in vivo reproductive toxicity assay. *Environ Health Perspect* 1984;57:141-146.
44. Smith RL. Review of glycol ether and glycol ether ester solvents used in the coating industry. *Environ Health Perspect* 1984;57:1-4.
45. Smyth Jr HF, Seaton J, Fischer L. The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol* 1941;23:259-268.
46. Williams J, Reel JR, George JD, Lamb JC. Reproductive effects of diethylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether in Swiss CD-1 mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol* 1990;14:622-635.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Eten

1996-12-11

### Fysikalisk-kemiska data förekomst

CAS nr	74-85-1
Systematiskt namn	etylen
Synonymer	acetene, elayl, "olefiant gas"
Strukturformel	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$
Molvikt	28,05
Densitet	0,98 (luft=1)
Kokpunkt	-104 °C
Ångtryck	4270 kPa vid 0 °C
Smältpunkt	- 169 °C
Explosionsgräns	2,75 vol% i luft (100 kPa; 20 °C)
Fördelningskoefficient	$\log P_{ow}$ oktanol/vatten = 1,13
Omvandlingsfaktorer	1 ppm = 1,15 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,87 ppm

Eten är, vid rumstemperatur, en färglös gas med en sötaktig doft och smak. Lukttröskeln är angiven till 290 ppm (333,5 mg/m<sup>3</sup>) (1, 26). Gasen är löslig i vatten, aceton, etanol och bensen. Vid normala tryck- och temperaturförhållanden är eten stabil. Vid högre tryck och temperatur kan en polymerisation förekomma.

Det huvudsakliga användningsområdet för eten är för produktion av polyetylen och etylenoxid/etylenglykol. Eten används även som utgångsmaterial vid framställning av andra kemiska substanser. Eten används dessutom för att påskynda mognaden av frukter. (Eten bildas naturligt i växter vid fruktmognad.)

Det saknas i stort sett data över yrkesmässig exponering för eten i samband med produktion av ämnet. (Produktionen sker huvudsakligen i slutet system.) I en studie (17) har man bedömt att exponeringsnivån för eten vid produktion av etylenoxid var ca 600 mg/m<sup>3</sup> under perioden 1941-1947. Mätning av den yrkesmässiga exponeringen av eten då gasen använts för att kontrollera mognandet av bananer visade att luftkoncentrationen varierade mellan 0,02 och 3,85 mg/m<sup>3</sup>, med ett medelvärde på 0,35 mg/m<sup>3</sup> (28). I en studie av brandmän visades att de även exponerades för eten under vissa faser av en eldsvåda (20).

## Upptag, biotransformation och utsöndring

Frivilliga försökspersoner (n=6) har exponerats för 0, 5 eller 50 ppm eten (0, 5,75 eller 57,5 mg/m<sup>3</sup>) under ett par timmar. Huvuddelen (94,4 %) av inandad eten utandas direkt igen. Den alveolara retentionen vid steady-state beräknades till 2 % och den biologiska halveringstiden till 0,65 timmar, baserat på clearance av upptag och metabolismclearance (12). Baserat på teoretiska bedömningar av upptag av gaser från lungor kan man dra slutsatsen att det låga upptaget av eten beror på den låga lösligheten i blod.

Även hos oexponerade personer kan man detektera eten i utandningsluft. Den ökar hos kvinnor i samband med ägglossning. Den biokemiska källan till denna endogena produktion av eten är inte klarlagd. Fyra orsaker har föreslagits: lipidperoxidation; enzymkatalyserad oxidativ nedbrytning av metionin; oxidation av hemoglobin; metabolism i tarmbakterier (18).

Ett par hemoglobinaddukter, N-(2-hydroxyetyl)histidin (HOEtHis) och N-(2-hydroxyetyl)valin (HOEtVal) har använts som dosmått för bildning av etylenoxid från eten. (I nedanstående stycke är addukt = HOEtVal.)

Exponering för etenkoncentrationer på 10-20 ppb (11,5 - 23 µg/m<sup>3</sup>) har associerats med en ökning av addukter på 4-8 pmol/g Hb vid steady state (29). Hos fruktarbetare exponerade för 0,02-3,35 ppm eten (0,023 - 3,85 mg/m<sup>3</sup>), förekom addukter i nivåer på 22-65 pmol/g Hb medan oexponerade kontroller hade 12-27 pmol/g Hb (28). Baserat på enbart endogen etylen beräknades adduktnivån vara ca 12 pmol/g Hb (12).

Med utgångspunkt från adduktdata uppskattades ca 2-3 % av inandad eten metaboliseras till etylenoxid (14, 28). En exponering 40 tim/vecka för 1 ppm eten (1,15 mg/m<sup>3</sup>) beräknades öka addukterna med 100-120 pmol/g Hb (9).

När möss exponerades för <sup>14</sup>C-eten, 17 ppm (22,3 mg/m<sup>3</sup>), under en timme, återfanns fyra timmar senare radioaktivitet framför allt i njurar och lever samt i mindre grad i testiklar och hjärna. Urin samlad under 48 timmar innehöll S-(2-hydroxyetyl)cystein, tydande på att eten metaboliserats till etylenoxid (8). Vid exponering av Fischer-344 råttor för 10 000 ppm (11 500 mg/m<sup>3</sup>) radioaktivt märkt eten i 5 timmar eliminerades det mesta av radioaktiviteten som utandad eten, medan smärre mängder utsöndrades i urin och faeces samt som utandad koldioxid. Små mängder radioaktivitet återfanns i blod, lever, tarm och njurar. Efter förbehandling av djuren med Aroclor (en kommersiell PCB-blandning) ökade mängden radioaktivitet i urin och koldioxid. Resultaten tydde på att etenmetabolismen kan stimuleras av ämnen som inducerar "mixed function oxidas"-systemet (15).

Hos Sprague-Dawley råttor som exponerats för mellan 0,1 och 80 ppm eten (0,12 och 92 mg/m<sup>3</sup>) eliminerades 24 % av tillgängligt eten genom biotransformation och 76 % genom utandning av oförändrad eten. Den alveolara retentionen vid steady state var 3,5 % och den biologiska halveringstiden 4,7 min (12). Vid koncentrationer över 80 ppm (92 mg/m<sup>3</sup>) mättes metabolismen med en maximal metabolismhastighet ( $V_{max}$ ) på 0,24 mg/tim x kg kroppsvikt (11).



När Sprague-Dawley råttor exponerades under 21 timmar för mer än 1000 ppm eten ( $1150 \text{ mg/m}^3$ ) var mängden eten som upptogs per tidsenhet konstant (3). Då Fischer-344 råttor exponerades för 600 ppm eten ( $690 \text{ mg/m}^3$ ) ökade blodnivån av etylenoxid snabbt under de första 5-10 minuterna för att därefter sjunka till en nivå som förblev konstant under 60 minuters exponering. Under försöket sjönk nivån av cytokrom P-450 i lever kontinuerligt (22). Detta har tolkats så att den fenobarbital-inducerade formen av cytokrom P-450 förstörs genom att cytokromhem vid metabolismen av eten övergår i en onormal porfyrin (23).

Vid exponering av Sprague-Dawley råttor för 300 ppm eten ( $345 \text{ mg/m}^3$ ) under 12 tim/dag i tre på varandra följande dagar, var koncentrationen av eten låg i alla undersökta organ 12 timmar efter sista exponering. Däremot var nivåerna av hemoglobinaddukter samt 7-alkylguanin i lymfocyter och lever förhöjda, tydande på etylenoxidbildning (10).

Hemoglobinaddukter, HOEtVal, på ca  $100 \text{ pmol/g Hb}$  har påvisats i olika species av råttor, mus och hamster efter exponering för eten (18). Baserat på djurdata har man beräknat att upptag av  $1 \text{ mg}$  eten per  $\text{kg}$  kroppsvikt korresponderar mot en vävnadsdos av etylenoxid på  $0,03 \text{ mg}\cdot\text{tim}/\text{kg}$  kroppsvikt. Detta värde stämmer överens med det man beräknat hos människa (32).

### **Toxiska effekter**

Eten är inte irriterande för hud och ögon (4). Koncentrationer på 37,5 % i luft under 15 minuter har givit minnesstörningar hos människa och på 50 % i luft uppträder medvetlöshet på grund av syrebrist (4).

Hos möss som exponerats upprepade gånger för koncentrationer som ger medvetlöshet har man inte sett några histopatologiska förändringar i njurar, binjuror, hjärta eller lungor (24). Koncentrationen anges som "atmosfär med syrepartialtryck på 20 procent och etenpartialtryck på 90 procent".

Exponering av Fischer-344 råttor i 5 timmar för 10 000 ppm eten ( $11\,500 \text{ mg/m}^3$ ) gav inga synbara toxiska effekter (15). Inte heller sågs några toxiska effekter när Sprague-Dawley råttor exponerades för upp till 10 000 ppm eten ( $11\,500 \text{ mg/m}^3$ ) i en 90-dagarsstudie (6 tim/dag; 5 dag/vecka) (25) eller i en tvåårsstudie med Fischer-344 råttor med exponering upp till 3000 ppm eten ( $3450 \text{ mg/m}^3$ ) (16). Brist på toxicitet kan bero på att den metabola aktiveringen av eten är mättad (18).

När råttor exponerats i 4 timmar för 10 000, 30 000 eller 57 000 ppm eten ( $11\,500$ ,  $34\,500$  resp  $65\,550 \text{ mg/m}^3$ ) ett dygn efter en förbehandling med Aroclor, uppkom dosberoende leverpåverkan, indikerad av förhöjda serumnivåer av sorbitoldehydrogenas och alanin- $\alpha$ -ketoglutarattransaminas och av histologiska fynd av centrilobulär nekros (5, 6, 15).

## Mutagenicitet, carcinogenicitet, teratogenicitet

Eten har ej orsakat mutationer i test med *Salmonella typhimurium* (TA100), vare sig med eller utan aktiverande system (34). Eten inducerade inte mikrokärnor i benmärg hos råttor och möss som exponerats för upp till 3000 ppm (3450 mg/m<sup>3</sup>) i fyra veckor (6 tim/dag; 5 dag/vecka) (33).

DNA-addukten 7-(2-hydroxyetyl)guanin (7-HOEtGua) påvisades i nivåer på 2-6 nmol/g DNA i lymfocyter från obehandlade Sprague-Dawley råttor (13) och i DNA från flera olika vävnader i Fischer-344 råttor och B6C3F1 möss (35). Efter 8 timmars exponering av mus för 11 ppm (12,9 mg/m<sup>3</sup>) radioaktivt märkt eten påvisades 7-alkylering av guanin i DNA från lever, mjälte och testis. I lever uppmättes 0,17 nmol/g DNA, i mjälte 0,098 och i testis 0,068 nmol/g DNA, vilket var < 10 % över bakgrundsvärdet (27).

Grupper av 120 (av vardera könet) Fischer-344 råttor exponerades för 0, 300, 1000 eller 3000 ppm eten (0, 345, 1150 resp 3450 mg/m<sup>3</sup>) under 6 timmar per dag, 5 dagar i veckan upp till 24 månader. Obduktioner utfördes efter 6, 12, 18 och 24 månader. Det var ingen skillnad i överlevnad mellan exponerade och kontroller. Hög-dosgruppen och kontroller undersöktes histologiskt. Det fanns inga tecken på någon exponeringsrelaterad toxicitet och ingen förhöjd tumörincidens (16).

Grupper av Sprague-Dawley råttor (båda könen) exponerades för 0 eller 10 000 ppm eten (0 eller 11 500 mg/m<sup>3</sup>) under 8 timmar per dag, 5 dagar i veckan i tre veckor. En vecka senare erhöll djuren polyklorerade bifenyler (ospecificerat), 10 mg/kg kroppsvikt, genom magsond två gånger i veckan i totalt 8 veckor. Här-efter avlivades djuren och undersöktes med avseende på ATPas "deficient foci". Det förelåg inte någon skillnad mellan kontroll och etenexponerade djur. (När etylenoxid användes som positiv kontroll, förkom en kraftig ökning av foci.) (7).

IARC (18) har gjort bedömningen att det inte går att bedöma om eten är cancerframkallande för vare sig människa eller försöksdjur (inadequate evidence) och eten har placerats i grupp 3, dvs eten går inte att klassificera vad avser carcinogenicitet för människa. För metaboliten etylenoxid har IARC (19) gjort bedömningen att det finns begränsade belägg för att etylenoxid är cancerframkallande på människa och tillräckliga belägg för att anse att etylenoxid är cancerframkallande på försöksdjur. Detta har gett den övergripande värderingen att etylenoxid är cancerframkallande för människa, dvs placeras i Grupp 1.

I ett teoretiskt resonemang (29, 30, 31) utgår man från att eten skulle kunna ge upphov till cancer via en aktivering till etylenoxid som därefter binder till DNA. Man har därvid uppskattat att cancerrisken i Sverige pga av eten i tätortsluft skulle motsvara 30 cancerfall per år vid en genomsnittlig exponering för 1,8 mg/m<sup>3</sup>.

I en studie rapporteras sex missfall av 15 havandeskap bland kvinnor som arbetat i kemisk industri. Raten var högre än för 1549 kvinnor i industrins omgivning. Den huvudsakliga produktionen var eten (350 000 ton/år) men exponering förekom även för andra ämnen som etylenoxid, vinylklorid och ftalater. Några exponeringsdata anges ej, men i omgivningsluften utanför industrin uppmättes i medeltal 10 - 15 ppb (2).

**Tabell 1.** Effekter av inhalation av eten på försöksdjur.

Mg/m <sup>3</sup>	Tid	Djurart	Effekt	Ref
12,9	8 tim	mus	7-alkylering av guanin i DNA	27
92	6 tim	råtta	mättad metabolism av eten	11
3450	28 d	mus	ingen ökning av mikrokärnor	33
3450	2 år	råtta	inga toxiska effekter	16
11500	5 tim	råtta	inga toxiska effekter	15
11500	90 d	råtta	inga toxiska effekter	25
11500	24 tim	råtta	leverpåverkan, nekros	5, 6

Aroclor-behandlad.

### Dos-respons och dos-effektsamband

Det föreligger inte några data som kan utgöra underlag för bedömning av dos-effekt- / dos-responsförhållanden vid human exponering för eten. Vid yrkesmässig exponering för 0,023-3,5 mg/m<sup>3</sup> har en förhöjning av adduktbildning med hemoglobin noterats (28). Data från djurstudier är sammanställda i Tabell 1.

### Slutsatser

Baserat på föreliggande humana toxicitetsdata är den kritiska effekten vid exponering för eten påverkan på det centrala nervsystemet. (Eten kan användas som anestesimedel.) Från djurdata kan sägas att, om djuren är enzyminducerade, levereffekter kan tänkas vara den kritiska effekten.

Det diskuteras huruvida exponering för eten kan ge upphov till toxiska effekter och/eller cancer orsakad av metaboliten etylenoxid. Den kritiska effekten för etylenoxidexponering angavs av Kriteriegruppen 1981 vara de mutagena, cytotogenetiska och carcinogena effekterna, där cytogenetisk påverkan noterats vid yrkesmässig exponering för ca 2 mg etylenoxid/m<sup>3</sup> (21).

### 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* 1983;3:272-290.
2. Axelsson G, Molin I. Outcome of pregnancy among women living near petrochemical industries in Sweden. *Int J Epidemiol* 1988;17:363-369.
3. Bolt HM, Filser JG, Störmer F. Inhalation pharmacokinetics based on gas uptake studies. V. Comparative pharmacokinetics of ethylene and 1,3-butadiene in rats. *Arch Toxicol* 1984;55:213-218.

4. Cavender F. Aliphatic hydrocarbons. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology Vol.iiB*. 4th ed. New York:Wiley-Interscience Publ, 1994:1221-1266.
5. Conolly RB, Jaeger RJ. Acute hepatotoxicity of ethylene and halogenated ethylenes after PCB treatment. *Environ Health Perspect* 1977;21:131-135.
6. Conolly RB, Jaeger RJ, Szabo S. Acute hepatotoxicity of ethylene, vinyl fluoride, vinyl chloride, and vinyl bromide after Aroclor 1254 pretreatment. *Exp Mol Pathol* 1978;28:25-33.
7. Denk B, Filser JG, Oesterle D, Deml E, Greim H. Inhaled ethylene oxide induces preneoplastic foci in rat liver. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988;14:35-38.
8. Ehrenberg L, Osterman-Golkar S, Segerbäck D, Svensson K, Calleman CJ. Evaluation of genetic risks of alkylating agents. III. Alkylation of haemoglobin after metabolic conversion of ethene to ethene oxide in vivo. *Mutat Res* 1977;45:175-184.
9. Ehrenberg L, Törnqvist M. Use of biomarkers in epidemiology: quantitative aspects. *Toxicol Lett* 1992;64/65:485-492.
10. Eide I, Hagemann R, Zahlens K, et al. Uptake, distribution, and formation of hemoglobin and DNA adducts after inhalation of C2-C8 1-alkenes (olefins) in the rat. *Carcinogenesis* 1995;16:1603-1609.
11. Filser JG. The closed chamber technique - uptake, endogenous production, excretion, steady-state kinetics and rates of metabolism of gases and vapors. *Arch Toxicol* 1992;66:1-10.
12. Filser JG, Denk B, Törnqvist M, Kessler W, Ehrenberg L. Pharmacokinetics of ethylene in man; body burden with ethylene oxide and hydroxyethylation of hemoglobin due to endogenous and environmental ethylene. *Arch Toxicol* 1992;66:157-163.
13. Föst U, Marczynski B, Kasemann R, Peter H. Determination of 7-(2-hydroxyethyl)guanine with gas chromatography/mass spectrometry as a parameter for genotoxicity of ethylene oxide. *Arch Toxicol* 1989;suppl 13:250-253.
14. Granath F, Westerholm R, Peterson A, Törnqvist M, Ehrenberg L. Uptake and metabolism of ethene studied in a smoke-stop experiment. *Mutat Res* 1994;313:285-291.
15. Guest D, Barrow CS, Popp JA, Dent JG. Effects of Aroclor 1254 on disposition and hepatotoxicity of ethylene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;57:325-334.
16. Hamm TE Jr, Guest D, Dent JG. Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled ethylene in Fischer-344 rats. *Fund Appl Toxicol* 1984;4:473-478.
17. Hogstedt C, Rohlén O, Berndtsson S, Axelson O, Ehrenberg L. A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *Br J Ind Med* 1979;36:276-280.
18. IARC. Ethylene. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human: Some Industrial Chemicals*. 1994;60:45-71.
19. IARC. Ethylene oxide. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Industrial Chemicals*. 1994;60:73-159.
20. Jankovic J, Jones W, Burkhart J, Noonan G. Environmental study of firefighters. *Ann Occup Hyg* 1991;35:581-602.
21. Lundberg P, ed. Underlag för hygieniska gränsvärden. 3. *Arbete och Hälsa* 1982;23:55-58.
22. Maples KR, Dahl AR. Levels of epoxides in blood during inhalation of alkenes and alkene oxides. *Inhalat Toxicol* 1993;5:43-54.
23. Ortiz de Montellano PR, Beilan HS, Kunze KL, Mico BA. Destruction of cytochrome P-450 by ethylene. Structure of the resulting prosthetic heme adduct. *J Biol Chem* 1981;256:4395-4399.
24. Reynolds C. Propylene, ethylene, nitrous oxide and ether: some comparative investigations. *Anest Analg* 1927;6:121-124.
25. Rhudy RL, Lindberg DC, Goode JW, Sullivan DJ, Gralla EJ. Ninety-day subacute inhalation study with ethylene in albino rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978;45:285 (abstract).

26. Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986;47:A142-A151.
27. Segerbäck D. Alkylation of DNA and hemoglobin in the mouse following exposure to ethene and ethene oxide. *Chem Biol Interact* 1983;45:139-151.
28. Törnqvist MÅ, Almberg JG, Bergmark EN, Nilsson S, Osterman-Golkar SM. Ethylene oxide doses in ethene-exposed fruit store workers. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:436-438.
29. Törnqvist M, Ehrenberg L. Approaches to risk assessment of automotive engine exhausts. *IARC Sci Publ* 1990;104:277-287.
30. Törnqvist M, Ehrenberg L. On cancer risk estimation of urban air pollution. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 4:173-181.
31. Törnqvist M, Kautiainen A. Adducted proteins for identification of endogenous electrophiles. *Environ Health Perspect* 1993;99:39-44.
32. Törnqvist M, Kautiainen A, Gatz RN, Ehrenberg L. Hemoglobin adducts in animals exposed to gasoline and diesel exhausts. 1 Alkenes. *J Appl Toxicol* 1988;8:159-170.
33. Vergnes JS, Pritts IM. Effects of ethylene on micronucleus formation in the bone marrow of rats and mice following four weeks of inhalation exposure. *Mutat Res* 1994;324:87-91.
34. Victorin K, Ståhlberg M. A method for studying the mutagenicity of some gaseous compounds in *Salmonella typhimurium*. *Environ Mol Mutagen* 1988;11:65-77.
35. Walker VE, Fennel TR, Upton PB, Skopek TR, Prevost V, Shuker DEG, Swenberg JA. Molecular dosimetry of ethylene oxide: formation and persistence of 7-(2-hydroxyethyl)-guanine in DNA following repeated exposures of rats and mice. *Cancer Res* 1992;52:4328-4334.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Cyanoakrylater

1997-03-05

Underlaget baserar sig i huvudsak på ett kriteriedokument från Nordiska Expertgruppen (46) och omfattar framför allt metyl-2-cyanoakrylat och etyl-2-cyanoakrylat.

### Kemisk-fysikaliska egenskaper och användning

#### *Metyl 2-Cyanoakrylat (46)*

CAS No.:	137-05-3
Synonymer/Handelsnamn:	Mecrylat; 2-propensyra, 2-cyano-metylester; metyl-2-cyano-2-propenoat; 2-cyanoakrylsyra metylester; metyl $\alpha$ -cyanoakrylat
Summaformel:	$C_5H_5NO_2$
Molekylvikt:	111,10
Ångtryck:	0,33 kPa vid 48°C (11) < 0,27 kPa vid 25°C (14) 0,026 kPa vid 10°C (73)
Omräkningsfaktor:	1 ppm = 4,53 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,22 ppm

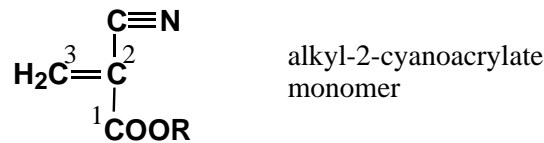
Metyl-2-cyanoakrylat är vid rumstemperatur en färglös, tunn vätska med skarp lukt och en luktröskel mellan 1 och 5 ppm. Den är löslig eller delvis löslig i metyletylketon, toluen, N,N-dimetylformamid, aceton och nitrometan.

#### *Etyl 2-Cyanoakrylat (46)*

CAS No.:	7085-85-0
Synonymer/Handelsnamn:	Etylcyanoakrylat; etyl-2-cyano-2-propenoat; 2-propensyra-2-cyano-etylester
Summaformel:	$C_6H_7NO_2$
Molekylvikt:	125,12
Ångtryck:	< 0,27 kPa vid 25°C (14)
Omräkningsfaktor:	1 ppm = 5,12 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,20 ppm

Etyl-2-cyanoakrylat är vid rumstemperatur en klar, färglös vätska med irriterande lukt.

Cyanoakrylater har den generella strukturformeln:



där R = -CH<sub>3</sub> ger metyl-2-cyanoakrylat, R = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> ger etyl-2-cyanoakrylat, osv.

Alkyl-2-cyanoakrylatbaserade limmer introducerades på marknaden i slutet på 50-talet. Bindningsförmågan hos cyanoakrylater tros vara resultatet av en anjonpolymerisering som är exoterm och snabb, inom minuter eller sekunder, till och med vid rumstemperatur. Värme, extremt tryck, tillsats av lösningsmedel eller speciella katalysatorer krävs inte eftersom svaga baser som vatten och alkoholer, eller nukleofila grupper på proteiner, t ex aminer eller hydroxylgrupper, som redan finns på ytorna som skall klistras samman, initierar polymeriseringen. På grund av deras förmåga att bilda starka bindningar med en rad olika material, såsom gummi, olika metaller, glas, trä, plast, läder, kork, nylon, keramik, porslin m.fl., fick de snabbt stor användning inom olika typer av industrier. Detta gällde speciellt metyl- och etylderivatet. Senare kom de även att marknadsföras för hushållsbruk (14, 18). Av praktiska skäl är det ofta önskvärt att ändra och styra deras fysikaliska egenskaper, varför limformuleringar avsedda för komersiellt bruk kan innehålla en mängd olika tillsatser (14).

Vissa cyanoakrylater, speciellt n-butyl- och isobutylderivatet, har också testats och används som kirurgiskt klister. Fördelen är att de är biologiskt nedbrytbara och att de kan polymerisera på fuktiga ytor, vilket möjliggör sammanfogning av hud och slemhinnor (13). Cyanoakrylater används också vid framkallning av fingeravtryck (25).

Ca 500 kg metyl- och 6000 kg etyl-2-cyanoakrylat importerades till Sverige 1993, för hushållsbruk och till olika industriella tillämpningar. Den medicinska användningen av cyanoakrylater i Sverige begränsas till små mängder av n-butyl-2-cyanoakrylat för slutning av ytliga hudskador.

### Upptag, biotransformation och utsöndring

Det saknas humandata beträffande upptag, biotransformation och utsöndring.

Djurexperimentella studier har visat att cyanoakrylater kan tas upp efter lokal applikation på, eller subcutan implantation i, hud och via mag-tarmkanalen (4, 10, 30, 50, 51, 55, 60, 72). Inga uppgifter angående upptag vid inhalation har påträffats i litteraturen.

Upptag av 3-<sup>14</sup>C-märkt metyl-, n-butyl- och n-heptyl-2-cyanoakrylat har studerats efter applikation på intakt råttthud (Sprague Dawley). Metylhomologen utsöndrades snabbast med 4,2 % utsöndring i urinen av den totalt applicerade radioaktiviteten inom fem dagar. Motsvarande värde var cirka 0,2 % för de två andra homologerna. Applikation på dermatomavskalad hud gav tre till fyra gånger högre värden (50). Studier av nedbrytningen av radioaktivt metyl-2-cyanoakrylat-3-<sup>14</sup>C som implanterats subkutant på hanråttor (Walter Reed) visade att 6,6 % av den applicerade dosen återstod vid implantationsstället efter 154 dagar samt att den totala utsöndringen via urin och avföring var 46,1 respektive 5,5 %. Ingen radioaktivitet återfanns i lever, njure, mjälte, hjärna, muskler eller fettvävnad (10). Jämförbara resultat erhöles med n-butyl-2-cyanoakrylat-3-<sup>14</sup>C i en liknande studie på hanråttor (Sprague Dawley) (55). Efter 154 dagar återstod dock 91,7 % vid implantationsstället och den totala radioaktiviteten som utsöndrades via urin och avföring var 2,3 respektive 0,71 %.

På marsvin (Hartley) absorberades metyl-2-cyanoakrylat-2-<sup>14</sup>C snabbt från ett helhudssnitt, som fogats samman med limmet (60). Huvuddelen av radioaktiviteten eliminerades via urinen och små mängder via avföringen, sårskorpan och i utandningsluften, som CO<sub>2</sub>. Efter 4 och 18 dagar detekterades en del radioaktivitet i lever, njure, mjälte, hjärta, hjärna och blod men efter 64 dagar hade radioaktiviteten gått ned till basnivåvärden. Cyanoakrylatet hade så gott som fullständigt absorberats från snittstället efter 107 dagar.

För att kartlägga nedbrytningsvägarna undersöktes metaboliter i urinen av metyl-2-cyanoakrylat-2-<sup>14</sup>C, -3-<sup>14</sup>C och -<sup>14</sup>CN-märkta monomerer, som implanterats subkutant på mongrelhundar (72). Enligt författarna tyder resultaten på att cyanoakrylatet bryts ned under bildning av formaldehyd samt genom esterhydrolys.

Man har påvisat upptag av kol-14-märkt metyl- såväl som n-butylcyanoakrylater från matsmältningskanalen hos Sprague Dawleyråttor, genom att mäta radioaktiv utsöndring i urinen (51). Upptag kunde påvisas både när cyanoakrylaterna applicerades direkt på intakt munslemhinna och när polymeriserat metyl- och n-butylcyanoakrylat applicerats som pulver direkt i magen. Båda administreringsvägarna gav högre värden för metyl- än för butylhomologen.

En studie har visat att ungefär 5 % av cyanogrupperna i metyl-2-cyanoakrylat, applicerat subkutant på råttor eller hundar, metaboliseras till tiocyanat och utsöndras i urinen (31). Dessa resultat kunde dock inte upprepas i en annan studie (30).

## **Toxiska effekter**

### *Generell toxikologi (djurdata)*

*Inhalation:* Ett LC<sub>50</sub> värde uppskattades till 101 ppm för råttor, exponerade för metyl-2-cyanoakrylat i 6 timmar (1). Upprepad inhalering av 31,3 ppm metyl-2-cyanoakrylat, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka (sammanlagt 12 exponeringar) gav endast upphov till en något bromsad viktökning. Inga nasala eller trakeala skador



och ingen synbar systemisk toxicitet observerades. Inga förändringar kunde noteras hos råttor, som exponerats för 3,1 ppm enligt samma protokoll (1).

*Dermal administration:* Den dermala LD<sub>50</sub> dosen för metyl-2-cyanoakrylat hos marsvin har uppskattats till > 10 ml/kg kroppsvikt (1).

I en annan studie fick beaglehundar 400 mg/kg n-butyl-2-cyanoakrylat implanterat subkutant varefter leverfunktionen studerades under 6 månader. Man fann inga negativa effekter på leverfunktionen eller någon patologisk påverkan på andra vitala organ vid obduktion (24).

*Oral administration:* Det orala LD<sub>50</sub> värdet för metyl-2-cyanoakrylat hos råttor har i en studie uppskattats till 1,6 - 3,2 g/kg kroppsvikt (1).

I en annan studie lyckades man inte göra en uppskattning av LD<sub>50</sub> för metyl- eller butylcyanoakrylat. Efter polymerisering maldes cyanoakrylaterna till pulver som suspenderades i vatten och gavs oralt till råttor. Pulvren i mängder av 1,4 respektive 2,1 g tolererades. Större mängder fick djuren att kräkas. Råttor som injicerats med flytande cyanoakrylat i mängder från 0,1 till 1 ml visade inga tecken på förgiftning (22).

Oral administrering under 90 dagar till Sprague Dawleyråttor respektive beaglehundar, av 50, 100 och 200 mg poly(metyl-2-cyanoakrylat) per kilo och dag gav inte upphov till några kliniska, makroskopiska eller histopatologiska förändringar som tydde på systemisk förgiftning (54). Djur av båda könen studerades.

Diande Sprague Dawleyråttor av båda könen matades med polymeriserat n-butyl-2-cyanoakrylat som malts till pulver, upp till 6,4 g/dag i 10 dagar. Efter detta hade råttorna normal viktökning under en uppföljningsperiod på 90 dagar. Inga letala dosnivåer uppnåddes. Efter avlivning fann man inga makroskopiska eller histopatologiska förändringar orsakade av ämnet (52).

*Annan administrationsväg:* Akuttoxiciteten hos Aron Alpha (98 % etylcyanoakrylat; metakrylat och hydrokinon tillsammans 2 %) testades genom intra-peritoneala injektioner på Wistarråttor (49). Djuren följdes under en vecka. LD<sub>50</sub> bestämdes till 6,76 ml/kg.

Nanopartiklar (diameter  $\approx$  0,4  $\mu$ m) av poly(n-butyl-2-cyanoakrylat) och poly(isobutyl-2-cyanoakrylat) injicerades, 9,2 mg/ml suspension, i svansvenen på NMRI möss. LD<sub>50</sub> bestämdes till 198 respektive 230 mg/kg (27). Injektionsmediet ensamt uppvisade dock viss toxicitet (LD<sub>50</sub> = 33,4 ml/kg).

#### *Generell toxicologi (humandata)*

Inga uppgifter har påträffats i litteraturen med undantag för en fallrapport som beskriver en patient med perifer neuropati (20). Författarna ansåg att patientens symptom orsakades av exponering för cyanoakrylatånga. Patienten hade dock exponerats åtskilliga gånger i arbetet för andra trä- och plastlimmer under 20 år.

#### *Lokal toxicitet i olika vävnader*

Alkyl-2-cyanoakrylater har stor potential som vävnadslim inom kirurgi och odontologi, på grund av att de polymeriserar på, och fäster till, levande vävnad och är biologiskt nedbrytbara. Alla cyanoakrylater är dock mer eller mindre lokalt

toxiska och graden av toxicitet beror på vilken vävnad det är frågan om samt applicerad mängd och typ av cyanoakrylat. Den lokala irritation och toxicitet, som dessa föreningar orsakar vid applikationsstället och i kringliggande vävnad, hos både försöksdjur och människor, har undersökts och beskrivits utförligt. De histopatologiska fynd man gör initialt efter applikation av cyanoakrylater är tecken på akut, och senare kronisk, inflammation (46).

Mekanismen för den lokala toxicitet, som cyanoakrylatklistrar uppvisar, är okänd. Det verkar som om vävnadseffekter av cyanoakrylatklistrar skulle kunna bero på värme som utvecklas under polymeriseringen (23, 44, 74) samt på frisättning av toxiska produkter under nedbryningen, tex formaldehyd, cyanoacetat (32, 36, 39, 70, 72) och alkoholer bildade genom hydrolys av esterbindningen (37, 72). Den mer intensiva lokala toxiciteten, som observerats för alkylcyanoakrylater med korta kedjor, dvs metyl- och etylderivat, antas bero på att de bryts ned snabbare än de med långa kedjor, vilket skulle leda till en lokalt högre koncentration av toxiska nedbrytningsprodukter (37, 39). Det har också föreslagits att monomeren i sig själv har en direkt toxisk verkan (3, 16, 61).

## **Irritations- och sensibiliseringsegenskaper**

### *Irritation*

Det finns en publicerad studie från 1968 (45) som beskriver irritativa symptom hos 14 försökspersoner, exponerade för 1 till 60 ppm metyl-2-cyanoakrylatångor. Lukttröskeln var mellan 1 och 5 ppm för de flesta försökspersonerna. Irritation i svalg och näsa uppträdde vanligtvis vid cirka 2 till 3 ppm och irritation och sveda i ögonen vid ungefär 4 ppm. Se vidare tabell 1, under Dos-effekt / dos-respons-samband. I en annan studie visades att 10-50 % av uppmärksamma personer kan detektera lukten av 2 ppm metyl-2-cyanoakrylat (2).

Under en femårsperiod studerades arbetsförhållanden i en fabrik där man limmade pärlor och stenar med metyl-2-cyanoakrylat (38). Man fann symptom på irritation såsom kontaktdermatit och inflammatoriska symptom i näsa, svalg och ögats bindehinna. Uppskattningen av exponeringen för cyanoakrylatångor gjordes i en experimentell arbetssituation och visade en koncentration av 2 mg/m<sup>3</sup> (0,4 ppm). Efter installation av ett reningssystem och införande av ett halvautomatiskt arbetsystem försvann irritationssymptomen under en observationsperiod på två år.

Ett utbrott av irritativ dermatit i ansiktet finns beskrivet för en grupp arbetare, som på en elektronikfabrik exponerats för ett lim innehållande etyl-2-cyanoakrylat (9). Detta skedde under förhållanden med låg relativ luftfuktighet. Inga fler utbrott inträffade när luftfuktigheten i arbetsmiljön höjdes till över 55 %. Författarna drar slutsatsen att alkylcyanoakrylatmonomererna i ångan polymeriserar med hjälp av fuktigheten i luften till ett inert material. Iakttagelsen överensstämmer med en annan studie som visar att en kvinna som led av astma, inducerad av cyanoakrylater i arbetsmiljön, kände lättnad de dagar en luftfuktare var påslagen (41).

I direkt kontakt med hud orsakar metyl-2-cyanoakrylat mild irritation (1, 71). Om stora mängder cyanoakrylater kommer i kontakt med huden kan värmen, som frigörs vid polymeriseringen, ge upphov till brännskador (18, 74).

#### *Hudsensibilisering (typ IV-allergi)*

*Djurdata:* I en experimentell studie på marsvin (Hartley) kunde inte någon kontaktsensibilisering med metyl- eller butyl-2-cyanoakrylat påvisas (56) med en sensibiliseringsmetod enligt Polak et al. (58).

*Humandata:* Det ansågs länge att cyanoakrylater inte orsakade hudsensibilisering, pga den mycket snabba polymeriseringen och bindningen inducerad av vatten och andra nukleofila grupper i hornlagret. Emellertid har under det senaste decenniet publicerats 13 fallbeskrivningar där cyanoakrylater misstänks ha orsakat hudsensibilisering (5, 8, 17, 19, 26, 57, 64, 65, 68). I 9 av fallen angavs etyl-2-cyanoakrylat vara orsak; i de övriga fallen specificerades inte cyanoakrylaten. Möjligheten att andra akrylater, som finns med som föroreningar i små mängder även i de renaste cyanoakrylatpreparationer, skulle orsaka de observerade allergiska reaktionerna har dock framförts (26). Med tanke på hur utbredd användningen av cyanoakrylater är i industri och hushåll verkar sensibilisering vara ovanlig, vilket pekar på att cyanoakrylater inte är starka hudsensibilisere. Sensibilisering för cyanoakrylater kan dock vara vanligare än man trott, eftersom de försumrats som möjliga sensibilisere och eftersom de inte är med i testserier bland andra akrylater. Ytterligare en orsak kan vara svårigheter att konstatera kontaktallergi i lapptest (8).

#### *Respiratorisk sensibilisering (typ I-allergi) och astma*

Två utvärderingar har gjorts vad gäller hälsorisker för arbetare, som utsätts för etylcyanoakrylater i arbetslivet.

Den första utfördes vid en anläggning där bildelar tillverkades med ungefär 90 anställda (33). I det område där limningsarbete med cyanoakrylat utfördes, mättes den luftburna koncentrationen av etylcyanoakrylat 4 gånger; 2 gånger i andningshöjd, ca 30 cm från näsan på arbetaren sysselsatt med limning; och 2 gånger i närheten av applikationsområdet, ca 60 cm från näsan. Etylcyanoakrylatkoncentrationen bestämdes till 4,4, 4,6, 4,6 respektive 4,6 mg/m<sup>3</sup> ( $\approx$  1 ppm) enligt en metod beskriven av McGee et al (45). Sexton arbetare, som vid något tillfälle exponerats för etylcyanoakrylat, fick ett frågeformulär. Cyanoakrylatarbetarna angav något högre förekomst av symptom i övre luftvägarna än arbetare vid samma anläggning som exponerats för bly. Några av arbetarna, ej preciserat hur många, beskrev symptom som tydde på en astmatisk reaktion och som ofta uppträdde på kvällen eller under natten efter det att de arbetat med cyanoakrylat. Författarna drog slutsatsen att exponering för etylcyanoakrylat orsakar akut slemhinneirritation och möjligen lungsensibilisering.

Den andra undersökningen utfördes vid en industri där industri-, hushålls- och bilprodukter tillverkades (40). Anläggningen hade cirka 80 anställda och etylcyanoakrylat var den huvudsakliga kemikalie för vilken arbetare exponerades,

men det fanns även viss oro för metyletylketonexponering. Tio mätningar gjordes av etylcyanoakrylatångor i andningshöjd över arbetsborden i den lokal där limmet användes. Dessa visade koncentrationer från ej detekterbara ( $<0,1 \text{ mg/m}^3$ ) upp till  $1,6 \text{ mg/m}^3$  ( $0,3 \text{ ppm}$ ) och bestämdes enligt McGee et al (45). Ett frågeformulär fylldes i av 73 arbetare varav 21 angav att de hade arbetat med cyanoakrylat minst 1 dag/vecka. Tjugosex arbetare angav symptom på rosslande eller pipande andhämtning, tryckkänsla över bröstet och/eller andnöd. Hälsokontroll utfördes på 23 av arbetarna som angav symptom och på 20 som inte angav symptom. Åtta ansågs ha arbetsmiljörelaterad astma enligt de kriterier som användes för att ställa diagnosen astma. Författarna ansåg att det inte var möjligt att bestämma huruvida etylcyanoakrylat låg bakom den arbetsmiljörelaterade astman, men rekommenderade minskad exponering.

Det har publicerats 26 fall om cyanoakrylatinducerad astma, varav samtliga fall, utom ett, orsakats av exponering i arbetsmiljön (15, 28, 29, 41, 47, 62, 63, 67). I 1 fall har cyanoakrylaten angivits vara metyl-2-cyanoakrylat och i 8 fall etyl-2-cyanoakrylat. I övriga fall specificeras inte typen av cyanoakrylat. Exponeringstiden före symptom varierade från en vecka till 14 år. I endast ett fall (62), som diagnostiserades som cyanoakrylatinducerad astma, angavs att exponeringsnivåerna av etylcyanoakrylatångorna aldrig översteg  $0,2 \text{ ppm}$  ( $1,0 \text{ mg/m}^3$ ) i andningshöjd vid arbetsbordet och i dess omgivning. Ett fall av urtikaria, utlöst av en icke specificerad cyanoakrylat, har nyligen rapporterats (28).

Den grundläggande mekanismen bakom cyanokrylatinducerad astma/respiratorisk sjukdom är inte känd men en immunologisk genes har föreslagits. Emellertid har försök att pricktesta patienterna misslyckats och inga bevis finns för en specifik IgE-medierad reaktion. En irritativ mekanism kan därför inte uteslutas (63).

### **Mutagenicitet, carcinogenicitet, reproduktionstoxicitet**

Metyl-2-cyanoakrylat och limformuleringar som innehåller metyl-2-cyanoakrylat har visats vara mutagena i *Salmonella typhimurium* (stam TA 100), med och utan mikrosomal aktivering, i Ames test (3, 61). Även ångan av metyl-2-cyanoakrylat visades vara mutagen i stam TA100 i ett modifierat Amestest för flyktiga föreningar (3, 61). Ingen mutagen effekt observerades med etyl-, allyl-, isobutyl- eller n-butyl-derivaten eller med prepolymeriserad metyl-2-cyanoakrylat. Metyl-2-cyanoakrylat hade mutagen verkan också i en annan salmonellastudie (stammen specificerades inte) medan 2-etylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylakrylat gav negativa resultat (75). I en studie (42) har n-butyl-2-cyanoakrylat visat sig ha en svag, dos- och monooxygenas-beroende mutagen verkan i en (TA1537) av sex *Salmonella*-stammar i Ames test. Man visade dock inte huruvida mutageniciteten berodde på cyanoakrylaten, ett blått färgämne eller andra tillsatser.

Flera långtidsstudier av carcinogena effekter av cyanoakrylater har gjorts i möss (43), råttor (7, 21, 22, 43, 53, 54, 59, 66), kaniner (69), hundar (12, 34, 43, 53, 54) och apor (34, 35). Cyanoacrylaterna har i samtliga fall, i engångsdos, injicerats,

sprayats eller droppats i eller på olika organ tex lever eller hud. I fyra av studierna, samtliga utförda på råttor, fann man belägg för neoplastiska förändringar orsakade av metyl-2-cyanoakrylat injicerat subkutant (53, 54), n-butyl-2-cyanoakrylat implanterat i huden och peritoneum (59), isobutyl-2-cyanoakrylat implanterat på leverns ventralsida (7) och av en icke specificerad alkyl-2-cyanoakrylat injicerad subkutant (21). Relevansen av dessa fynd, för människa, har ifrågasatts och några forskare (6, 7, 13, 22, 69) anser att de cancerogena egenskaper man observerat med cyanoakrylater representerar en Oppenheimereffekt (48), dvs en främmande kroppscarcinogenes, som kan induceras av många olika polymera material, t ex polyvinylklorid, och som inte är specifik för polymerens kemiska egenskaper.

Inga uppgifter angående carcinogena effekter av cyanoakrylater på människa har påträffats i litteraturen.

Endast en studie om reproduktions- och utvecklingstoxiska egenskaper hos cyanoakrylater har hittats i litteraturen (43). Rapporten beskriver utebliven effekt på andra generationens råttor, som följts under 6 och 12 månader, där parental-råttornas lever sprayats med butyl- eller isobutyl-2-cyanoakrylat.

**Tabell 1.** Dos-responssamband för akuta irritationsreaktioner orsakade av cyanoakrylatångor. Fjorton frivilliga försökspersoner utsattes för cyanoakrylatångor mellan 1 till 60 ppm. Data från ref (45).

Exponering <sup>1</sup> (ppm)	Symptom
1-5	luktröskel
2-20	irritation i svalg och näsa
4-15	irritation och sveda i ögonen
>20	tårflöde och snuva
50-60	uttalad irritation i ögon och näsa, tecken på smärtsam ögonirritation; några timmar efter exponeringen upplevde 2 försökspersoner synrubbningar, som kvarstod 2 timmar

<sup>1</sup>En betydande variation mellan individer existerar och de angivna expositions nivåerna är grova approximationer av de tröskelnivåer, som gäller för majoriteten av försökspersonerna.

## Dos-effekt och dos-responssamband

Den akut irritativa effekten av metylcyanoakrylatånga på ögon och slemhinna hos människa, har studerats under experimentella förhållanden av McGee et al. (45). Förhållandet mellan ångans koncentrationen i luft och symptom sammanfattas i tabell 1.

En annan studie (38) har rapporterat symptom på irritation hos arbetare i en fabrik där uppskattningen av exponeringen för cyanoakrylatånga gjordes i en experimentell arbetssituation och visade en koncentration av 2 mg/m<sup>3</sup> (0,4 ppm).

Tillgängliga data är alltför knapphändiga för att det ska vara möjligt att fastställa andra dos-effekt / dos-responssamband, tex för hudsensibilisering eller astma/respiratorisk sjukdom, pga att kvantitativa uppgifter om exponeringen saknas i flertalet rapporter. En rapport beskriver en kvinna som efter 4-5 månaders arbete med ett lim innehållande etylcyanoakrylat fick klåda, sveda i näsan, torrhosta, kronisk rinit och tryckkänsla över bröstet. Luftprover visade att cyanoakrylatångan i andningshöjd vid arbetsbordet inte överskred 0,2 ppm (62). Vid två undersökningar visade arbetare exponerade för etylcyanoakrylat symptom på slemhinneirritation och astma. Mätningar av etylcyanoakrylatånga i lokaler där limmet användes, gav koncentrationer från ej detekterbara till 1,6 mg/m<sup>3</sup> (0,3 ppm) (40) respektive 4,6 mg/m<sup>3</sup> ( $\approx$  1 ppm) (33).

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid såväl kort- som långtidsexponering för cyanoakrylater är irritation av hud och slemhinnor samt induktion av astma/respiratorisk sjukdom. I endast ett fåtal rapporter har luftkoncentrationer angivits och det är därför svårt att fastställa vid vilken koncentration symptom uppträder.

Cyanoakrylater kan baserat på humandata misstänkas ha kontaktallergena egenskaper. Antalet rapporter gällande fall av allergiskt kontakteksem är dock få.

Cyanoakrylater har visats vara carcinogena i studier på råtta. Relevansen av detta för människa har ifrågasatts.

## Referenser

1. ACGIH. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th ed.*, Cincinnati, OH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc., 5 (1991) 965-966.
2. 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* 1983;3:272-290.
3. Andersen M, Binderup M-L, Kiel P, Larsen H, Maxild J. Mutagenic action of methyl 2-cyanoacrylate vapor. *Mutat Res* 1982;102:373-381.
4. Arthaud LE, Lewellen GR, Akers WA. The dermal toxicity of isoamyl-2-cyanoacrylate. *J Biomed Mater Res* 1972;6:201-214.
5. Belsito DV. Contact dermatitis to ethyl-cyanoacrylate-containing glue. *Contact Dermatitis* 1987;17:234-236.
6. Berenstein A, Hieshima G. Clinical versus experimental use of isobutyl 2-cyanoacrylate (letter). *J Neurosurg* 1987;67:318-319.
7. Brown LD, Mellick PW, Smith CD, Korte DW. *Carcinogenicity bioassay of isobutyl 2-cyanoacrylate (IBC) in Fischer-344 rats*. Govt Reports Announcements & Index (GRA&I), Issue 19, 1990, Abstr No 048,928.
8. Bruze M, Björkner B, Lepoittevin J-P. Occupational allergic contact dermatitis from ethyl cyanoacrylate. *Contact Dermatitis* 1995;32:156-159.
9. Calnan CD. Cyanoacrylate dermatitis. *Contact Dermatitis* 1979;5:165-167.

10. Cameron JL, Woodward SC, Pulaski EJ, et al. The degradation of cyanoacrylate tissue adhesive. I. *Surgery* 1965;58:424-430.
11. CCOHS. Canadian Centre for Occupational Health and Safety. *CHEMINFO, methyl 2-cyanoacrylate*. (Database; CD-ROM). Hamilton Ontario, Canada, 1994.
12. Collins JA, Pani KC, Seidenstein MM, Brandes G, Leonard F. Cyanoacrylate adhesives as topical hemostatic aids. I. Experimental evaluation on liver wounds in dogs. *Surgery* 1969;65:256-259.
13. Coover HW. Cyanoacrylate adhesives - A day of serendipity, a decade of hard work. *J Coatings Tech* 1983;706:59-61.
14. Coover HW, McIntire JM. Cyanoacrylate adhesives. In: Skeist I, ed. *Handbook of adhesives*. ed. New York: Rheinhold, 1977: 569-580.
15. DeZotti R, Larese F. Asma da collanti cianoacrilici. *Med Lav* 1990;81:142-146.
16. Eiferman RA, Snyder JW. Antibacterial effect of cyanoacrylate glue. *Arch Ophthalmol* 1983;101:958-960.
17. Fisher AA. Allergic reactions to cyanoacrylate "Krazy Glue" nail preparations. *Cutis* 1987;40:475-476.
18. Fisher AA. Reactions to cyanoacrylate adhesives: "Instant glue". *Cutis* 1985;35:18, 20, 22, 46, 58 (passim).
19. Fitzgerald DA, Bhaggoe R, English JSC. Contact sensitivity to cyanoacrylate nail-adhesive with dermatitis at remote sites. *Contact Dermatitis* 1995;32:175-176.
20. Hanft JR, Kashuk KB, Toney ME, McDonald TD. Peripheral neuropathy as a result of cyanoacrylate toxicity. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 1991;81:653-655.
21. Hatanaka S, Oneda S, Okazaki K, et al. Induction of malignant fibrous histiocytoma in female Fischer rats by implantation of cyanoacrylate, zirconia, polyvinyl chloride or silicone. *In Vivo* 1993;7:111-116.
22. Heiss WH. The use of synthetic polymeric materials as suture substitutes and their place in pediatric surgery. *Progr Pediatr Surg* 1970;1:99-150.
23. Hida T, Sheta SM, Proia AD, McCuen BW. Retinal toxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rabbit. *Retina* 1988;8:148-153.
24. Houston S, Ousterhout DK, Sleeman KH, Leonard F. The effect of n-butyl 2-cyanoacrylate on liver function. *J Biomed Mater Res* 1970;4:25-28.
25. Howorka H, Kretschmer K. Experimental study of using cyanoacrylate ester vapour for developing latent fingerprints. *Forensic Sci Int* 1990;46:31-32.
26. Jacobs M-C, Rycroft JG. Allergic contact dermatitis from cyanoacrylate? *Contact Dermatitis* 1995;33:71.
27. Kante B, Couvreur P, Dubois-Krack G et al. Toxicity of polyalkylcyanoacrylate nanoparticles I: free nanoparticles. *J Pharm Sci* 1982;71:786-790.
28. Kopferschmit-Kubler MC, Stenger R, Blaumeiser M, É veilleau C, Bessot J-C, Pauli G. Asthme, rhinite et urticaire secondaires à l'exposition professionnelle aux colles cyanoacrylates. *Rev Mal Resp* 1996;13:305-307.
29. Kopp SK, McKay RT, Moller DR, Cassidy K, Brooks SM. Asthma and rhinitis due to ethylcyanoacrylate instant glue. *Ann Int Med* 1985;102:613-615.
30. Krall RE, Neuwirth RS, Richart RM. *Pharmacology and toxicology of methyl cyanoacrylate*. In: Zatuchini GI, ed. Female Transcervical Steril., Proc. Int Workshop Non-Surg Methods.. Harper and Row, Philadelphia, 1983: 175-185.
31. Kulkarni RK, Hanks GA, Pani KC, Leonard F. The in vivo metabolic degradation of poly(methyl cyanoacrylate) via thiocyanate. *J Biomed Mater Res* 1967;1:11-16.

32. Leahey AB, Gottsch JD, Stark WJ. Clinical experience with n-butyl cyanoacrylate (Nexacryl) tissue adhesive. *Ophthalmology* 1993;100:173-180.
33. Lee SA, London MA. *Health Hazard Evaluation Report No HETA-84-011-1567*, KP Industries, Delphos, Ohio. Health Hazards and Technical Assistance Branch, NIOSH, U.S. Department of Health and Human Services, Cincinnati, Ohio, Report No HETA-84-011-1567, 22 pages; 1985.
34. Lehman RA, Hayes GJ. The toxicity of alkyl 2-cyanoacrylate tissue adhesives: brain and blood vessels. *Surgery* 1967;61:915-922.
35. Lehman RAW, Hayes GJ, Leonard F. Toxicity of alkyl 2-cyanoacrylates. I. Peripheral nerve. *Arch Surg* 1966;93:441-446.
36. Lehman RAW, West RL, Leonard F. Toxicity of alkyl 2-cyanoacrylates. II. Bacterial growth. *Arch Surg* 1966;93:447- 450.
37. Lenaerts V, Couvreur P, Christiaens-Leyh D, et al. Degradation of poly(isobutyl cyanoacrylate) nanoparticles. *Biomaterials* 1984;5:65-68.
38. Lenzi R, Cerroni A, Tria M. Aspetti tossicologici di un particolare collante (metil 2 cianoacrilato) usato nella lavorazione di oggetti preziosi. *Folia Medica (Naples)* 1974;57:30-40.
39. Leonard F, Kulkarni RK, Brandes G, Nelson J, Cameron JJ. Synthesis and degradation of poly(alkyl alpha-cyanoacrylates). *J Appl Polymer Sci* 1966;10:259-272.
40. London MA, Lee SA. *Health Hazard Evaluation Report No HETA-84-371-1729*, Orbitron Products, Delphos, Ohio. Health Hazards and Technical Assistance Branch, NIOSH, U.S. Department of Health and Human Services, Cincinnati, Ohio, Report No HETA-84-371-1729, 56 pages; 1986.
41. Lozewicz S, Davison AG, Hopkirk A, et al. Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates. *Thorax* 1985;40:836-839.
42. Marck PA, Cummins JE, Galil K, Schofield I, Wright GZ. Weak mutagenicity of an n-butyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive. *J Dent Res* 1982;61:288 (Abstract).
43. Matsumoto T, Heisterkamp CA. Long-term study of aerosol cyanoacrylate tissue adhesive spray: carcinogenicity and other untoward effects. *Amer Surg* 1969;35:825-827.
44. Matsumoto T, Nemhauser GM, Soloway HB, Heisterkamp C, Aaby G. Cyanoacrylate tissue adhesives: an experimental and clinical evaluation. *Milit Med* 1969;134:247-252.
45. McGee WA, Oglesby FL, Raleigh RL, Fassett DW. The determination of a sensory response to alkyl 2-cyanoacrylate vapor in air. *Am Ind Hyg Assoc J* 1968;29:558-561.
46. Montelius J. Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 118. Cyanoacrylates. *Arbete och Hälsa* 1995;25:1-45.
47. Nakazawa T. Occupational asthma due to alkyl cyanoacrylate. *J Occup Med* 1990;32:709-710.
48. Oppenheimer BS, Oppenheimer ET, Danishefsky I, Stout AP, Eirich FR. Further studies of polymers as carcinogenic agents in animals. *Cancer Res* 1955;15:333-340.
49. Ota K. Current status of tissue adhesives in Japan. In: Matsumoto T, ed. *Tissue Adhesives in Surgery*. ed. New York: Medical Examination Publishing Company, Inc, 1972: 339-392.
50. Ousterhout DK, Gladieux GV, Leonard F. Cutaneous absorption of n-alkyl a-cyanoacrylate. *J Biomed Mater Res* 1968;2:157-163.
51. Ousterhout DK, Gladieux GV, Wade CWR, Brandes G, Margetis PM, Leonard F. Digestive tract absorption of alkyl a-cyanoacrylate- $\beta$  -14C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969;27:410-416.
52. Ousterhout DK, Larsen HW, Margetis PM, Leonard F. Effect of ingested n-butyl alpha-cyanoacrylate on the growth of weaning rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969;27:275-280.



53. Page RC. Tissue adhesive - eliminates sutures and staples in many types of surgery. *Adhes Age* 1966;9:27-30.
54. Page RC, Larson EJ, Siegmund BS. Chronic toxicity studies of methyl-2-cyanoacrylate in dogs and rats. In: Healy JE, ed. *Symposium on physiological adhesives*. Austin, Texas: Univ Texas Press, 1966: 11-23.
55. Pani KC, Gladieux G, Brandes G, Kulkarni RK, Leonard F. The degradation of n-butyl alpha cyanoacrylate tissue adhesive. II. *Surgery* 1968;63:481-489.
56. Parker D, Turk JL. Contact sensitivity to acrylate compounds in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 1983;9:55-60.
57. Pigatto PD, Giacchetti A, Altomare GF. Unusual sensitization to cyanoacrylate ester. *Contact Dermatitis* 1986;14:193.
58. Polák L, Barnes JM, Turk JL. The genetic control of contact sensitization to inorganic metal compounds in guinea-pigs. *Immunology* 1968;14:707-711.
59. Reiter VA. Sarkomerzeugende wirkung des gewebeklebers Histoacryl-blau an der ratte. *Z exp Chir Transplant künstl Organe* 1987;20:55-59.
60. Reynolds RC, Fassett DW, Astill BD, Casarett LJ. Absorption of methyl-2-cyanoacrylate-2-14C from full-thickness skin incisions in the guinea pig and its fate in vivo. *J Surg Res* 1966;6:132-136.
61. Rietveld EC, Garnaat MA, Seutter-Berlage F. Bacterial mutagenicity of some methyl 2-cyanoacrylates and methyl 2-cyano-3-phenylacrylates. *Mutat Res* 1987;188:97-104.
62. Roy ML, Siu SR, Wong R. Possible asthma and rhinitis associated with exposure to ethyl-2-cyanoacrylate. *Occupational Health in Ontario* 1989;10:191-197.
63. Savonius B, Keskinen H, Tuppurainen M, Kanerva L. Occupational respiratory disease caused by acrylates. *Clinical and Experimental Allergy* 1993;23:416-424.
64. Shelley ED, Shelley WB. Chronic dermatitis simulating small-plaque parapsoriasis due to cyanoacrylate adhesive used on fingernails. *JAMA* 1984;252:2455-2456.
65. Shelley ED, Shelley WB. Nail dystrophy and periungual dermatitis due to cyanoacrylate glue sensitivity. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:574-575.
66. Soni NN, Whitehurst VE, Knight RS, Sinkford JC. Long-range effects of Ivalon sponge containing isobutyl cyanoacrylates on rat tissue. *Oral Surg* 1975;39:197-202.
67. Thomsen GF. Arbejdsbetinget astma udlø st af cyanoakrylatlim. *Ugeskr-Laeger* 1994;156:5131-5132.
68. Tomb RR, Lepoittevin J-P, Durepaire F, Grosshans E. Ectopic contact dermatitis from ethyl cyanoacrylate instant adhesives. *Contact Dermatitis* 1993;28:206-208.
69. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy E. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:546-550.
70. Tseng Y-C, Tabata Y, Hyon S-H, Ikada Y. In vitro toxicity test of 2-cyanoacrylate polymers by cell culture method. *J Biomed Mater Res* 1990;24:1355-1367.
71. US OSHA. United States Occupational Safety and Health Administration. Air contaminants. *Fed Regist* 1992; 57 :26131-26132, 12 Jun 1992.
72. Wade CWR, Leonard F. Degradation of poly(methyl 2-cyanoacrylates). *J Biomed Mater Res* 1972;6:215-220.
73. Woodman AL, Adicoff A. Vapor pressure of methyl-2-cyanoacrylate. *J Chem Eng Data* 1969;14:479-480.
74. Woodward SC, Herrmann JB, Cameron JL, Brandes G, Pulaski EJ, Leonard F. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat. *Ann Surg* 1965;162:113-122.
75. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen* 1987;9, Suppl 9:1-110.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Kaliumaluminiumfluorid

1997-06-04

Kaliumaluminiumfluorid ( $K_xAl_yF_z$ ) är ett flussmedel som används vid få företag i vårt land vid lödning av aluminiumföremål. Flussmedlet innehåller en mindre mängd kaliumaluminiumtetra-fluorid ( $KAlF_4$ ), som är ett fast pulver i rumstemperatur (1).

Denna sammanställning baseras på två artiklar (1, 2) som båda anger att exponeringen uteslutande består av kaliumaluminium-tetrafluorid ( $KAlF_4$ ) medan huvudexponeringen egentligen utgjorts av kaliumaluminiumfluorid ( $K_xAl_yF_z$ ).

### Fysikalisk-kemiska data

CAS nr	60304-36-1
Systematiskt namn	Kaliumaluminiumfluorid
Handelsnamn	Nocolok 100 flux
Molekylformel	$K_xAl_yF_z$
Smältpunkt	560-577 °C
Densitet	2,8 g/cm <sup>3</sup>
Löslighet i vatten	4,5 g/L vid 20 °C

### Upptag, biotransformation och utsöndring

Uppgifter om upptag, biotransformation och utsöndring har inte kunnat erhållas.

### Toxiska effekter

I ett företag har kaliumaluminiumfluorid ( $K_xAl_yF_z$ ) använts under ett tiotal år som flussmedel vid lödning. Föremål som skulle lödas behandlades med en vattenlösning innehållande  $K_xAl_yF_z$ . När lösningen torkat återstod ett fint pulver av  $K_xAl_yF_z$  som fungerade som flussmedel. Sedan montering skett utfördes lödningen i en ugn. Tio personer exponerades samtidigt för  $K_xAl_yF_z$  vid det aktuella företaget. Under en tio-års period sökte 22 exponerade pga luftvägsbesvär vid den regionala yrkesmedicinska kliniken. Latenstiden innan besvär uppträdde varierade från 1-60 månader (median 6 månader). Nästan samtliga (21 av 22) besvärades av hosta eller tryckkänsla över bröstet. Nio rapporterade besvär från näsan. Fem hade

ögonirritation och fyra klåda i huden. Fem av de 22 hade atopi i släkten. Besvären från luftvägarna minskade eller försvann efter avslutad exponering (2).

Sexton av de 22 personerna undersöktes med avseende på bronkiell hyperaktivitet. Metakolintest visade en påtaglig hyperaktivitet hos två personer. Vid metakolintestet ökade VTG (Volume of Trapped Gas) på ett onormalt sätt hos åtta av 16 undersökta. VTG är en metod att undersöka tillståndet i de små luftvägarna. Tre personer hade en serumhalt av IgE överstigande referensvärdet ( $>100$  kU/l) (2). Specifika IgE-antikroppar mot aluminium eller aluminium-föreningar kunde inte påvisas. Hudpricktestningar var negativa (Ulf Hjortsberg, Universitetssjukhuset, Malmö, personligt meddelande februari 1997).

Under åren 1985-1988 uppmättes en totalhalt av respirabla partiklar på  $1,1$  mg/m<sup>3</sup> (medianhalt; variation  $0,6$ - $2,4$  mg/m<sup>3</sup>) och en fluoridhalt av respirabla partiklar på  $0,3$  mg/m<sup>3</sup> (median; variation  $0,1$ - $0,9$  mg/m<sup>3</sup>). Efter installation av ett centralt utsugningssystem 1988 sjönk den totala respirabla dammhalten till  $0,7$  mg/m<sup>3</sup> (variation  $0,4$ - $1,3$  mg/m<sup>3</sup>) och den totala respirabla fluoridhalten till  $0,1$  mg/m<sup>3</sup> (variation  $0,03$ - $0,3$  mg/m<sup>3</sup>).

### **Mutagenicitet, carcinogenicitet, teratogenicitet**

Djur- och humandata angående  $KAlF_4$ :s mutagenicitet, carcinogenicitet och teratogenicitet saknas.

### **Dos-effekt och dos-responssamband**

Hosta eller tryckkänsla över bröstet var vanligt förekommande hos arbetare som exponerats för  $K_xAl_yF_z$  i samband med lödning. Exponering för  $K_xAl_yF_z$  tycks öka den bronkiella hyper-aktiviteten (2). Det förefaller mer sannolikt att denna hyperaktivitet är irriterande än allergiskt betingad. Medianhalten av respirabla partiklar var under åren 1985-1988  $1,1$  mg/m<sup>3</sup> och efter 1988  $0,7$  mg/m<sup>3</sup>. Medianhalten av respirabla fluoridpartiklar var under åren 1985-1988  $0,3$  mg/m<sup>3</sup> och efter 1988  $0,1$  mg/m<sup>3</sup> (2). Någon säker minskning av förekomsten av besvär kunde inte observeras vid den lägre halten (Ulf Hjortsberg, Universitetssjukhuset, Malmö, personligt meddelande februari 1997).

Någon NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) går inte att fastställa.

### **Slutsatser**

Kunskaperna om riskerna baseras enbart på en fallrapport från ett företag. Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för kaliumaluminiumfluorid ( $K_xAl_yF_z$ ) är besvär från luftvägarna. Det är inte möjligt att utpeka ett enskilt ämne som ansvarigt för dessa effekter.

## Referenser

1. Hjortsberg U, Nise G, Örbæk P, Soes-Petersen U, Arborelius Jr M. Bronchial asthma due to exposure to potassium aluminum-tetrafluoride. Letter to the editor. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12: 223.
2. Hjortsberg U, Örbæk P, Arborelius Jr M, Karlsson J-E. Upper airways irritation and small airways hyperreactivity due to exposure to potassium aluminium tetrafluoride flux: an extended case report. *Occup Environ Med* 1994; 51: 706-709.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Oorganiskt Mangan

1997-06-04

Underlaget baserar sig på tidigare publicerade underlag (19, 30, 31), vissa internationellt publicerade litteratursammanställningar (2, 53), samt originallitteratur från perioden 1990—augusti 1995.

### Kemisk-fysikaliska egenskaper och användning

Mangan används som legeringsmetall tillsammans med flera andra metaller. Exponering för mangandamm förekommer bl a i stålverk, vid glastillverkning, vid tillverkning av svets-elektroder, samt vid svetsning, framför allt i legerade metaller. I vissa torrcells-batterier ingår mangandioxid, och olika mangansalter används som katalysatorer, flussmedel samt oxidations- och reduktionsmedel. Även vissa bekämpnings-, gödnings-, blek- och desinfektionsmedel innehåller mangansalter. Mangan förekommer med oxidationstalen +II till +VII.

Mangan ingår som essentiell spårmetall i alla levande organismer.

**Tabell 1.** Vissa kemisk- fysikaliska data för mangan, dess oxider samt manganklorid.

Ämne	Formel	CAS-nummer	Molvikt	Vattenlösligt
Mangan	Mn	7439-96-5	54,94	Nej
Manganklorid	MnCl <sub>2</sub>	7773-01-5	125,84	Ja
Mangandioxid	MnO <sub>2</sub>	1313-13-9	86,94	Nej
Mangantetroxid	Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	1317-35-7	228,79	Nej

### Upptag, distribution och utsöndring

Inga uppgifter om upptag av oorganiska manganföreningar via huden har hittats i den vetenskapliga litteraturen. Upptag av mangan via lungorna har påvisats experimentellt hos försökspersoner som inandats en aerosol innehållande MnCl<sub>2</sub> och MnO<sub>2</sub>. Mängden Mn som tas upp via lungorna redovisas inte, men man anger att mellan 40 och 70% (medelvärde 60%) av inandat mangan återfinns i avföringen inom fyra dygn efter exponeringen (33). Inga skillnader mellan MnCl<sub>2</sub> och MnO<sub>2</sub> i upptag eller utsöndring kunde påvisas.

Dagligt intag via födan av cirka 2-3 mg mangan anses av WHO tillräckligt (53), och det dagliga intaget hos människa har skattats till mellan 2 och 7 mg (33). Både intagen mängd mangan och vävnadshalterna påverkar absorptionsgraden (39). Hos såväl försöksdjur som människa absorberas endast 3-4 % av den i födan tillförda mängden mangan (13, 33). Järnbrist ökar absorptionen av mangan från mag-tarmkanalen, vilket har påvisats hos anemiska personer (33). I djurförsök har visats att samtidig tillförsel av etanol och mangan ökar både upptag och toxicitet av mangan (45).

Yrkesmässig exponering sker till övervägande del genom inandning av manganhaltigt damm. Data avseende hur upptag via lungor respektive matsmältningen påverkar varandra saknas. Den reglering som sker av upptag via mag-tarmkanalen kan sålunda kringgås, och betydligt större mängd mangan kan tas upp i kroppen.

En vuxen människa beräknas ha 12 till 20 mg mangan i kroppen (13), med de högsta koncentrationerna i lever, tjocktarm och njure (ca 1 µg Mn/g våtvikt) (43). Mangan passerar placentabarriären och ger fostret ungefär samma halter som modern (43). I blodet transporteras mangan huvudsakligen bundet till proteiner (20).

I djurförsök (23) har visats att mangan utsöndras huvudsakligen (95-99%) via gallan genom aktiv transport. Av en intravenöst given dos utsöndras 99% med avföringen inom fem dygn. Vid ökat intag av mangan sker utsöndringen snabbare (39). Hos personer utan yrkesmässig exponering utsöndras endast ca 6% (med stora individuella variationer) via urinen (42).

Den biologiska halveringstiden visar stora variationer i olika undersökningar (19). Helkropps-halveringstiden har efter inhalation av  $^{54}\text{MnO}_2$  hos friska, oexponerade personer angetts till någon månad, medan den hos mangan-exponerade gruvarbetare var ett par veckor (34).

## **Toxiska effekter**

### *Djurdata*

Det är framför allt två manganföreningar som använts vid djurstudier; mangandioxid ( $\text{MnO}_2$ ) och manganklorid ( $\text{MnCl}_2$ ). I Tabell 2 redovisas kortfattat ett urval djurstudier med exponering för mangandioxid, och i Tabell 3 ett urval djurstudier med det mera lösliga saltet manganklorid. Båda tabellerna är uppställda efter administrationssätt. I endast ett fåtal av de här redovisade studierna har exponering skett via inhalation. Oavsett administrationssätt ger mangan i försöksdjur upphov till effekter bl a på nervsystemet och andningsorganen, dvs samma målorgan som hos människa. Någon skillnad i typ av effekt mellan de båda manganföreningarna kan inte ses. Möjligen förefaller det mer lösliga saltet, manganklorid, ge effekter vid lägre exponering.

### Humandata

*Effekter på centrala nervsystemet.* Vid yrkesmässig exponering för högre halter mangan (vanligtvis över 1000 µg/m<sup>3</sup>) under flera år förekommer s.k. manganism. Sjukdomen börjar med psykiska symptom såsom känslomässig labilitet, beteenderubbningar och i svåra fall t.o.m. hallucinationer. Senare tillkommer neurologiska symptom som muskelsvaghet, talrubbningar, huvudvärk samt symptom liknande dem som förekommer vid Parkinsons sjukdom (39).

**Tabell 2.** Djurdata från exponering för mangandioxid.

Djurart	Exponering	Effekt	Ref
Mus	inhal. aerosol 109 mg/m <sup>3</sup> 3 tim	Försämrad motståndskraft mot bakteriell och virus- orsakad lunginflammation	(32)
Apa Råtta	Inhal. aerosol; 0,011; 0,112 och 1,15 mg Mn/m <sup>3</sup> 24 tim/dag 9 månader	Snabbare kroppstillväxt och förhöjd Hb-halt vid högdos. Dosberoende förhöjd Mn-nivå i njure, lunga, mjälte, blod. Inga exp-relaterade effekter på Lungfunktion, tremor eller EMG	(51)
Råtta	10 mg intratrakealt obs.tid upp till 18 mån	Lungemfysem efter 1-2 tim alveolär inflammation: stor mängd histiocyttiska celler; efter ca 1 år normala lungor	(27)
Marsvin	50 mg intratrakealt obs. tid upp till 180 dag	Dag 7 proliferation av makrofager; dag 60 fibroblastproliferation	(54)
Kanin	250 mg/kg bw intratrakealt obs. tid upp till 8 månader	Enzymatisk påverkan i testiklar; efter 8 mån förkalkning av sädesledare	(6)
Kanin	400 mg intratrakealt obs. tid upp till 24 månader	bakbensparalys; neurondegeneration i hjärna	(5)
Makakapa	0,25, 0,5 eller 1,0 g subkutant 1 gång/vecka; 9 veckor obs. tid upp till 3 månader	Lägsta dosgrupp; hand- tremor; balanssvårighet efter ca 50 dagar Mellangrupp: Motsvarande efter ca 35 dagar Högdosgrupp: Motsvarande efter ca 14 dagar	(50)
Makakapa	0,1 g subkutant 1 gång/mån; 26 månader	Påverkan på dopaminergiska neuroner och s.k. D1 receptorer	(16)
Makakapa	0,4 g subkutant 11 ggr under 4 mån + 1 gång efter 12 månader	Ostadig gång; hypoaktivitet skador i hjärna	(17)
Rhesusapa	2 g intramuskulärt + 2 g 2 månader senare obs. tid upp till 24 månader	Tecken på förgiftning efter 9 mån. Efter 14 mån skador i hjärnan speciellt i vissa områden	(38)
Mus	2 g Mn/kg föda; 100 dag	Minskat antal vita blodceller	(24)
Mus	2 g Mn/kg föda; 12 månader	Minskad dopaminhalt i hjärna oxiden mer toxisk än Mn <sup>2+</sup>	(25)

**Tabell 3.** Djurdata från exponering för manganklorid.

Djurart	Exponering	Effekt	Ref
Råtta	8 mg/kg bw i.p. 180 dagar	Testikelpåverkan neurondegenerering efter 120 dagar	(4) (10)
Råtta Apa	8 mg/kg bw i.p. 120 dagar 5-10 mg/kg bw i.v. upprepat med minst en veckas paus, total tid 450 dagar, total dos 50-60 mg/kg vid 6-7 tillfällen	Enzympåverkan i hjärna Långsammare rörelser, motorisk svaghet kumulativt 40 mg/kg gav upphov till tremor	(46) (36)
Kanin	3,5 mg/kg bw i.v. i 30 dagar	Degenerativa förändringar testiklar	(22)
Råtta	1 ml 5 eller 0,5 % lösn. intra-trakealt. Uppföljn. 8 dagar	5%; alla djur avled av lungödem inom några min; 0,5 %; en tredjedel dog inom en timme av lungödem	(27)
Råtta	12,5, 25, 50 eller 100 µg intracerebralt	Dopaminminskning, max efter 3 dag, varade minst 90 dagar	(49)
Råtta	50 µg, gavage, uppföljn 60 dag	Enzympåverkan i hjärna Neurondegeneration	(7)
Råtta	1 eller 10 mg/ml i dricksvatten Uppföljning upp till 360 dagar	Enzympåverkan i hjärna	(3) (8)
Mus	Mödrar 5 mg/ml i dricksvatten Ungar via mjölk därefter 3 µg/ml i dricksvatten	Ökad motorisk aktivitet Enzympåverkan i hjärna	(9)
Mus	2 g Mn/kg föda Uppföljning 100 dagar	Långsammare tillväxt Minskar antal blodceller	(24)

Under senare år har flera studier avseende skadeverkningar på centrala nervsystemet vid yrkesmässig exponering för lägre halter mangan publicerats (11, 21, 29, 35, 40, 47). Studierna har initierats då effekter vid lägre exponeringsnivåer liknar dem vid kliniska fall av manganism, men någon tröskelnivå för uppkomst av dessa effekter är inte känd. Resultaten från studierna har sammanställts i Tabell 4.

I en studie från Taiwan (21) undersöktes psykologiska prestationer hos fyra små grupper; symptomfria 17 manganarbetare, 4 manganarbetare med diagnosen Parkinsons sjukdom, 8 patienter utan exponering för mangan med diagnosen Parkinsons sjukdom, samt en kontrollgrupp på 19 personer. Relevansen av denna studie är svår att bedöma, då rapporten är oklar på många punkter. Kriterierna för urval till grupperna är inte klart redovisade. Detta gäller ex vis "symptomfria arbetare", vilka förefaller vara utvalda just på grund av att de saknar symptom. De



**Tabell 4.** Sammanfattning av viktigare studier av yrkesmässig exponering för mangan där CNS-effekter undersökts.

Produktion	N exp/kont	Exp. nivå geom medelv $\mu\text{g}/\text{m}^3$ eller intervall	Effekt	Ref
Batteritillv / kemisk industri	92/101	$\approx 950$	Prestationsförsämring (motorik, snabbhet) Dos-effekt samband	(40)
Malmkvarn / sjukhusanställda	17/17	$\approx 1\ 590$	Prestationsförsämring (motorik, snabbhet, minne) Symptom ökning (autonoma nervsystemet, sömnproblem)	(11)
	13/16	$\approx 1\ 590$	Försämrad balans	(12)
Smältverk / div parvis matchade	74/74	$\approx 220$	Prestationsförsämring (motorik, kognition) Symptom ökning (centrala nervsystemet, autonoma nervsystemet, motorik, sensorik)	(35)
Smältverk / —	19/—	27 — 70	Ingen	(29)
	19/—	120 — 320	Dosrelaterad prestationsförsämring	
	20/—	270—1590	(motorik, minne, kognition)	
Smältverk / el- arbetare	35/37	46 — 980	Prestationsförsämring (motorik, minne, kognition)	(28)

psykologiska test som används är traditionella, kliniska test, avsedda att diagnostisera grava hjärnskador, och definitivt inte lika känsliga som de test vilka använts i övriga moderna studier. Av dessa anledningar tas resultaten från denna studie inte med i sammanställningen i Tabell 4.

I en belgisk studie (40) undersöktes 92 arbetare exponerade för  $\text{MnO}_2$  vid batteritillverkning och 101 kontrollpersoner utan exponering med syftet att försöka fastställa en lägsta nivå där effekter på nervsystemet uppträder. Den undersökta gruppen bestod av unga arbetare (genomsnittsålder 31,3 och variationsvidd 22 - 50 år) med relativt kort exponeringstid (medelvärde 5,3 och variationsvidd 0,2 - 17,7 år). Aktuell exponering för mangan i totaldamm respektive respirabel fraktion kartlades med personburen utrustning, och visade ett geometriskt medelvärde på  $948 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (variationsvidd 46 -  $10840 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Kontrollgruppen rekryterades från en kemisk processindustri, där ingen exponering för kända neurotoxiska substanser kunde påvisas. Effektmätningarna omfattade neuropsykologiska symptom, symptom från andningsorganen, lungfunktion, psykologiska prestationstest, olika biologiska parametrar (serumhalter

av kalcium, järn och vissa hormoner, samt vissa hematologiska standardmått), liksom halter av mangan, bly, kadmium och kvicksilver i urin och blod. För varje arbetare beräknades två exponeringsindex för total yrkesmässig exponering, ett avseende Mn-halt i totaldamm (variationsvidd 191-27465  $\mu\text{g Mn/m}^3 \times \text{år}$ ) och ett avseende Mn i respirabel fraktion (40 - 4433  $\mu\text{g Mn/m}^3 \times \text{år}$ ). Man fann inga statistiskt säkerställda samband mellan dessa exponeringsindex och manganhalten i blod eller urin. Vid en indelning av arbetarna i sex grupper efter manganhalten i urin fann man dock ett samband med aktuella lufthalter av Mn.

Det fanns inte några skillnader mellan exponerad grupp och kontrollgrupp avseende effekter på andningsorganen, vare sig ökning av symptom eller påverkan på spirometri. Man kunde inte heller konstatera några skillnader mellan grupperna avseende upplevda besvär från CNS. Däremot fanns klara skillnader i resultaten på flera prestationstest, varvid den exponerade gruppen presterade sämre. Detta gäller för reaktionstid, öga-hand-koordination och handtremor.

Inga signifikanta korrelationer mellan biologiska halter och exponeringsindex kunde konstateras, vare sig med respirabel fraktion eller totaldamm. För resultaten på testen av reaktionstid, öga-hand-koordination och handtremor fanns dock ett påvisbart samband mellan index och storlek av effekterna. Förekomst av onormala testresultat var klart högre i grupper med högre exponering. Författarna ansåg sig inte kunna peka på något tröskelvärde för uppkomst av effekter, utan använde sig av logistisk regression, för att bestämma vid vilken exponering som riskerna för påverkan på handtremor ökade signifikant. Regressionsanalys visade att handtremor ökade signifikant då totaldosen överskred 3575  $\mu\text{g Mn/m}^3 \times \text{år}$  för totaldamm och 730  $\mu\text{g Mn/m}^3 \times \text{år}$  för respirabel fraktion. Divideras dessa resultat med genomsnittlig exponeringstid erhålls nivåerna 674 respektive 138  $\mu\text{g/m}^3$ . Det bör observeras att denna skattning av kritisk exponeringsnivå baserar sig på data från en grupp unga arbetare med förhållandevis kort anställningstid i exponerat arbete.

En liten grupp om 17 manganexponerade arbetare studerades vid två fabriker i Singapore (11, 12), där manganmalm mals och förpackas för vidare transport. Före 1985 var exponeringsnivåerna högre än 5 000  $\mu\text{g/m}^3$ . Efter 1985 har exponering för mangan i totaldamm varit högst 1 000  $\mu\text{g/m}^3$ , och den har successivt minskat till ca 30  $\mu\text{g/m}^3$  under 1991. Det geometriska medelvärdet för manganhalten i luft över perioden 1981-1991 var 1 590  $\mu\text{g/m}^3$ . Anställningstiden var i genomsnitt 7,4 år (SD = 4,3), och 12 av de undersökta hade varit anställda mer än fem år vid studiens genomförande. En kontrollgrupp rekryterades bland ekonomipersonalen på ett sjukhus. Inga skillnader mellan exponerade och kontroller kunde observeras vid en klinisk neurologisk undersökning eller vid test av nervledningshastigheter i motoriska och sensoriska nerver. De manganexponerade rapporterade fler vegetativa symptom, och presterade sämre på test av motorisk förmåga, koordination, fingerfärdighet, handtremor och minne. Författarna drar slutsatsen att "..... this result may be suggestive of an early Parkinson-like disorder". För 13 av de exponerade och 16 kontroller genomfördes också mätningar av balanssinnets funktion. Även för vissa balansmått kunde klara skillnader mellan

exponerade och kontroller konstateras (12). Inga samband mellan exponeringsnivå och effekter kunde konstateras.

I en kanadensisk studie (35) vid ett smältverk med produktion av manganlegeringar jämfördes 74 exponerade arbetare med parvis matchade kontroller. Manganexponeringen, som varat i genomsnitt i 16,7 år, utgjordes av oxider, och halterna i luft var i medeltal 1 180 och 120  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  för totaldamm respektive respirabel fraktion (geometriska medelvärden var 220 resp 30  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Kontrollgruppen rekryterades från samma ort där den exponerade gruppen var bosatt, och grupperna matchades med avseende på ett relativt stort antal relevanta variabler. Ett mycket omfattande batteri av test användes för att mäta effekter. Testbatteriet omfattade t.ex. motoriska test (finger tapping, handtremor, greppstyrka, öga-hand-koordination), sensoriska test (synskärpa, färgdiskrimination, kontrastkänslighet, luktröskel och vibrationströskel), uppmärksamhets-, koncentrations- och minnestest (sifferminne, ordminne, kodning, enkel reaktionstid samt valreaktionstid), kognitiv flexibilitet samt stämningsläge (POMS). Resultaten visade effekter på olika rapporterade symptom, som vanligen förknippas med manganexponering, t ex trötthet, minnesproblem, koncentrationssvårigheter och minskad potens. Dessutom påvisades effekter på ett flertal prestationstest, bl a motoriska test, där den exponerade gruppen presterade sämre. Resultaten på vissa kognitiva test visade på liknande skillnader mellan grupperna. Författarnas slutledning blir "These findings, which are consistent with current knowledge on the site and mechanisms of manganese activity in the brain, suggest that manganism probably progresses infraclinically on a continuum; initial manifestations can be observed in well-designed population studies, using sensitive testing methods." Inga analyser av dos-respons- eller dos-effekt-samband rapporterades.

I en italiensk studie (29) vid ett smältverk med produktion av manganlegeringar undersöktes 58 exponerade arbetare under en period av permitteringar. Arbetarna delades in i tre grupper med avseende på exponeringsnivåer, vilka mättes som  $\mu\text{g Mn}/\text{m}^3$  (totaldamm). En grupp arbetare från ugnarna, där nivåerna under senaste decenniet minskat från 1590 till 270, en grupp underhållsarbetare, där nivåerna minskat från 319 till 124, och en grupp från övriga delar av fabriken, där nivåerna minskat från 70 till 27. Samtliga värden är angivna som geometriska medelvärden. Författarna uppger att 95% av manganet är i form av oxider, och att respirabel fraktion utgör 50—60% av totaldamm. Tiden från senaste exponering till undersökning varierade mellan 1 och 42 dagar (median 13 dagar). Som mått på inre exponering användes halter av mangan i blod och urin. Dessutom beräknades ett index avseende kumulativ exponering för varje individ. Någon kontrollgrupp användes inte i denna studie.

Effektmått utgjordes av sju olika psykologiska prestationstest. Resultaten visade sämre prestation i de grupper som varit exponerade för de högsta och näst högsta manganhalterna. För-sämringen sågs på testen additioner, kodning, finger tapping och minne. I denna studie kunde man för flera av testen påvisa dos-effekt-samband. Resultaten på fyra av testen var sålunda korrelerade med manganhalten

i blod, medan ett av testresultaten var relaterat till manganhalt i urin och till det kumulativa exponeringsindex, som beräknats. De påvisade sambanden visade en tendens att öka med såväl längre anställningstid som med ökande permitteringstid.

I en svensk studie (48) av svetsare redovisas resultat för en liten grupp manganexponerade (N=12), vilka jämförs med svetsare som arbetat i vanligt stål (N=39). Dessa svetsare utgör en del av Banverkets spårsvetsare, och de har bl a till uppgift att med en speciell svetselektrod lägga ett manganlager på rälen sedan denna lagts ut på banvallen. Arbetet är beroende av temperaturen utomhus, och därmed bundet till sommarhalvåret, och det utförs endast under några veckor per arbetare och år. Effektmätningarna utfördes på vårvintern. Exponeringen mättes som antal timmar bågtid vid mangansvetsning samt manganhalt i blod. Dessutom kontrollerades blyhalt i blod, och aluminium i blod och urin. Endast tre mätningar av lufthalter av mangan har gjorts vid denna typ av arbete, och dessa gav tidsvägda medelvärden på 100, 500 respektive 900  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Resultaten av denna studie visade inga skillnader avseende manganhalter i blod hos mangansvetsarna vid jämförelse med övriga svetsare. Inga skillnader avseende bly eller aluminium kunde heller observeras. När det gäller effektmått kunde man hos mangansvetsarna iaktta en ökning av symptom från perifera nervsystemet och ökade sömnstörningar, samt försämrade prestationer på fem olika mått avseende motoriska funktioner.

En grupp om 35 smältverksarbetare exponerade för i genomsnitt 460  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (geometriskt medelvärde, variationsvidd 46 - 980  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) under 14,5 år, har nyligen undersökts med bl a ett test på motorisk förmåga (28). En tendens till försämrad motorik observerades vid jämförelse med kontrollgruppen, och ett dos-respons samband förelåg, då prestationen på detta test korrelerade med manganhalten i blod ( $r=-0,42$ ).

#### *Effekter på andningsorganen*

Inhalation av  $\text{MnO}_2$  eller  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  ger inflammatoriska reaktioner i lunga hos människa (44). Denna reaktion förefaller dock inte att vara specifik för mangan, utan förekommer även vid inandning av partiklar av andra ämnen (2). Även en ökad mottaglighet för bakteriella infektioner förefaller vara en sekundär konsekvens av irritation i lungan (1).

Två studier av yrkesmässig manganexponering i Belgien har redovisat resultat både av symptomskattningar och lungfunktionstest (40, 41). Den ena studien (41) avsåg arbetare utsatta för mangan i form av både salter och oxider. Exponeringsnivån låg på 940  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (geometriskt medelvärde), och anställningstiden var i genomsnitt 7,1 år (variationsvidd 1-19 år). En förhöjd frekvens av symptom från luftvägarna kunde påvisas för de manganexponerade, både bland rökare och icke-rökare. Även en ökad risk för akut bronkit förekom. För de spirometriska måtten påvisades en effekt av mangan på forcerad vitalkapacitet. Inga dos-respons samband kunde påvisas. Resultaten antyder lätta effekter av mangan på luftvägarna redan vid en nivå på ca 1000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . I den andra studien (40), avseende arbetare exponerade endast för manganoxider, kunde inga skillnader ses vare sig för symptom eller spirometriska test, trots exponering på ungefär samma nivå

( $\approx 1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Författarna förklarar dessa skillnader i resultat mellan de två undersökningarna med olika biologisk tillgänglighet för vattenlöslig manganklorid och svårösliga manganoxider.

Enligt WHO (53) torde effekter på lunga hos yrkesexponerade inte uppkomma vid luftkoncentrationer under  $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

#### *Övriga effekter*

När det gäller effekter på blodbilden förekommer ett antal motsägelsefulla resultat både avseende djurstudier och undersökningar av människa. De enda effekter som rapporterats från senare års välkontrollerade studier avser antalet vita blodkroppar. I en studie av arbetare exponerade för olika mangansalter (ca  $1\ 000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) i en batterifabrik (41) konstaterades ett förhöjt antal vita blodkroppar i den exponerad gruppen jämfört med kontrollgrupp ( $p < 0,001$ ). Skillnaden förelåg endast i neutrofila leukocyter i blod, och värden överstigande den 95:e percentilen i kontrollgruppen förekom hos 21% av de exponerade. Skillnaderna kunde inte förklaras av rökning, då andelen rökare var större i kontrollgruppen, och effekterna av manganexponering och rökning var oberoende av varandra.

Förhöjt antal vita blodkroppar har nyligen rapporterats också i en grupp smältverksarbetare exponerade för i genomsnitt  $460 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (geometriskt medelvärde, variationsvidd  $210 - 890 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (28). Den genomsnittliga anställningstiden i exponerat arbete var 14,5 år. I undersökningen observerades förhöjt antal neutrofila leukocyter och lymfocyter. Inte heller i detta fall kan skillnaderna förklaras med rökning, då mangan visade sig ha en signifikant inverkan helt oberoende av rökning.

Effekter på fertilitet, libido och potens har konstaterats vid yrkesmässig exponering för mangan (26, 35, 52). I en studie av 85 manganexponerade industriarbetare påvisades en minskad fertilitet jämfört med en kontrollgrupp. Exponeringsnivån var  $940 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (totaldamm, geometriskt medelvärde, variationsvidd  $70 - 8610 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), och ett lägre antal barm än förväntat kunde konstateras för två (16-25 år och 26-35 år) av tre åldersgrupper. I den tredje åldersgruppen (36-45 år) observerades inga effekter. I den svenska studien av arbetare i smältverk (52) var reducerad könsdrift ett av två symptom som differentierade exponerad grupp och kontrollgrupp. I den kanadensiska studien (35) vid ett smältverk, där 74 exponerade arbetare jämfördes med parvis matchade kontroller, konstaterades en ökad frekvens i exponerad grupp av de tre symptomen "Svårighet att behålla erektion", "Minskad libido" och "Svårigheter med sädesavgång". Visst stöd för effekter på fertilitet finns även i djurstudier, där injektion med mangandioxid eller manganklorid givit upphov till påverkan på enzymaktivitet i testiklar och förkalkning av sädesledare (4, 6, 21; se även Tabell 2 och 3).

## Mutagenicitet, carcinogenicitet, teratogenicitet

Mangan i jonform kan ersätta magnesium i DNA polymeras, och därmed störa replikation av DNA (14), men det är oklart om detta medför en risk för genpåverkan hos människa.

Endast ett fåtal studier av mangans eventuella cancerogenicitet föreligger, och resultaten förefaller blandade. Exponering via luftvägarna har inte sammankopplats med någon form av cancer. I en cancerstudie med råttor och möss med mangansulfat i födan noterades inga tecken på cancer hos råttor, medan en marginellt ökad förekomst av sköldkörtelfollikelcellssadenom observerades hos mus. Dieten för möss innehöll 1500, 5000 eller 15000 ppm mangansulfat, vilket i medeltal motsvarade 160, 540 resp 1800 mg/kg kroppsvikt och dag hos hanar och 200, 700 resp 2250 mg/kg hos honor (37).

Hos råttor (F344) och möss (Swiss albino) gav intramuskulära injektioner med en lösning innehållande mangan i pulverform eller dioxiden inga effekter jämfört med kontroller. Varje injektion innehöll 3 eller 10 mg mangan och gavs upp till nio gånger (18).

Enligt EPA (15) kan mangans eventuella cancerframkallande effekt inte bedömas, eftersom tillgängliga data inte ger ett tillräckligt underlag. IARC har inte gjort någon bedömning av mangan.

## Dos-effekt och dos-responssamband

Effekter på andningsvägarna och blod bilden har påvisats vid exponering för 1000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  eller något lägre halter (totaldamm). Vid halter i totaldamm kring 200  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  har effekter på nervsystemet redovisats. För respirabel fraktion uppträder effekter redan vid halter kring 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Något tröskelvärde (NOAEL/LOAEL) för effekter på centrala nervsystemet har inte kunnat fastställas.

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för mangan är påverkan på nervsystemet, vilket har visats vid genomsnittliga nivåer kring 200  $\mu\text{g Mn}/\text{m}^3$  (totaldamm).

## Referenser

1. Adkins B, Luginbuhl G, Miller F, Gardner E. Increased pulmonary susceptibility to streptococcal infection following inhalation of manganese oxide. *Environ Res* 1980;23:110-120.
2. ATSDR. *Toxicological profile for manganese*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1991 (TP-91/19).
3. Bonilla E. L-Thyrosine hydroxylase activity in the rat brain after chronic oral administration of manganese chloride. *Neurobehav Toxicol* 1980;2:37-41.

4. Chandra SV. Cellular changes induced by manganese in the rat testis - preliminary results. *Arch Pharmacol Toxicol* 1971;29:75-80.
5. Chandra SV. Histological and histochemical changes in experimental manganese encephalopathy in rabbits. *Arch Toxicol* 1972;29:29-38.
6. Chandra SV, Ara R, Nagar N, Seth PK. Sterility in experimental manganese toxicity. *Acta Biol Med Germ* 1973;30:857-862.
7. Chandra SV, Shukla GS. Manganese encephalopathy in growing rats. *Environ Res* 1978;15:28-37.
8. Chandra SV, Shukla GS. Concentrations of striatal catecholamines in rats given manganese chloride through drinking water. *J Neurochem* 1981;36:683-687.
9. Chandra SV, Shukla GS, Saxena DK. Manganese-induced behavioral dysfunction and its neurochemical mechanism in growing mice. *J Neurochem* 1979;33:1217-1221.
10. Chandra SV, Srivastava SP. Experimental production of early brain lesions in rats by parental administration of manganese chloride. *Acta Pharmacol Toxicol* 1970;28:177-183.
11. Chia S, Foo S, Gan S, Jeyaratnam J, Tian C. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:264-270.
12. Chia S, Goh J, Lee S, Foo S, Gan S, Bose K, Jeyaratnam J. Use of a computerized postural sway measurement system for assessing workers exposed to manganese. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1993;20:549-553.
13. Cotzias GC. Manganese in health and disease. *Physiol Rev* 1958;38:503-532.
14. El-Deiry W, Downey K, So A. Molecular mechanisms of manganese mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:7378-7382.
15. EPA. *Re-evaluation of inhalation health risk associated with methylcyclopentadienyl manganese (MMT) in gasoline*. US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, 1994 (EPA-600/R-94/062).
16. Eriksson H, Gillberg P-G, Aquilonius S-M, Hedström K-G, Heilbronn E. Receptor alterations in manganese intoxicated monkeys. *Arch Toxicol* 1992;66:359-364.
17. Eriksson H, Tedroff J, Thuomas K-Å, et al. Manganese induced brain lesions in *Macaca fascicularis* as revealed by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Toxicol* 1992;66:403-407.
18. Furst A. Tumorigenic effects of an organomanganese compound on F344 rats and Swiss albino mice. *J Natl Cancer Inst* 1978;60:1171-1173.
19. Gemne G. Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. Mangan och metylcyclopentadienylmangantrikarbonyl, MMT. *Arbete och Hälsa* 1982;10:1-50.
20. Gibbons RA, Dixon SN, Hallis K, Russel AM, Sansom BF, Symonds HW. Manganese metabolism in cows and goats. *Biochem Biophys Acta* 1976;444:1-10.
21. Hua M, Huang C. Chronic occupational exposure to manganese and neurobehavioral function. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13:495-507.
22. Imam Z, Chandra SV. Histochemical alterations in rabbit testis produced by manganese chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;32:534-544.
23. Klaassen C. Biliary excretion of manganese in rats, rabbits and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974;29:458-468.
24. Komura J, Sakamoto M. Short-term oral administration of several manganese compounds in mice: Physiological and behavioral alterations caused by different forms of manganese. *Bull Environ Contam Toxicol* 1991;46:921-928.
25. Komura J, Sakamoto M. Effects of manganese forms on biogenic amines in the brain and behavioral alterations in mouse: Long-term oral administration of several manganese compounds. *Environ Res* 1992;57:34-44.

26. Lauwerys R, Roels H, Genet P, Touissant G, Bouckaert A, De Cooman S. Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: A questionnaire study. *Am J Ind Med* 1985;7:171-176.
27. Lloyd Davies TA, Harding HE. Manganese pneumonitis. Further clinical and experimental observations. *Br J Ind Med* 1949;6:82-90.
28. Lucchini R, Bergamaschi E, Smarigassi A, Festa D, Apostoli P. Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ Res* 1997;73:175-180.
29. Lucchini R, Selis L, Folli D, et al. Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:143-149.
30. Lundberg P (ed). Underlag för hygieniska gränsvärden.4. *Arbete och Hälsa* 1983;35:82-95.
31. Lundberg P (ed). Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden.12. *Arbete och Hälsa* 1992;2:98-103.
32. Maigetter RZ, Ehrlich R, Fenters JD, Gardner DE. Potentiating effects of manganese dioxide on experimental respiratory infections. *Environ Res* 1976;11:386-391.
33. Mena I, Horiuchi K, Burke K, Cotzias GC. Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology* 1969;19:1000-1006.
34. Mena I, Marin O, Fuenzalida S, Cotzias G. Chronic manganese poisoning: clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 1967;17:128-136.
35. Mergler D, Huel G, Bowler R, et al. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environ Res* 1994;64:151—180.
36. Newland MC, Weiss B. Persistent effects of manganese on effortful responding and their relationship to manganese accumulation in the primate globus pallidus. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;11:87-97.
37. NTP. *Toxicology and carcinogenesis of manganese(II)sulphate monohydrate (CAS No 10034-96-5) in F344/N rats and B6CSF1 mice (feed studies)*. Technical Report 428. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program, 1993.
38. Pentschew A, Ebner FF, Kovatch RM. Experimental manganese encephalopathy in monkeys. A preliminary report. *J Neuropathol Exp Neurol* 1963;22:488-499.
39. Piscator M. Manganese. In: Friberg L, Nordberg G, Vouk V, ed. *Handbook on the toxicology of metals*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1979: 485-501.
40. Roels H, Ghyselen P, Buchet J, Ceulemans E, Lauwerys R. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med* 1992;49:25-34.
41. Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, et al. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: Effects on lung, central nervous system, and some biological indices. *Am J Ind Med* 1987;11:307-327.
42. Saric M, Markocevic A, Hrustic O. Occupational exposure to manganese. *Br J Ind Med* 1977;34:114-118.
43. Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. Essential trace metals in man: manganese. A study in homeostasis. *J Chron Dis* 1969;19:545-553.
44. Shioutska R. *Inhalation toxicity of manganese dioxide and a magnesium oxide-manganese dioxide mixture*. Inhalation Toxicology Facility, Medical Department, Brookhaven National Laboratory, 1984 (NTIS N. ADA-148868).
45. Shukla GS, Singh S, Chandra SV. The interaction between manganese and ethanol in rats. *Acta Pharmacol Toxicol* 1978;43:354-362.
46. Sitaramayya A, Nagar N, Chandra SV. Effects of manganese on enzymes in the rat brain. *Arch Pharmacol Toxicol* 1974;35:185-190.



47. Sjögren B, Iregren A, Frech W, Hagman M, Johansson L, Tesarz M, Wennberg A. Påverkan på nervsystemet hos svetsare exponerade för aluminium eller mangan. *Arbete och Hälsa* 1994;27:1-27.
48. Sjögren B, Iregren A, Frech W, Hagman M, Johansson L, Tesarz M, Wennberg A. Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese. *Occup Environ Med* 1996;53:32-40.
49. Slood WN, van der Sluijs-Gelling AJ, Gramsbergen JBP. Selective lesions by manganese and extensive damage by iron after injection into rat brain or hippocampus. *J Neurochem* 1994;62:205-216.
50. Suzuki Y, Mouri T, Suzuki Y, Nishiyama K, Fujii N, Yano H. Study of subacute toxicity of manganese dioxide in monkeys. *Tokushima J Exp Med* 1975;22:5-10.
51. Ulrich CE, Rinehart W, Brandt M. Evaluation of the chronic inhalation toxicity of a manganese oxide aerosol. III. Pulmonary function, electromyograms, limb tremor, and tissue manganese data. *Am J Ind Hyg Assoc* 1979;40:349-353.
52. Wennberg A, Iregren A, Struwe G, Cizinsky G, Hagman M, Johansson L. Manganese exposure in steel smelters a health hazard to the nervous system. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:255-262.
53. WHO. *Manganese*. Geneva: World Health Organization, 1981 Environmental Health Criteria; vol 17).
54. Zaidi SH, Dogra RKS, Shanker R, Chandra SV. Experimental infective manganese pneumoconiosis in guinea pigs. *Environ Res* 1973;6:287-297.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Platina och Platinaföreningar

1997-06-04

Underlaget är baserat på ett kriteriedokument framtaget i samarbete mellan den Nordiska expertgruppen och den holländska expertkommittén (46).

### Kemisk-fysikaliska data

Ämne	CAS nr	Molekylvikt	Smältp. °C	Kokp. °C
Platina (Pt)	7440-06-4	195.09	1768	3825
Hexakloroplatinasyra (H <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub> )	16941-12-1; 18497-13-7	409.81	60	-
Platina(II)klorid (PtCl <sub>2</sub> )	10025-65-7	265.99	581 s	-
Platina(IV)klorid (PtCl <sub>4</sub> )	37773-49-2; 13454-96-1	336.89	327 s	-
Ammoniumtetrakloroplatinat(II) (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PtCl <sub>4</sub> )	13820-41-2	372.97	s	-
Ammoniumhexakloroplatinat(IV) (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub> )	16919-58-7	443.87	380 s	-
Kaliumtetrakloroplatinat(II) (K <sub>2</sub> PtCl <sub>4</sub> )	10025-99-7	415.09	500 s	-
Kaliumhexakloroplatinat(IV) (K <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub> )	16921-30-5	485.99	250 s	-
Natriumhexakloroplatinat(IV) (Na <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub> )	16923-58-3	453.77	250 s	-

s=sönderfaller

Platina är en silvervit, relativt mjuk ädelmetall (7, 23, 32). Metallen har hög kemisk motståndskraft och påverkas vid rumstemperatur nästan bara av kungsvatten (28). Platina har stor komplexbildningsförmåga och kan därför bilda många olika komplex med koordinationsstalet 4 eller 6 (16, 23, 32). De vanligaste oxidationstalen hos platina är +2 och +4 (16, 60). De flesta tetrakloroplatinater är lösliga i vatten, medan vattenlösligheten hos olika hexakloroplatinater varierar (77). Bland andra vattenlösliga föreningar kan nämnas platina(IV)klorid, platina(IV)sulfat och hexakloroplatinat(IV)syra (45, 77, 86).

## **Förekomst, användning**

Platinametall (och legeringar) används industriellt i stor utsträckning på grund av sina goda katalytiska egenskaper. Metallen används t ex inom petrokemisk industri för att uppgradera oktantalet i bensin, inom kemisk basindustri vid produktion av salpetersyra och svavelsyra och inom bilindustri vid tillverkning av katalysatorer (7, 35, 60). Platinametall (och legeringar) används också på grund av sin hållfasthet och motståndskraft mot kemisk påverkan vid olika temperaturer och förekommer i vissa typer av fabriks- och laborieutrustning t ex i elektrokemiska anoder, spinndysor (viskossilke) och kärl som används inom glasindustrin. Platina används även inom elektronikindustrin och vid tillverkning av smycken, keramiskt glas, tandmaterial och medicinska implantat (7, 16, 35, 60).

Hexakloroplatina(IV)syra och vissa platinakomplexsalter bildas och används vid renframställning av platinametall (från malm eller vid återanvändning) (4, 23, 64, 69). Hexakloroplatina(IV)syra och lösliga platinasalter kan också användas vid tillverkning av katalysatorer, vid ytbeläggning av t ex elektroder, tråd, flygplanskomponenter och smycken och inom fotoindustrin (6, 22, 28, 31, 52, 74, 90).

## **Upptag, distribution, utsöndring**

Det dagliga intaget av platina via födan beräknades i en australiensisk studie (83) till cirka 1,4 µg Pt (1,15-1,73 µg Pt). Utsöndringen i faeces rapporterades i samma studie vara 0,61-0,73 µg Pt/dygn, medan utsöndringen i urin beräknades till 0,76-1,07 µg Pt/dygn. Sammantaget tyder dessa uppgifter på att en betydande andel av intagen platina absorberas, men ytterligare studier behövs för att säkert kunna fastställa detta. I arbetsmiljön kan upptag av platina och dess föreningar ske vid inandning och vid nedsväljning av dammpartiklar. Förhöjda platinahalter i blod och urin har rapporterats hos personer yrkesmässigt exponerade för platinametall, men inga säkra samband mellan lufthalter och blod/serum- eller urinhalter har påvisats (1, 70). Långsam utsöndring av metallen indikerades i en studie (1), där man inte kunde påvisa någon markant minskning av platinahalten i urin och serum efter en kortare exponeringsfri period (15 dagar).

Djurdata antyder att upptaget av platina vid peroral administration av platinametall och olika platinaföreningar är litet, men beroende av vattenlöslighet och partikelstorlek (2, 3, 13). Upptaget av platina(IV)klorid beräknades i en studie på råttor grovt till < 1% av dosen (57, 58). Inga kvantitativa data över upptag av platina vid inhalation har påträffats. Utsöndringsdata (råttor) indikerade dock att smärre mängder absorberades vid korttidsexponering (48 minuter) för platinametall, platina(IV)oxid, platina(IV)sulfat eller platina(IV)klorid (lufthalter 5-8 mg/m<sup>3</sup>), men hur stor del av upptaget som skett via lungor respektive mag-tarmkanal gick inte att bedöma (59). Ackumulation av platina i mag-tarmkanal och luftvägar påvisades omedelbart efter exponeringarna. Större delen utsöndrades från mag-tarmkanalen inom 24 timmar, medan eliminationen från lungorna var betydligt långsammare. Platina(IV)sulfat eliminerades något snabbare från

lungorna än metallen och oxiden. Vid exponering för metallen (7-8 mg/m<sup>3</sup>) påvisades de högsta platinahalterna i lungor, luftstrupe, njurar och benvävnad, medan hjärnan innehöll mycket små mängder platina (59). De högsta halterna efter peroral administration (mus, råtta) av platina har ofta påvisats i njurarna (2, 3, 13, 26, 48, 57, 58, 65). Platina har identifierats i mycket små mängder i foster (mus, råtta) efter administration som metall eller salt (40, 50, 57). Platina har även påvisats i modersmjölk (råtta) efter peroral administration av platina(IV)klorid (41).

## **Toxiska effekter**

### *Humandata*

Det finns få rapporter om akut förgiftning vid exponering för platina. I ett fall rapporterades illamående, kräkningar, diarré och kramper i benen c:a 12 timmar efter nedsväljning av 600 mg kaliumtetrakloroplatinat(II) och vid medicinsk undersökning konstaterades bl a akut njurskada, inflammation i magsäck/tarm och mild hepatit. Initial serumkoncentration var 245 µg Pt/dl, medan urinkoncentrationen var 4200 µg Pt/l (90).

Vid yrkesmässig exponering för hexakloroplatinasyra och vissa platina-komplexsalter har ögonirritation, symptom från luftvägarna och/eller hudreaktioner (t ex urtikaria) rapporterats i många fall (46). Exponeringstiden till förekomst av symptom har varierat från en vecka till mer än 20 år (46). Motsvarande symptom från luftvägarna har inte rapporterats vid exponering för metalliskt platina (31, 44, 73, 87) och hudreaktioner (dermatit) har bara beskrivits i ett fall (72). En immunologisk bakgrund till förekommande symptom har ibland kunnat påvisas, t ex genom pricktestning med platinasalter eller identifiering av specifika IgE antikroppar i serum (in vitro) (46). En ospecifik irritativ effekt av platinasalter kan inte uteslutas i övriga fall, där man konstaterat symptom från luftvägarna (9, 11, 88). Akuta symptom på platinasaltallergi försvinner vanligen då exponeringen upphör (47, 66), men en kvarstående ospecifik hyperreaktivitet i luftvägarna och/eller kvarstående positiv reaktion vid pricktest kan förekomma (4, 17, 54). Dermatit, som rapporterats hos personer anställda vid platinasmältverk, anses i många fall bero på exponering för andra irriterande ämnen (14, 30).

Förekomst av symptom från luftvägarna (t ex nysningar, hosta, andnöd) rapporterades hos 52 av 91 arbetare (57 %) vid 4 smältverk, där koncentrationen av platina i luften varierade mellan 0,9 och 1700 µg/m<sup>3</sup> (21, 31). Vid ett av smältverken, där lufthalten uppmättes till mellan 0,9 och 3,2 µg/m<sup>3</sup>, rapporterade 5 av 7 arbetare lättare symptom som nysningar och rinnande näsa (21, 31). I andra äldre studier (51, 63, 66, 69) har prevalensen av symptom från ögon, luftvägar och/eller hud hos smältverksarbetare beräknats till mellan 60 och 88 %, men inga lufthalter av platina har rapporterats. I en retrospektiv kohortstudie följdes 91 arbetare från 1973-1974 till 1980 (84). Symptom från luftvägarna förekom hos 49 personer (54 %), medan 22 av 84 personer (26 %) reagerade positivt vid pricktestning med

platinasalt. Ökad risk för sensibilisering för platinasalter påvisades hos rökare. Inga mätdata presenterades i studien.

En undersökning av 107 arbetare, som år 1981 arbetade med återvinning av platina, redovisades i tre andra rapporter (4, 8, 17). Rinit rapporterades hos 44 % och astma hos 29 % av arbetarna (diagnoserna ställdes efter intervjuer med arbetarna). 14 % uppvisade positiv reaktion i pricktest med platinasalt, men prevalensen uppgavs variera med lufthalten; t ex rapporterades sensibilisering för platinasalt hos 2/3 arbetare (67 %) i en del av smältverket där medelkoncentrationen var  $27,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , men bara hos 2/14 arbetare (14%) i andra delar av smältverket där medelkoncentrationen var  $10,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  och hos 2/19 arbetare (11 %) vid de analytiska laboratorierna, där platinakoncentrationen vid mätningar aldrig översteg  $2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (medelkoncentration  $0,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Ett starkt samband mellan rökning och påvisad positiv pricktest rapporterades också i studien.

Under senare år har prevalensen av symptom hos platinasaltexponerade arbetare generellt rapporterats vara lägre än tidigare. I en studie (15) rapporterades att arbetsrelaterade symptom (bindhinneinflammation, rinit, hosta, andnöd) förekom hos 15 av 65 arbetare (23 %) och att symptomen var vanligare bland personal med hög platinaexponering än hos arbetare med måttlig eller låg exponering (52 %, 4 %, 14 %), men exponeringsnivåerna preciserades inte. Gruppen med arbetsrelaterade symptom visade normal lungfunktion i början på arbetsveckan, men en sänkning ( $p < 0,05$ ) av vissa lungfunktionsvariabler ( $\text{FEV}_1$ ,  $\text{FEF}_{25}$ ) konstaterades under arbetsveckans gång. Hos 12 av 64 arbetare (18,7 %) påvisades positiv reaktion mot platinasalt i pricktest; av dessa tillhörde 9 gruppen med arbetsrelaterade symptom och 2 gruppen med symptom som inte bedömdes som arbetsrelaterade. Lufthalterna av platinasalt i totaldamm uppmättes vid enstaka tillfällen 1984 och 1986 och rapporterades vara  $< 0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (1984) och  $0,08\text{-}0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (1986) vid stationär mätning och  $< 0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$  vid personburen mätning (1986). Det uppgavs vidare att man upprätthöll det aktuella gränsvärdet  $2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

I en annan studie (55, 56) noterades arbetsrelaterade symptom (bindhinneinflammation, rinit, astma, hudreaktioner) hos 2 av 24 arbetare (8 %) vid ett platinasmältverk. 20 arbetare pricktestades med hexakloroplatinatlösning och av dessa uppvisade 4 positiv reaktion (20 %). En av dessa personer tillhörde gruppen med arbetsrelaterade symptom och 3 gruppen med symptom som inte klassificerades som arbetsrelaterade (en person utvecklade dock arbetsrelaterad astma efter studien). Risken att utveckla platinasaltallergi rapporterades inte öka vid rökning, men däremot fastslogs att arbetare ur gruppen med arbetsrelaterade symptom hade högre exponering för platinasalter än arbetare i de övriga studiegrupperna. Inga närmare detaljer angående exponeringsnivåer lämnades, men det uppgavs att lufthalten av platinasalt generellt låg under  $0,08 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (55, 56).

I en ofullständig avrapporterad studie över 261 arbetare, som följdes under åtminstone 2,5 år (1989-1992), uppgavs att inga fall av allergi påträffades på platser, där lufthalten av lösliga platinasalter var under  $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Totalt uppgavs 8 personer (3 %) ha platinasaltallergi, men inga mätdata presenterades. Luft-

halterna ansågs dock generellt vara lägre än vad som brukar vara fallet vid platinasmältverk (53).

Vid provning med bronkiella provokationstester med metakolin och platinasalt på 27 arbetare som slutat sitt arbete på grund av arbetsrelaterade symptom rapporterades i en studie (55) påverkan på lungfunktionen hos 22 personer. Författarna uppgav att provokationsdosen motsvarade den mängd som en arbetare inhalerar ( $2 \times 10^{-8}$  g/minut) vid exponeringsnivån  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , men inga närmare detaljer angående beräkningarna lämnades.

#### *Djurdata*

Den akuta toxiciteten av olika platinaföreningar varierar mycket. Vattenlösliga föreningar är dock vanligen mer akuttoxiska än olösliga föreningar inom samma grupp (25, 26, 35, 60).  $\text{LD}_{50}$ -värden mellan 25 och 240 mg/kg (råtta) har rapporterats vid peroral administration av t ex ammoniumtetrakloroplatinat(II), ammoniumhexakloroplatinat(IV), kaliumtetrakloroplatinat(II), natriumhexakloroplatinat(IV) och platina(IV)klorid (25, 35).

Vid enstaka injektioner av hexakloroplatinasyra(IV), kaliumtetrakloroplatinat(II), kaliumhexakloroplatinat(IV) eller platina(IV)klorid har svåra njurskador, allvarliga histopatologiska förändringar i tymus samt påverkan på enzymer som reglerar omsättning av hem, drogmetabolism eller DNA-syntes påvisats (20, 27, 49, 61, 85). Vid upprepad peroral administration av lösliga platinasalter (platina(IV)klorid, platina(IV)sulfat tetrahydrat, kaliumtetrakloroplatinat(II)) har reducerad viktökning, ökad njurvikt, påverkan på leverenzymerna samt, vid lägre doser, nedsatt njurfunktion och effekter på blodbilden rapporterats (26, 27, 58, 65). Vid peroral administration av platinametall har ökat antal röda blodkroppar rapporterats (12, 13).

Ett fåtal inhalationsstudier har påträffats. I en dåligt avrapporterad rysk studie (67) uppgavs påverkan på flera olika parametrar hos råttor som exponerades under längre tid (ej närmare preciserat) för  $18,6 \text{ mg}/\text{m}^3$  ammoniumkloroplatinat(IV). Vid exponeringsnivån  $4,5 \text{ mg}/\text{m}^3$  uppgavs effekterna vara lindriga och reversibla.

Hyperaktivitet i luftvägarna, uttryckt som signifikanta förändringar i vissa lungfunktionsvariabler, rapporterades i en studie på apa som exponerades för  $216 \mu\text{g}/\text{m}^3$  natriumhexakloroplatinat(IV) 4 timmar/dag, 2 gånger/vecka under 12 veckor och 2 veckor därefter exponerades för en provokationsdos av platinasalt (aerosol). Inga tecken på bronkiell hyperaktivitet vid bronkprovokation noterades dock vid dosnivån  $1940 \mu\text{g}/\text{m}^3$  eller då platinasaltet hade applicerats på huden vid upprepade tillfällen under 12 veckor. Den mängd platinasalt som aporna hade exponerats för vid lufthalten  $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$  skulle enligt författarna vara 3-4 gånger den mängd som en arbetare exponeras för under en vecka vid exponeringsnivån  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . En farmakologisk eller irritantmedierad mekanism för bronksammandragning vid akut exponering indikerades, eftersom viss försämring av lungfunktionen påvisades hos djur i alla grupper (signifikant vid den högsta dosen hos kontroldjur) vid bronkprovokation med natriumhexakloroplatinat(IV) (11). I en senare studie på apa påvisades att exponering för  $177 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ammonium-

hexakloroplatinat(IV) under 12 veckor (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) inte hade någon signifikant effekt (medelvärde) på platinasalt- eller metakolinreaktivitet (jämfört med motsvarande reaktivitet vid provokationstest före exponeringarna), medan resultaten vid exponering för 208 µg/m<sup>3</sup> ammoniumhexakloroplatinat(IV) kombinerat med 1 ppm ozon indikerade en ökning av såväl specifik som ospecifik bronkiell hyperreaktivitet. Kombinationsexponering ökade också incidensen positiva Pt hudtester (intrakutana injektioner) (10).

Immunologiska reaktioner har påvisats vid administration av platinasalter till försöksdjur. I en studie visades dosberoende lymfnodaktivering på mus vid administration av natriumhexakloroplatinat(IV), ammoniumhexakloroplatinat(IV) eller natriumtetrakloro-platinat(II) och det konstaterades att endast c:a 1/5 av den ursprungliga dosen behövdes för att utlösa en sekundär reaktion (71). Ammoniumtetrakloroplatinat(II) har prövats i hudtest på marsvin och därvid klassificerats som extremt kraftigt sensibiliserande (5).

Vissa platinasalter har testats (kanin) med avseende på irritation av hud och ögon. Bland de föreningar som uppgivits förorsaka måttlig/allvarlig hudirritation märks ammoniumtetrakloroplatinat(II), natriumhexahydroxiplatinat(IV) och tetraammin-platina(II)klorid. Natriumhexakloroplatinat(IV) och kaliumtetrakloroplatinat(II) har rapporterats vara ögonirriterande och tetraamminplatina(II)klorid, diammindinitro-platina(II) och ammoniumtetrakloroplatinat(II) starkt irriterande eller frätande vid applikation i öga (28, 35).

### **Mutagenicitet, carcinogenicitet**

Åtskilliga platinaföreningar har prövats i olika testsystem in vitro och många har visats vara genotoxiska/mutagena (46). Mutagen aktivitet har påvisats på *Salmonella typhimurium* vid prövning (vanligen utan metabolisk aktivering) med t ex hexakloroplatinat(IV)syra, platina(IV)klorid, ammoniumhexakloroplatinat(IV), kaliumtetrakloroplatinat(II), cis-kaliumdiklorodinitroplatinat(II), ammonium ammintrikloroplatinat(II), kaliumammintrikloroplatinat(II), klorotriamminplatina(II)klorid och tetraamminplatina(II)klorid (28, 38, 42, 63, 82). I en studie har positiva resultat rapporterats vid prövning med platina(IV)klorid, hexakloroplatinat(IV)syra och ammoniumhexakloroplatinat(IV) på *Escherichia coli* och/eller *Bacillus subtilis* (38). Olika typer av genotoxicitet (DNA hämning, numeriska kromosomförändringar) har också rapporterats vid enstaka försök med platina(IV)klorid och kaliumtetrakloroplatinat(II) på jästsvamp (24, 76). Vid prövning på däggdjursceller in vitro (utan tillsats av metaboliserande system) har mutagen aktivitet rapporterats vid användning av platina(IV)klorid, platina(IV)-sulfat, kaliumtetrakloroplatinat(II), kaliumhexakloro-platinat(IV), kaliumammintrikloroplatinat(II) och klorotriamminplatina(II)klorid (18, 29, 36, 39, 68, 75, 78, 79, 80, 81). Mutagen effekt rapporterades också i en studie på fruktfluga (in vivo) efter peroral administration av en lösning av platina(IV)klorid (89).

Inga relevanta cancerstudier avseende industriellt använda platinaföreningar har påträffats i litteraturen. Läkemedlet cisplatin och några andra cis-platina(II)ko-

ordinationskomplex med tumörhämmande verkan har visats vara carcinogena i djurförsök (33, 34, 43).

### **Reproduktionstoxicitet**

Inga anmärkningsvärda effekter på foster (fostervikt, antal absorberade foster, antal foster med yttre missbildningar) eller placenta (vikt) rapporterades i en studie på råttor (12) vid administration av platinametall eller platina(IV)klorid via födan före och under graviditet (upp till 100 mg Pt/kg föda; totalt 7 veckor). Inte heller noterades effekter på avkomman (vikt, blodbild) vid administration av platina(IV)klorid eller platina(II)klorid via födan till digivande råttmödrar (upp till 100 mg Pt/kg föda) (41). Effekter på avkomman undersöktes också i en studie på mus vid administration av en dos av platina(IV)sulfat (200 mg Pt/kg peroralt) eller natriumhexakloroplatinat(IV) hexahydrat (20 mg Pt/kg subkutant) under graviditet eller laktation (19). Vid administration av platina(IV)sulfat under graviditet noterades reducerad kroppsvikt hos avkomman (upp till dag 45 efter födelsen), men det kunde påvisas att även avkomma vars mödrar inte exponerats för platina, men som vårdades av platinaexponerade mödrar, hade reducerad kroppsvikt. Då platina(IV)sulfat administrerades till mödrar under laktation (dag 2) uppgavs ungarna vara mindre aktiva än normalt. Vid administration av natriumhexakloroplatinat(IV) rapporterades reducerad aktivitet hos avkomma till mödrar som exponerats dag 12 under graviditeten.

Vid injektion i testikeln på råttor har platina(IV)klorid rapporterats förorsaka nekros och minskad testikelvikt. Då ämnet injicerades i lägre doser (totaldos 27 mg/kg bw) under huden på mus under 30 dagar påvisades minskad testikelvikt och hämmad spermiebildning (37).

### **Dos-effekt och dos-responssamband**

Inga andra effekter än allergi/irritation har rapporterats vid yrkesmässig exponering för lösliga platinasalter. Data över effekter av platinametall och olösliga platinasalter på människa saknas helt. Tillförlitliga mätningar av lufthalter saknas i stor utsträckning och det är därför svårt att fastställa vid vilken exponeringsnivå som induktion av allergi kan uppträda. I en studie (4) uppgavs dock att sensibilisering för platinasalt (uttryckt som positiv pricktest) kunde påvisas hos 2/3 arbetare (67 %) vid en del av arbetsplatsen där medelkoncentrationen var 27,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , hos 2/14 arbetare (14 %) vid medelkoncentrationen 10,7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  och hos 2/19 arbetare (11 %) vid medelkoncentrationen 0,4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . I det sistnämnda fallet uppgavs att platinakoncentrationen vid mätningar aldrig översteg 2,0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Det finns också indikationer på att symptom på luftvägsallergi hos personer som redan är sensibiliserade för platinasalter kan uppträda vid lufthalter under 2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , möjligen redan vid lufthalter omkring 0,08-0,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (15, 55, 56).



Effekter på bl a njurar, tymus och testiklar har visats på försöksdjur efter exponering för lösliga platinasalter. Samband mellan exponering och effekt på försöksdjur sammanfattas i tabell 1.

**Tabell 1.** Samband mellan exponering och effekt i några djurexperimentella studier vid administration av lösliga platinaföreningar.

Dos	Djur	Effekt	Ref
H <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub> : 40-50 mg/kg bw ip, singeldos	råtta	LD <sub>50</sub> , njurskada, tymusskada	85
PtCl <sub>4</sub> : 4,7 mg/kg bw/dag ip, 2 dagar	råtta	minskad aminopyrin-demetylas aktivitet, något ökad hexobarbital-inducerad sömntid	27
PtCl <sub>4</sub> : 4,7 mg/kg bw/dag ip, singeldos	råtta	hämmande DNA-syntes i njälten	20
PtCl <sub>4</sub> : 0,9 mg/kg bw/dag sc, 30 dagar	mus	minskad testikelvikt, hämmande spermiebildning	37
Pt(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·x4H <sub>2</sub> O: 750 mg/l dricksvatten, 8 dagar (c:a 140 mg/kg bw/dag)	råtta	minskad viktökning, minskad anilinhydroxylas aktivitet	26, 27
PtCl <sub>4</sub> : 550 mg/l dricks- vatten, 29 dagar(c:a 74 mg/kg bw/dag)	råtta	ökad relativ njurvikt, minskad viktökning	26
PtCl <sub>4</sub> : 50 ppm Pt i födan, 4 veckor (c:a 8,6 mg/kg bw/dag)	råtta	ökning av plasmakreatinin, liten minskning av erytrocyttal o. hematokrit	65

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för lösliga platinasalter är luftvägspåverkan. Ökad risk för sensibilisering för platinasalter har påvisats hos rökare. Platinametall har inte associerats med luftvägspåverkan. Data saknas för att fastställa kritisk effekt vid exponering för platinametall och olösliga platinaföreningar.

## Referenser

1. Angerer J, Schaller KH. Belastung durch Platin beim Herstellen und Recycling von Katalysatoren. In: Dörner K, ed. *Akute und chronische Toxizität von Spurenelementen*, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993:119-125.
2. Bader R, Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M. Dosis-Wirkungsbeziehungen von alimentär zugeführtem elementarem Platin bei wachsenden Ratten. *J Anim Physiol Anim Nutr* 1991;66:256-262.
3. Bader R, Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M. Effekte von alimentärem metallischen Platin bei wachsenden Ratten in Abhängigkeit von der Applikationsdauer und der Partikelgröße. *J Anim Physiol Anim Nutr* 1992;67:181-187.

4. Baker DB, Gann PH, Brooks SM, Gallagher J, Bernstein IL. Cross-sectional study of platinum salts sensitization among precious metals refinery workers. *Am J Ind Med* 1990;18:653-664.
5. Basketter DA, Scholes EW. Comparison of the local lymph node assay with the guinea-pig maximization test for the detection of a range of contact allergens. *Food Chem Toxicol* 1992;30:65-69.
6. Baumgärtner ME, Raub CJ. The electrodeposition of platinum and platinum alloys. *Platinum Metals Rev* 1988;32:188-197.
7. Beliles RP. Platinum-group metals: platinum, Pt; palladium, Pd; iridium, Ir; osmium, Os; rhodium Rh; ruthenium Ru. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* 4th ed. New York: John Wiley and Sons, 1994;2C:2183-2201.
8. Biagini RE, Bernstein IL, Gallagher JS, Moorman WJ, Brooks S, Gann PH. The diversity of reaginic immune responses to platinum and palladium metallic salts. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:794-802.
9. Biagini RE, Moorman WJ, Lewis TR, Bernstein IL. Pulmonary responsiveness to methacholine and disodium hexachloroplatinate ( $\text{Na}_2\text{PtCl}_6$ ) aerosols in cynomolgus monkeys (*macaca fascicularis*). *Toxicol Appl Pharmacol* 1985;78:139-146.
10. Biagini RE, Moorman WJ, Lewis TR, Bernstein IL. Ozone enhancement of platinum asthma in a primate model. *Ann Rev Respir Dis* 1986;134:719-725.
11. Biagini RE, Moorman WJ, Smith RJ, Lewis TR, Bernstein IL. Pulmonary hyperreactivity in cynomolgus monkeys (*macaca fascicularis*) from nose-only inhalation exposure to disodium hexachloroplatinate,  $\text{Na}_2\text{PtCl}_6$ . *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;69:377-384.
12. Bogenrieder A, Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M. Einfluss von alimentärem  $\text{PtCl}_4$  und  $\text{Pt}^0$  auf Wachstum, hämatologische Parameter und auf Reproduktionsleistung. *J Anim Physiol Anim Nutr* 1992;68:281-288.
13. Bogenrieder A, Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M. Pt-Retention in maternalen Geweben nach unterschiedlich hoher  $\text{PtCl}_4$ - und  $\text{Pt}^0$ -Ingestion. *J Anim Physiol Anim Nutr* 1993;69:143-150.
14. Boggs PB. Platinum allergie. *Cutis* 1985;35:318-320.
15. Bolm-Audorff U, Bienfait HG, Burkhard J, Bury AH, Merget R, Pressel G, Schultze-Werninghaus G. Prevalence of respiratory allergy in a platinum refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:257-260.
16. Bradford CW. Platinum. In: Seiler HG, Sigel H, eds. *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*, New York: Marcel Dekker, 1988:533-539.
17. Brooks SM, Baker DB, Gann PH, et al. Cold air challenge and platinum skin reactivity in platinum refinery workers. *Chest* 1990;97:1401-1407.
18. Casto BC, Meyers J, DiPaolo JA. Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Res* 1979;39:193-198.
19. D'Agostino RB, Lown BA, Morganti JB, Chapin E, Massaro EJ. Effects on the development of offspring of female mice exposed to platinum sulfate or sodium hexachloroplatinate during pregnancy or lactation. *J Toxicol Environ Health* 1984;13:879-891.
20. Fisher RF, Holbrook DJ, Leake HB, Brubaker PE. Effect of platinum and palladium salts on thymidine incorporation into DNA of rat tissues. *Environ Health Perspect* 1975;12:57-62.
21. Fothergill SJR, Withers DF, Clements FS. Determination of traces of platinum and palladium in the atmosphere of a platinum refinery. *Br J Ind Med* 1945;2:99-101.
22. Granlund M. Hexaklorplatinasyra och rodiumklorid vid tillverkning av katalysatorer. *Report, National Institute of Occupational Health, Umeå*, 1991. (in Swedish)
23. Hartley FR. *The Chemistry of Platinum and Palladium*. London: Appl Sci Publ Ltd, 1973:1, 2, 17, 24.

24. Hoffmann RL. The effect of cisplatin and platinum(IV)chloride on cell growth, RNA, protein, ribosome and DNA synthesis in yeast. *Toxicol Environ Chem* 1988;17:139-151.
25. Holbrook DJ. *Assessment of Toxicity of Automotive Metallic Emissions*. vol 1. EPA/600/1-76/010a. University of North Carolina, NC, 1976.
26. Holbrook DJ, Washington ME, Leake HB, Brubaker PE. Studies on the evaluation of the toxicity of various salts of lead, manganese, platinum, and palladium. *Environ Health Perspect* 1975;10:95-101.
27. Holbrook DJ, Washington ME, Leake HB, Brubaker PE. Effects of platinum and palladium salts on parameters of drug metabolism in rat liver. *J Toxicol Environ Health* 1976;1:1067-1079.
28. HSE. *Platinum Metal & Soluble Platinum Salts. Criteria Document for an Occupational Exposure Limit*. Sudbury, Suffolk, UK: Health and Safety Executive, 1996.
29. Hsie AW. Structure-mutagenicity analysis with the CHO/HGPRT system. *Food Cosmet Toxicol* 1981;19:617-621.
30. Hughes EG. Medical surveillance of platinum refinery workers. *J Soc Occup Med* 1980;30:27-30.
31. Hunter D, Milton R, Perry KMA. Asthma caused by the complex salts of platinum. *Br J Ind Med* 1945;2:92-98.
32. Hägg G. *Allmän och oorganisk kemi*, femte uppl. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1963:693-698 (In Swedish).
33. IARC. Cisplatin. In: *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some antineoplastic and immunosuppressive agents*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1981;26:151-164.
34. IARC. Cisplatin. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987;suppl 7:170-171.
35. IPCS. *Environmental Health Criteria 125*. Geneva: World Health Organization, 1991.
36. Johnson NP, Hoeschele JD, Rahn RO, O'Neill JP, Hsie AW. Mutagenicity, cytotoxicity, and DNA binding of platinum(II)-chloroammines in chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 1980;40:1463-1468.
37. Kamboj VP, Kar AB. Antitesticular effect of metallic and rare earth salts. *J Reprod Fertil* 1964;7:21-28.
38. Kanematsu N, Hara M, Kada T. Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 1980;77:109-116.
39. Kanematsu N, Nakamine H, Fukuta Y, Yasuda JI, Kurenuma S, Shibata KI. Mutagenicity of cadmium, platinum and rhodium compounds in cultured mammalian cells. *J Gifu Dent Soc* 1990;17:575-581.
40. Kirchgessner M, Bogenrieder A, Reichlmayr-Lais AM. Pt-Retention in der fetoplazentalen Einheit von graviden Ratten nach unterschiedlich hoher  $PtCl_4$ - und  $Pt^0$ -Ingestion. *J Anim Physiol Anim Nutr* 1993;69:151-155.
41. Kirchgessner M, Reichlmayr-Lais AM. Pt-Gehalte in Milch und Nachkommen von Ratten nach Applikation von Platin in Form von  $PtCl_2$  und  $PtCl_4$  während der Laktation. *J Anim Physiol Anim Nutr* 1992;68:151-155.
42. Lecointe P, Macquet JP, Butour JL, Paoletti C. Relative efficiencies of a series of square-planar platinum(II) compounds on salmonella mutagenesis. *Mutat Res* 1977;48:139-144.
43. Leopold WR, Miller EC, Miller JA. Carcinogenicity of antitumor cis-platinum(II) coordination complexes in the mouse and rat. *Cancer Res* 1979;39:913-918.
44. Levene GM, Calnan CD. Platinum sensitivity: treatment by specific hyposensitization. *Clin Allergy* 1971;1:75-82.

45. Lide DR. *Handbook of Chemistry and Physics* 76th ed. New York: CRC Press, 1995:4-39, 4-40, 4-76, 4-77, 4-79.
46. Lindell B. DECOS and NEG basis for an occupational standard. Platinum. *Arbete och Hälsa* 1997;14:1-65.
47. Linnett PJ. Platinum salt sensitivity. *J Mine Med Offic Assoc S Afric* 1987;63:24-28.
48. Lown BA, Morganti JB, Stineman CH, D'Agostino RB, Massaro EJ. Tissue organ distribution and behavioral effects of platinum following acute and repeated exposure of the mouse to platinum sulfate. *Environ Health Perspect* 1980;34:203-212.
49. Maines MD, Kappas A. Regulation of heme pathway enzymes and cellular glutathione content by metals that do not chelate with tetrapyrroles: blockade of metal effects by thiols. *Proc Natl Acad Sci* 1977;74:1875-1878.
50. Massaro EJ, Lown BA, Morganti JB, Stineman CH, D'Agostino RB. *Sensitive Biochemical and Behavioral Indicators of Trace Substance Exposure - part II, Platinum*. EPA-600/1-81-015. Health Effects Research Laboratory, Research Triangle Park, NC US Environmental Protection Agency, NC, 1981, 68 pp.
51. Massmann W, Opitz H. Uber Platinallergie. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitssch* 1954;4:1-4.
52. Mastromatteo E. Platinum, alloys and compounds. In: Parmeggiani L, ed. *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety Vol 2*. Geneva: International Labour Office, 1983:1723-1724.
53. Merget R. Platinsalzallergie-eine Gefahr durch Autokatalysatoren? Risikoabschätzung durch Vergleich mit Dosis-Wirkungsbeziehungen an Industriearbeitsplätzen. In Dörner K, ed. *Akute und chronische Toxizität von Spurenelementen*, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993:115-117.
54. Merget R, Reineke M, Rueckmann A, Bergmann EM, Schultze-Werninghaus G. Nonspecific and specific bronchial responsiveness in occupational asthma caused by platinum salts after allergen avoidance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1146-1149.
55. Merget R, Schultze-Werninghaus G, Bode F, Bergmann EM, Zachgo W, Meier-Sydow J. Quantitative skin prick and bronchial provocation tests with platinum salt. *Br J Ind Med* 1991;48:830-837.
56. Merget R, Schultze-Werninghaus G, Muthorst T, Friedrich W, Meier-Sydow J. Asthma due to the complex salts of platinum-a cross-sectional survey of workers in a platinum refinery. *Clin Allergy* 1988;18:569-580.
57. Moore W, Hysell D, Crocker W, Stara J. Biological fate of a single administration of <sup>191</sup>Pt in rats following different routes of exposure. *Environ Res* 1975;9:152-158.
58. Moore W, Hysell D, Hall L, Campbell K, Stara J. Preliminary studies on the toxicity and metabolism of palladium and platinum. *Environ Health Perspect* 1975;10:63-71.
59. Moore W, Malanchuk M, Crocker W, Hysell D, Cohen A, Stara JF. Whole body retention in rats of different <sup>191</sup>Pt compounds following inhalation exposure. *Environ Health Perspect* 1975;12:35-39.
60. NAS. *Platinum-group metals*. EPA-600/1-77-040. Washington, DC: National Research Council, 1977.
61. Oskarsson A, Fowler BA. Alterations in renal heme biosynthesis during metal nephrotoxicity. *Ann NY Acad Sci* 1987;51:268-277.
62. Parrot JL, Hebert R, Saindelle A, Ruff F. Platinum and platinosis. *Arch Environ Health* 1969;19:685-691.
63. Peer RL, Litz DA. The mutagenic effect of cis-diamminedichloroplatinum (II) and its degradation products in the Ames microbial assay. *Environ Mutagen* 1981;3:555-563.
64. Pepys J, Hutchcroft BJ. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:829-859.

65. Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M, Bader R. Dose-response relationships of alimentary PtCl<sub>2</sub> and PtCl<sub>4</sub> in growing rats. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1992;6:183-187.
66. Roberts AE. Platinosis. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1951;4:549-559.
67. Roshchin AV, Veselov VG, Panova AI. Industrial toxicology of metals of the platinum group. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1984;28:17-24.
68. Sandhu S. *Evaluation of the mutagenic potentials of platinum compounds*. US Environmental Protection Agency, North Carolina, EPA-600/1-79-033, NTIS Accession Number PB81-228181, 1979, 36.
69. Sauerwald P. Die industrielle Platinallergie. *Zeitschr Ges Hyg Ihre Grenzgeb* 1961;7:738-742.
70. Schaller KH, Angerer J, Alt F, Messerschmidt J, Weber A. The determination of platinum in blood and urine as a tool for the biological monitoring of internal exposure. *Proc SPIE-Int Soc Opt Eng 1993, International Conference on Monitoring of Toxic Chemicals and Biomarkers* 1992;1716:498-504.
71. Schuppe HC, Haas-Raida D, Kulig J, Bömer U, Gleichmann E, Kind P. T-cell-dependent popliteal lymph node reactions to platinum compounds in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;97:308-314.
72. Sheard C. Contact dermatitis from platinum and related metals. *Arch Dermatol* 1955;71:357-360.
73. Shi ZC. Platinosis. In: Sumino K, ed. *Proceedings of the ICMR Seminar, Kobe 1988 & Proceedings Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Toxicology* Singapore 1987:133-135.
74. Skinner PE. Improvements in platinum plating. *Platinum Met Rev* 1989;33:102-105.
75. Smith BL, Hanna ML, Taylor RT. Induced resistance to platinum in chinese hamster ovary cells. *J Environ Sci Health* 1984;A19:267-298.
76. Sora S, Magni GE. Induction of meiotic chromosomal malsegregation in yeast. *Mutat Res* 1988;201:375-384.
77. Standen A. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1968;15:861-867.
78. Taylor RT, Carver JH, Hanna ML, Wandres DL. Platinum-induced mutations to 8-azaguanine resistance in chinese hamster ovary cells. *Mutat Res* 1979;67:65-80.
79. Taylor RT, Happe JA, Hanna ML, Wu R. Platinum tetrachloride: mutagenicity and methylation with methylcobalamin. *J Environ Sci Health* 1979;A14:87-109.
80. Taylor RT, Happe JA, Wu R. Methylcobalamin methylation of chloroplatinate: bound chloride, valence state, and relative mutagenicity. *J Environ Sci Health* 1978;A13:707-723.
81. Taylor RT, Wu R, Hanna ML. Induced reversion of a chinese hamster ovary triple auxotroph. *Mutat Res* 1985;151:293-308.
82. Uno Y, Morita M. Mutagenic activity of some platinum and palladium complexes. *Mutat Res* 1993;298:269-275.
83. Vaughan GT, Florence TM. Platinum in the human diet, blood, hair and excreta. *Sci Total Environ* 1992;111:47-58.
84. Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, et al. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *Br Med J* 1989;299:939-942.
85. Ward JM, Young DM, Fauvie KA, Wolpert MK, Davis R, Guarino AM. Comparative nephrotoxicity of platinum cancer chemotherapeutic agents. *Cancer Treatm Rep* 1976;60:1675-1678.
86. Weast RC. *Handbook of Chemistry and Physics* 55th ed. Cleveland, Ohio: CRC Press, 1974:B-119.

87. Weber A, Schaller KH, Angerer J, Alt F, Schmidt M, Weltle D. Objektivierung und Quantifizierung einer beruflichen Platinbelastung beim Umgang mit platinhaltigen Katalysatoren. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmed* 1991;31:611-614.
88. White RP, Cordasco EM. Occupational asthma. In: Zenz C, ed. *Occupational Medicine. Principles and Practical Applications* 2nd ed. Chicago: Year Book Medical Publ, 1988:235-242.
89. Woodruff RC, Valencia R, Lyman RF, Earle BA, Boyce JT. The mutagenic effect of platinum compounds in *Drosophila melanogaster*. *Environ Mutagen* 1980;2:133-138.
90. Woolf AD, Ebert TH. Toxicity after self-poisoning by ingestion of potassium chloroplatinate. *Clin Toxicol* 1991;29:467-472.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Tetraklorethan

1997-06-04

Underlaget baserar sig i huvudsak på ett kriteriedokument framtaget av den Nordiska expertgruppen (44).

### Kemisk-fysikaliska egenskaper och användning

#### 1,1,1,2-Tetraklorethan

CAS nr	630-20-6
Synonymer	asymmetrisk tetra
Formel	$\text{ClH}_2\text{C}-\text{CCl}_3$
Molvikt	167,84
Kokpunkt	130,5°C
Smältpunkt	-68,7°C
Ångtryck	0,66 kPa (20°C)
Mättnadskoncentration i luft	0,65% (20°C) (=45,3 mg/m <sup>3</sup> )
Omräkningsfaktorer	1 ppm=6,96 mg/m <sup>3</sup> (20°C); 1 mg/m <sup>3</sup> =0,144 ppm (20°C)

#### 1,1,2,2-Tetraklorethan

CAS nr	79-34-5
Synonymer	acetylentetraklorid, <i>sym</i> -tetraklorethan
	1,1-dikloro-2,2-dikloroetan, symmetrisk tetra
Formel	$\text{Cl}_2\text{HC}-\text{CHCl}_2$
Molvikt	167,84
Kokpunkt	146,5°C
Smältpunkt	-42,5°C
Ångtryck	0,680 kPa (20°C)
Mättnadskoncentration i luft	0,67% (20°C) (=46,7 mg/m <sup>3</sup> )
Löslighet i vatten	0,3% (20°C)
Omräkningsfaktorer	1 ppm=6,96 mg/m <sup>3</sup> (20°C); 1 mg/m <sup>3</sup> =0,144 ppm (20°C)

Tetraklorethan (TKE) förekommer i två isomera former 1,1,1,2-tetraklorethan (1,1,1,2-TKE) och 1,1,2,2-tetraklorethan (1,1,2,2-TKE). Båda isomererna föreligger som tunga, färglösa, icke antändbara vätskor (36,78). Vid närvaro av het

metall eller öppen låga kan bli den giftiga gasen fosgen bildas (36). TKE är lösligt i många olika organiska lösningsmedel t ex etanol, dietyler, bensen och kloroform, medan lösligheten i vatten är mycket låg (4,44,78). 1,1,2,2-TKE har en söttaktig lukt (36,73) och luktgränsen (genomsnitt) har i ett arbete (1) angivits till  $10 \text{ mg/m}^3$  (1,5 ppm). I ett annat arbete (40) uppgavs att lukten var igenkännbar vid  $20 \text{ mg/m}^3$  och att avtrubning av luktsinnet noterades vid höga lufthalter.

1,1,1,2-TKE produceras inte i industriell skala, men förekommer däremot ofta som biprodukt vid klorering av  $\text{C}_2$  kolväten (78) och finns som förorening i t ex trikloretylen och tetrakloretylen (8). 1,1,2,2-TKE användes tidigare mycket vid produktion av andra klorerade kolväten. Det hade också utbredd användning som lösningsmedel. Ämnet förekom vid många olika typer av industrier bl a konstsilkeindustri, elektronikindustri och pesticidindustri och vid tillverkning av pärlor. Inom flygindustrin hade ämnet speciell användning som impregneringsämne i fernissa för flygplansvingar (3,4,56,60,73). Användningen av 1,1,2,2-TKE har begränsats avsevärt under de senaste decennierna. Numera utgör 1,1,2,2-TKE framför allt en icke isolerad intermediär vid tillverkning av trikloretylen och tillverkning av 1,1,2,2-TKE som slutprodukt har uppgivits vara mycket begränsad. Det kan dock förekomma att 1,1,2,2-TKE isoleras och används vid produktion av trikloretylen, tetrakloretylen och 1,2-dikloretylen. Möjligen används 1,1,2,2-TKE också i liten utsträckning som lösningsmedel och bekämpningsmedel (44,67). Varken 1,1,2,2-TKE eller 1,1,1,2-TKE får användas i koncentrationer överstigande 0,1 viktsprocent i kemikalier/varor som försäljs till allmänheten (44).

### **Upptag, biotransformation och utsöndring**

TKE kan tas upp via lungor och mag-tarmkanal (se toxicitetsdata), men få kvantitativa data föreligger. I en studie (51) rapporterades att 3,3% av absorberad dos  $^{38}\text{Cl}$ -märkt 1,1,2,2-TKE exhalerades inom 1 timme, när en försöksperson inandades ånga av 1,1,2,2-TKE (ett andetag). I en annan studie (råtta) indikerades ett betydande upptag genom lungorna vid 6 timmars exponering för  $2450 \text{ mg/m}^3$  (352 ppm) 1,1,1,2-TKE eller  $2440 \text{ mg/m}^3$  (350 ppm) 1,1,2,2-TKE (21). Information angående hudupptag saknas i stort sett, men data från EPA angående hudpermeabilitet hos människa (permeabilitetskoefficient) antyder att den hudpenetrerande förmågan hos 1,1,2,2-TKE är begränsad (44,79). Mer utbredd hudkontakt kan dock leda till ett signifikant upptag; enligt en beräkning i referens 44 ca  $10,8 \text{ mg/timme}$  vid kontakt med båda handflatorna (c:a  $400 \text{ cm}^2$ ).

1,1,1,2-TKE och 1,1,2,2-TKE metaboliseras i hög grad. I en studie på mus uppmättes de högsta koncentrationerna av radioaktivitet, inom 4 timmar efter en intravenös injektion av  $^{14}\text{C}$ -1,1,2,2-TKE, i luftvägarnas och mag-tarmkanalens (övre delen) slemhinnor, i levern, gallblåsan, binjurebarken och testikeln (interstitium) och det kunde konstateras att en stor del av radioaktiviteten återfanns i irreversibelt bundna metaboliter (17).

Biotransformation av 1,1,1,2-TKE involverar såväl oxidativ som reaktiv metabolism (8). Maximala metabolismhastigheten ( $V_{\text{max}}$ ) bestämdes i en



inhalationsstudie på råttor med exponering under 6 timmar för 2450 mg/m<sup>3</sup> (352 ppm) till 6,39 mg/kg/timme (21). Utsöndring i urinen av triklorföreningar (triklorättiksyra, trikloretanol) har påvisats i flera studier (33,43,50) och i en studie (33) rapporterades mängden triklorföreningar i urinen (huvudsakligen trikloretanol) vara mer än 20 gånger större vid exponering för 1,1,1,2-TKE än vid exponering för 1,1,2,2-TKE (råttor), medan trikloretanol/ triklorättiksyra i en annan studie (mus, råttor) uppgavs vara huvudmetabolit för båda isomererna (50). Reduktiv metabolism av 1,1,1,2-TKE har påvisats i flera studier (71,74) och väsentliga kvantiteter av 1,1-dikloretylen har identifierats såväl in vivo (blod; råttor) som in vitro efter administration av 1,1,1,2-TKE (71). I en jämförande studie in vitro (råttlevermikrosomer) rapporterades att 1,1,1,2-TKE reducerades betydligt snabbare än 1,1,2,2-TKE under anaeroba förhållanden (71).

1,1,2,2-TKE metaboliseras framför allt genom oxidativ metabolism. Maximala metabolismhastigheten ( $V_{max}$ ) bestämdes i en inhalationsstudie på råttor vid exponering under 6 timmar för 2440 mg/m<sup>3</sup> (350 ppm) 1,1,2,2-TKE till 12,9 mg/kg/timme (21). En huvudsaklig metabolismväg innefattar stegvis hydrolytisk klyvning av kol-klorbindningarna via diklorättiksyra (urinmetabolit) till glyoxylsyra (urinmetabolit) och senare omvandling till bl a koldioxid. Studier in vitro har indikerat en alternativ metabolismväg via dikloroacetylklorid (reaktiv metabolit) istället för dikloroacetaldehyd för omvandling av 1,1,2,2-TKE till diklorättiksyra (7,9,24,60). 1,1,2,2-TKE kan även undergå elimination av klorväte och bilda trikloretylen som sedan ger urinmetaboliterna triklorättiksyra och trikloretanol (8,33,50). Mindre mängder tetrakloretylen (triklorättiksyra och oxalsyra i senare steg) kan också bildas vid oxidation av 1,1,2,2-TKE (85). Reduktiv deklorering och bildning av fria radikaler har indikerats i några studier med 1,1,2,2-TKE samt metaboliterna diklorättiksyra och triklorättiksyra (37,60,72).

Såväl 1,1,1,2-TKE som 1,1,2,2-TKE utsöndras som metaboliter i stor utsträckning. I en studie på mus (85) med injektion i bukhålan av <sup>14</sup>C-1,1,2,2-TKE rapporterades att c:a tre fjärdedelar av tillförd dos utsöndrades under 48 timmar; huvuddelen som metaboliter under de första 24 timmarna. I en annan studie (50) påvisades att c:a hälften av en peroralt administrerad dos (mus, råttor) <sup>14</sup>C-märkt 1,1,2,2-TKE och ungefär 90% av en dos <sup>14</sup>C-1,1,1,2-TKE utsöndrades inom 48 timmar. Merparten utsöndrades som metaboliter. En beräkning baserad på perfusionshastighet, vävnadsvolym och fördelningskoefficient (olja/blod) indikerar att 1,1,2,2-TKE upplagras i humant fett i viss mån, men utsöndras relativt snabbt med en halveringstid på c:a 34 timmar (44).

## **Toxiska effekter**

### *Djurdata*

1,1,1,2-TKE har högre LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub>-värde än 1,1,2,2-TKE vid peroral administration och vid inhalation. LD<sub>50</sub> på råttor har angivits till 670 mg/kg respektive 250 mg/kg och LC<sub>50</sub> på råttor (4 h) till 14 600 mg/m<sup>3</sup> (2100 ppm) respektive 8 600 mg/m<sup>3</sup> (44,64). Det lägsta LC<sub>50</sub>-värde som rapporterats (mus; 2 h) för 1,1,2,2-TKE är

4 500 mg/m<sup>3</sup> (44). Ett LD<sub>50</sub>-värde på kanin vid dermal applikation - 20 g/kg - har rapporterats för 1,1,1,2-TKE (44).

Förgiftningsbilden vid korttidsexponering för höga lufthalter TKE karakteriseras huvudsakligen av påverkan på centrala nervsystemet (38,39,52,59). Tetrakloretans anestetiska egenskaper har bl a påvisats i en studie på katt (39). Vid exponering för 5 700 mg/m<sup>3</sup> 1,1,2,2-TKE noterades lätt narkos efter drygt 4 timmar. CNS-påverkan rapporterades också hos katter som exponerades 6-7 timmar/dag under 4 veckor (18 gånger) för 1 400 mg/m<sup>3</sup> (genomsnitt) (39).

Skada på bl a lever (t ex fettdegeneration), njurar, tarmslemhinna och ögon har påvisats i djurexperiment vid enstaka eller kortare tids exponering för TKE i hög koncentration (18,26,29,44,52). Vid korttidsexponering för lägre lufthalter har framför allt effekter på levern rapporterats. I en studie på råtta med 4 timmars exponering för 1,1,2,2-TKE i koncentrationer mellan 410 och 4 200 mg/m<sup>3</sup> noterades diffus leverförfettning redan vid den lägsta dosen (64). I ett annat inhalationsförsök med 1,1,2,2-TKE på råtta (14,44) uppgavs en ökning av aminotransferaser (ASAT, ALAT) i serum ha påvisats 24 timmar efter en exponeringsperiod på 6 timmar, vid lufthalterna 70 respektive 690 mg/m<sup>3</sup> (10 och 100 ppm), medan inga tydliga förändringar i levern noterades vid histopatologisk undersökning. Histopatologiska förändringar i levern rapporterades dock i ett annat arbete efter upprepad exponering (råtta) för 15 mg/m<sup>3</sup> 1,1,2,2-TKE under 10 dagar (23,62).

Vid längre tids exponering av kanin (6 månader) och råtta (12 månader) för 3 430 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) 1,1,1,2-TKE har centrilobulär nekros och mikrovakuolisering i levern rapporterats förekomma (30,76). Vid exponering för 3 900 mg/m<sup>3</sup> (560 ppm) 1,1,2,2-TKE under 15 veckor (råtta) påvisades också leverförändringar (44,75). Inga effekter på njurar, lungor, binjurar, äggstockar eller livmoder observerades vid histopatologisk undersökning. I en studie designad för att upptäcka glomerulopati hos råtta noterades smärre förändringar i njurarna (glomeruli) vid exponering för 3 600 mg/m<sup>3</sup> (516 ppm) 1,1,2,2-TKE under 13 veckor (13,44). I ett långtidförsök på råtta med exponering för 13,3 mg/m<sup>3</sup> 1,1,2,2-TKE (9 månader) rapporterades minskad halt av ACTH i hypofysen (förändringen var störst vid det första undersökningstillfället dvs efter 4 månaders exponering) och smärre övergående förändringar på bl a leverlipidhalt och kroppsvikt (62).

I en långtidsstudie på apa (ett djur) med fluktuerande exponering för mellan 960 och 27 800 mg/m<sup>3</sup> (1000-4000 ppm) ospecificerat TKE under totalt 190 exponeringar à 2 timmar under 9 månader rapporterades diarré och nedsatt aptit (anorexi) efter den 12:e exponeringen och i det närmaste medvetslöshet (under 20-60 minuter) från och med den 15:e exponeringen. Antalet röda blodkroppar och hemoglobinnivåerna minskade 3-4 månader efter exponeringens början, men detta efterföljdes sedan av en ökning. Vid histopatologisk undersökning noterades bl a fettdegeneration och vakuolisering centralt i levern. Inga exponeringsrelaterade förändringar påvisades i hjärta, lungor, njurar, bukspottkörtel eller testiklar (29).

Vid peroral administration 5 dagar/vecka av 250 mg/kg bw/dag (103 veckor) eller 500 mg/kg bw/dag (65 veckor) 1,1,1,2-TKE till mus och 125 eller 250 mg/kg bw/dag (103 veckor) 1,1,1,2-TKE till råttor observerades CNS toxicitet och leverskador hos möss i högdosgruppen och CNS toxicitet hos råttor i högdosgruppen (30,58). Även i andra studier med peroral administration (doser: 300-500 mg/kg bw) av 1,1,1,2-TKE till försöksdjur (råttor, marsvin, kanin) under varierande tid har tecken på leverskada rapporterats förekomma (30).

Vid peroral administration 5 dagar/vecka av 0, 100-200 respektive 200-400 mg/kg bw/dag 1,1,2,2-TKE till möss under 78 veckor påvisades en dosrelaterad ökning av mortaliteten. Många dödsfall hos handjur i högdosgruppen (vecka 69-70) konstaterades bero på akut tubulär nefros (53). I samma studie (53) noterades en ökning av tidiga dödsfall (hondjur i högdosgruppen) och en dosrelaterad försämring av tillväxten hos råttor vid administration av 40-65 mg/kg bw/dag eller 80-130 mg/kg bw/dag 1,1,2,2-TKE under upp till 78 veckor. I en annan studie (mus) påvisades biokemiska effekter i levern och hos hondjur minskad levervikt (högsta dosen) vid injektion i bukhålan av 300 eller 600 mg/kg bw 1,1,2,2-TKE (60).

För att kartlägga olika akuta neurokemiska effekter hos 1,1,2,2-TKE bestämdes koncentrationen av neurotransmittorer och metaboliter i olika delar av hjärnan på hanråttor efter peroral administration av 50 mg/kg 1,1,2,2-TKE. Det konstaterades att halterna av serotoninmetaboliten 5-hydroxiindolättiksyra (mitthjärnan), dopamin (förlängda mären) och serotonin (förlängda mären) ökade signifikant (35).

1,1,2,2-TKE har uppgivits vara starkt irriterande för hud och slemhinnor (36).

### *Humandata*

Flera dödsfall har rapporterats vid peroralt intag av okända kvantiteter 1,1,2,2-TKE. Förgiftningsbilden visade i dessa fall påverkan på det centrala nervsystemet med bl a medvetslöshet och döden inträffade inom 12 timmar (16,19,41,45). Övergående medvetslöshet har rapporterats förekomma efter intag av 3 ml (c:a 60-80 mg/kg bw) 1,1,2,2-TKE peroralt (65).

Många fall av förgiftning har också inträffat vid yrkesmässig användning av 1,1,2,2-TKE, framför allt inom flygplansindustrin i Europa under början av 1900-talet. I vissa fall innefattade förgiftningssymptomen huvudsakligen störningar i mag-tarmkanalen. Gulsot och förstörd lever kunde påvisas och hos fall med dödlig utgång rapporterades svåra leverskador vid patologisk undersökning (19, 27). I andra fall noterades förutom illamående och aptitförlust även neurologiska störningar (27). Blodbildsförändringar bl a tilltagande ökning av stora mononukleära celler har ibland visats föregå utveckling av kliniska symptom på förgiftning (48).

Ett fåtal studier föreligger, där man både rapporterat symptom hos exponerade personer och lufthalter av TKE. I en studie exponerades två frivilliga försökspersoner för 1,1,2,2-TKE i koncentrationer från 20 till 2 300 mg/m<sup>3</sup> under perioder upp till 30 minuter. Vid exponering för 20-90 mg/m<sup>3</sup> under 10 minuter rapporterades inga anmärkningsvärda effekter. Vid exponering för 800 mg/m<sup>3</sup>

noterades att lukten inte längre var urskiljbar efter 10 minuter och att lätta kvävningar upplevdes vid slutet av exponeringen (efter 20 minuter). Exponering för 1 000 mg/m<sup>3</sup> gav yrsel efter 10 minuter, slemhinneirritation efter 12 minuter och trötthet efter 20 minuter. Vid lufthalten 1 800 mg/m<sup>3</sup> noterades yrsel redan efter 5 minuter. I övrigt resulterade exponeringen (10 minuter) i irritation av slemhinnorna i ögon, näsa och mun (40).

I en ungersk studie (34,44) uppgavs att c:a hälften av arbetarna i en penicillinfabrik uppvisade tecken på förgiftning, bl a symptom från matsmältningsorganen, huvudvärk och viktminskning. Många av dessa arbetare hade också förstörd lever och onormala leverfunktionstester. Koncentrationen av 1,1,2,2-TKE i olika processer varierade mellan 10 och 1 700 mg/m<sup>3</sup> (1,5-247 ppm). Hälsan hos arbetarna förbättrades dock när arbetsmiljön blev bättre och de flesta uppgavs vara symptomfria när den maximala lufthalten av 1,1,2,2-TKE uppgick till 250 mg/m<sup>3</sup> (36 ppm).

I en japansk studie (28) rapporterades lufthalter av TKE mellan 490-1560 mg/m<sup>3</sup> (70-224 ppm) i tre fabriker med tillverkning av konstpärlor. Vid medicinsk undersökning av 18 arbetare visade det sig att många av dessa hade olika avvikelser från det normala t ex neurologiska symptom, minskat antal röda blodkroppar och/eller relativ lymfocytos. Efter en sänkning av lufthalterna (TKE) till 0-140 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm) konstaterades att andelen arbetare med avvikande provresultat (blod) minskat avsevärt.

Vid en undersökning av 380 arbetare vid 23 fabriker i Indien, där man använde 1,1,2,2-TKE som lösningsmedel för cellulosacetat, rapporterades att förgiftningssymptom uppträdde efter c:a 3 månaders exponering. Lufthalterna (genomsnitt) bestämdes till 63-680 mg/m<sup>3</sup> (9-98 ppm), men även hudkontakt med ämnet i vätskeform förekom ofta. Bland de mest exponerade personerna var symptom från nervsystemet (t ex fingertremor, huvudvärk, yrsel) vanligast, men symptom från mag-tarmkanalen (t ex aptitförlust, illamående, kräkningar, buksmärter) förekom också ofta. Leverförstoring och gulsot kunde inte påvisas. Det föreföll som om ett dos-responssamband förelåg för tremor, men betydelsen av t ex hudexponering för 1,1,2,2-TKE kan inte bedömas (42).

I en italiensk studie (22,44) undersöktes 75 personer exponerade för TKE med avseende på eventuella effekter på hjärta och blodkärl. Inga signifikanta skillnader från normalvärden sågs vid klinisk undersökning (bl a puls, EKG). Lufthalterna (medelvärden) vid produktion av TKE rapporterades variera mellan 2,6 mg/m<sup>3</sup> och 9,3 mg/m<sup>3</sup>, men ett enstaka värde på 22 mg/m<sup>3</sup> uppmättes också. I andra sammanhang (bl a produktion av tri- och tetrakloretylen, laboratoriearbete) varierade koncentrationerna av TKE mellan 35 och 104 mg/m<sup>3</sup> med tillfälliga toppvärden på 278 mg/m<sup>3</sup>.

I en retrospektiv kohortstudie (1946-1976) över 1099 män som exponerats för 1,1,2,2-TKE under kortare perioder (5 veckor-1 år) rapporterades ingen signifikant ökad dödlighet i hjärtkärlsjukdomar. Inte heller påvisades någon signifikant

ökning av total dödlighet, dödsfall i tumörsjukdomar eller i levercirros. Inga exponeringsdata rapporterades i studien (57).

### **Mutagenicitet**

Prövning på bakterier eller jäst-/mögelsvampar med 1,1,1,2-TKE har i de flesta studier givit negativt resultat (25,46,47,61,81,82), men mutagen effekt/genotoxicitet påvisades i en studie på *Salmonella typhimurium* och i en studie på *Aspergillus nidulans* (12,67). Vid prövning med 1,1,1,2-TKE på däggdjursceller in vitro har systerkromatidutbyten och mutationer påvisats, medan negativa resultat erhöles vid studier avseende DNA reparation, celltransformation och kromosomavvikelse (20,47,68,69,77,83). En studie på bananflugor, där man studerade genetisk skada i somatiska celler efter inhalationsexponering av larver (1000 ppm) gav också negativt resultat (80).

Även 1,1,2,2-TKE har prövats i ett flertal in vitro tester. De flesta studier på *Salmonella typhimurium* har givit negativt resultat (25,47,55,61,81), men i några studier har 1,1,2,2-TKE rapporterats vara mutagen (2,46,67). Vid användning av jäst-/ mögelsvamp har positiva resultat i genotoxicitetstest erhöles i två av tre studier (6,12,54). DNA-skada har också indikerats vid olika tester på *Escherichia coli* (2,15). Vid prövning på däggdjursceller in vitro har systerkromatidutbyten (10,20) och celltransformation (två studier) påvisats (10,11,47,77), medan DNA reparation och kromosomavvikelse inte rapporterats (20,47,83). Ett fåtal in vivo studier har även påträffats. I en studie på mus rapporterades ingen ökning av DNA reparationssyntes eller DNA replikationssyntes i leverceller (tveksamt resultat beträffande S-fas syntes hos honmus) efter peroral administration av 50-1000 mg/kg respektive 200-700 mg/kg 1,1,2,2-TKE (49). I ett genmutationstest på bananflugor (könsbundna recessiva letaler) konstaterades 1,1,2,2-TKE vara ej mutagen efter injektion av 800 ppm eller peroral administration av 1500 ppm (84). Likaså var resultatet negativt vid registrering av genetisk skada i somatiska celler efter inhalationsexponering (500 ppm) av fluglarver (80).

Baserat på s.k. kovalent bindningsindex för lever DNA (in vivo; mus, råttor) har 1,1,1,2-TKE klassificerats som en svag till måttlig initiator av genotoxicitet och 1,1,2,2-TKE som en måttlig initiator av genotoxicitet (8,9).

### **Carcinogenicitet**

I en cancerstudie sondermatades möss 5 dagar/vecka med 250 eller 500 mg/kg bw/dag 1,1,1,2-TKE under 103 veckor respektive 65 veckor (alla djur i högdosgruppen dog eller avlivades efter 65 veckor). En signifikant dosrelaterad ökning av incidensen av hepatocellulära adenom påvisades hos både handdjur (6/48, 14/46, 21/50) och hondjur (4/49, 8/46, 24/48) och en dosrelaterad ökning av hepatocellulära carcinom ( $p < 0.05$ ) förelåg hos hondjur (1/49, 5/46, 6/48). Vid sondermatning av råttor 5 dagar/vecka under 103 veckor med 125 eller 250 mg/kg bw/dag 1,1,1,2-TKE registrerades en statistiskt signifikant ökning i incidensen av fibro-

adenom i bröstkörteln hos honor i lågdosgruppen, men däremot inte i högdosgruppen (6/49, 15/49, 7/46) (30).

Vid peroral administration av 100-200 eller 200-400 mg/kg bw/dag 1,1,2,2-TKE, 5 dagar/vecka till mus under upp till 78 veckor rapporterades i en studie (53) en signifikant dosrelaterad ökning av hepatocellulära carcinom hos såväl handjur som hondjur. Hos 2/19 obehandlade kontroller, 1/18 vehikelkontroller, 13/50 hanar i lågdosgruppen, 44/49 hanar i högdosgruppen noterades levercarcinom. Motsvarande incidenser för hondjur var: 0/19, 0/20, 30/48 och 43/47. Vid prövning på råttor med sondmatning av 80-130 mg/kg bw/dag eller 40-65 mg/kg bw/dag 1,1,2,2-TKE 5 dagar/vecka under upp till 78 veckor rapporterades ingen signifikant ökad tumörincidens för någon tumörtyp. Två av 49 handjur i högdosgruppen utvecklade dock levercarcinom och ytterligare ett djur i denna grupp hade neoplastiska förändringar (nodul) i levern (53). I en 24-veckorsstudie (70) undersöktes förekomsten av lungadenom på mus efter injektion i bukhålan 3 gånger/vecka av 80, 200 eller 400 mg/kg bw 1,1,2,2-TKE (totalt 5, 18 och 16 injektioner). Den högsta dosen gav en något förhöjd tumörincidens (lunga), som inte var signifikant, men få djur levde vid slutet av studien i denna dosgrupp.

I en initierings-promotionsstudie (47,66) på råttor med peroral administration av 200 mg/kg bw 1,1,1,2-TKE eller 100 mg/kg bw 1,1,2,2-TKE som initiator eller som promotor (5 dagar/vecka under 7 veckor) rapporterades att 1,1,2,2-TKE (men inte 1,1,1,2-TKE) inducerade en ökning av en typ av enzymförändrade (GGT+) foci i levern. 1,1,2,2-TKE inducerade en signifikant ökning av GGT+ foci vid administration enligt promotionsprotokollet både med och utan användning av känd initiator. Resultatet tyder på att 1,1,2,2-TKE är en fullständig carcinogen med en svag förmåga att fungera som initiator och en stark förmåga att fungera som promotor.

IARC har gjort bedömningen att det finns begränsade belegg för att anse att 1,1,1,2-TKE och 1,1,2,2-TKE är carcinogena på försöksdjur, medan det inte går att bedöma om 1,1,1,2-TKE eller 1,1,2,2-TKE är cancerframkallande hos människa (31). Deras övergripande värdering är att ämnena inte går att klassificera vad avser carcinogenicitet för människa (grupp 3) (31). Det bör noteras att TKE metaboliterna trikloretylen, tetrakloretylen, diklorättiksyra och triklorättiksyra har påvisats som carcinogena i djurförsök (32). De båda senare metaboliterna har visats inducera levertumörer på mus (5,32). IARC:s övergripande värderingar när det gäller trikloretylen och tetrakloretylen är att dessa ämnen sannolikt är cancerframkallande för människa (grupp 2A) (32). IARC:s övergripande värderingar angående diklorättiksyra och triklorättiksyra är att ämnena inte går att klassificera vad avser carcinogenicitet för människa (grupp 3) (32).

## **Reproduktionstoxicitet**

I en ofullständig avrapporterad studie på råttor (30,76) uppgavs att ungar födda av mödrar som exponerats peroralt eller genom inhalation (dos angavs ej) för 1,1,1,2-TKE dog inom 2 dagar efter födelsen. Inga andra reproduktionsstörningar upp-

gavs förekomma. I en annan studie rapporterades att 1,1,2,2-TKE var embryotoxiskt på mus vid injektion i bukhålan under graviditet (63). Ökat antal postimplantationsförluster konstaterades hos en musstam (700 mg/kg dag 9 eller 400 mg/kg/day dag 7-14), medan en ökning av antalet icke gravida honor rapporterades vid behandling av en annan musstam (300 mg/kg/dag dag 1-14). En svag ökning av antalet foster med missbildningar (båda stammarna) noterades också i några försök (63). Vid exponering av hanråttor för 13,3 mg/m<sup>3</sup> 1,1,2,2-TKE under 9 månader och parning med obehandlade honor påvisades inga effekter på kullstorlek, fostervikt, könsfördelning, tillväxt eller neonatal dödlighet. Inga yttre missbildningar noterades heller på avkomman (62).

**Tabell 1.** Akuta effekter av 1,1,2,2-TKE hos människa vid inhalation.

Koncentration	Effekter	Referens
1 800 mg/m <sup>3</sup> (259 ppm) 5-10 min	yrsel, slemhinneirritation	40
1 000 mg/m <sup>3</sup> (144 ppm) 10-20 min	yrsel, slemhinneirritation, trötthet	40
800 mg/m <sup>3</sup> (115 ppm) 20 min	lätta kväljningar	40
20-90 mg/m <sup>3</sup> (2,9-13 ppm) 10 min	inga effekter	40

### Dos-effekt och dos-respons samband

Få humandata som kan utgöra grund för en dos-effekt eller dos-responsbedömning av 1,1,1,2-TKE eller 1,1,2,2-TKE föreligger. Effekter hos människa vid akut exponering genom inhalation sammanfattas i tabell 1.

Dos-effektsamband avseende djurförsök sammanfattas i tabell 2.

**Tabell 2.** Samband mellan exponering och effekt i några djurexperimentella studier vid inhalation av 1,1,2,2-TKE

Konc	Exp tid	Djurart	Effekt	Ref
6 960-27 800 mg/m <sup>3</sup>	190 exp à 2 tim, 6 d/v, 9 mån	apa	CNS påverkan, diarré, nedsatt aptit, övergående minskning av antalet röda blodkroppar och hemoglobin, fettdegeneration och vakuolisering i levern	29
5 700 mg/m <sup>3</sup>	4 tim 15 min	katt	lätt narkos	39
3 900 mg/m <sup>3</sup>	5-6 tim/d, 5 d/v, 15 v	råtta	ökad relativ levervikt, tecken på leverhyperplasi, foci av granulering och vakuolisering i levern, liten minskning av hematokrit	44,75
1 400 mg/m <sup>3</sup>	6-7 tim/dag, 18 gångar	katt	CNS-påverkan	39
410 mg/m <sup>3</sup>	4 tim	råtta	diffus leverförfettning	64
70 mg/m <sup>3</sup>	6 tim	råtta	ökning av ASAT, ALAT	14,44
15 mg/m <sup>3</sup>	4 tim/d, 2, 4 eller 8 ggr inom 10 d	råtta	lätta inflammatoriska förändr. bl a små nekrotiska foci samt fettackumulation i levern	23,62
13,3 mg/m <sup>3</sup>	4 tim/d, 9 mån	råtta	minskad halt av ACTH i hypofysen, smärre övergående förändr. på bl a leverlipidhalt (ökning vid 9 mån) och kroppsvikt (minskning vid 4 mån)	62

## Slutsatser

Effekter på lever, mag-tarmkanal och centrala nervsystemet har påvisats vid yrkes-mässig exponering för 1,1,2,2-TKE, men humandata är otillräckliga för fastställande av kritisk effekt. Baserat på djurförsök är den kritiska effekten av 1,1,1,2-TKE och 1,1,2,2-TKE cancer. Levertumörer har påvisats hos möss efter peroral administration av båda ämnena, men mekanismen bakom TKE-inducerad levercarcinogenes är oklar. Båda isomererna kan binda till DNA och har visat viss mutagen/genotoxisk aktivitet in vitro. TKE kan penetrera huden.

## 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* 1983;3:272-290.



2. Brem H, Stein AB, Rosenkranz HS. The mutagenicity and DNA-modifying effect of haloalkanes. *Cancer Res* 1974;34:2576-2579.
3. Browning E. *Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents*. London: Elsevier Publ Co, 1965.
4. Budavari S (ed). *The Merck Index*. 11th ed. Rahway, N.J.: Merck & Co, Inc, 1989.
5. Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA, Larson JL, Lansing AJ. Liver tumor induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 1990;63: 341-359.
6. Callen DF, Wolf CR, Philpot RM. Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1980;77:55-63.
7. Casciola LAF, Ivanetich KM. Metabolism of chloroethanes by rat liver nuclear cytochrome P-450. *Carcinogenesis* 1984;5:543-548.
8. Colacci A, Bartoli S, Bonora B, et al. Covalent binding of 1,1,1,2-tetrachloroethane to nucleic acids as evidence of genotoxic activity. *J Toxicol Environ Health* 1989;26:485-495.
9. Colacci A, Grilli S, Lattanzi G, Prodi G, Turina MP, Forti GC, Mazzullo M. The covalent binding of 1,1,2,2-tetrachloroethane to macromolecules of rat and mouse organs. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1987;7:465-474.
10. Colacci A, Perocco P, Bartoli S, DaVia C, Silingardi P, Vaccari M, Grilli S. Initiating activity of 1,1,2,2-tetrachloroethane in two-stage BALB/c 3T3 cell transformation. *Cancer Lett* 1992;64:145-153.
11. Colacci A, Perocco P, Vaccari M, et al. In vitro transformation of BALB/c 3T3 cells by 1,1,2,2-tetrachloroethane. *Jap J Cancer Res* 1990;81:786-792.
12. Crebelli R, Benigni R, Franekic J, Conti G, Conti L, Carere A. Induction of chromosome malsegregation by halogenated organic solvents in *Aspergillus nidulans*: unspecific or specific mechanism? *Mutat Res* 1988;201:401-411.
13. Danan M, Hirbec S, Girard-Wallon CL, Lagrue G, Pinodeau J, Proteau J, Philbert M. Glomérulopathies et solvants organiques des graisses: revue de la littérature et étude expérimentale animale avec le tétrachloréthane 1-1-2-2. *Arch Mal Prof* 1983;44:235-245.
14. Deguchi T. A fundamental study of the threshold limit values for solvent mixtures in the air - Effects of single and mixed chlorinated hydrocarbons upon the level of serum transaminases in rats. *J Osaka City Med Cent* 1972;21:187-209.
15. DeMarini DM, Brooks HG. Induction of prophage lambda by chlorinated organics: Detection of some single-species/single-site carcinogens. *Environ Mol Mutagen* 1992;19:98-111.
16. Elliott JM. Report of a fatal case of poisoning by tetrachloroethane. *J R Army Med Corp* 1933;60:373-374.
17. Eriksson C, Brittebo EB. Epithelial binding of 1,1,2,2-tetrachloroethane in the respiratory and upper alimentary tract. *Arch Toxicol* 1991;65:10-14.
18. Fiessinger N, Wolf M, Blum G. Les hépatites expérimentales de la Souris après inhalation de tétrachlorure d'éthane. *C R Soc Biol Ses Filia* 1922;87;19-20.
19. Forbes G. Tetrachlorethane poisoning. *Br Med J* 1943;1:348-350.
20. Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987;10, suppl 10:1-175.
21. Gargas ML, Andersen ME. Determining kinetic constants of chlorinated ethane metabolism in the rat from rates of exhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;99:344-353.
22. Gobbato F, Bobbio G. Investigation of the cardiovascular function in 75 industrial workers employed in the production of tetrachloroethane, trichloroethylene and perchloroethylene. *Securitas* 1968;53:43-63.

23. Gohlke R, Schmidt P. Zur subakuten Wirkung geringer Konzentrationen chlorierter Äthane ohne und mit zusätzlicher Äthanolbelastung auf Ratten. II. Histologische, histochemische und morphometrische Untersuchungen. *Int Arch Arbeitsmed* 1972;30:299-312.
24. Halpert J, Neal RA. Cytochrome P-450-dependent metabolism of 1,1,2,2-tetrachloroethane to dichloroacetic acid in vitro. *Biochem Pharmacol* 1981;30:1366-1368.
25. Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen* 1983;suppl 1:3-142.
26. Heffter A, Joachimoglu G. Die Wirkungen des Tetrachloraethans. *Vierteljahr Schrift Gerichtl Med* 1914;48, suppl 2:192-204.
27. Heffter A, Kraus. Gewerbliche Vergiftungen durch Tetrachloraethan. *Vierteljahr Schrift Gerichtl Med* 1914;48 :109-114.
28. Horiguchi S, Morioka S, Utsunomiya T, Shinagawa K, Korenari T. A survey of the actual conditions of artificial pearl factories with special reference to the work using tetrachloroethane. *Jap J Ind Health* 1964;6:17-22.
29. Horiuchi K, Horiguchi S, Hashimoto K, Kadowaki K, Aratake K. Studies on the industrial tetrachloroethane poisoning (2). *Osaka City Med J* 1962;8:29-38.
30. IARC. 1,1,1,2-Tetrachloroethane. In: *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol 41*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1986:87-97.
31. IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Suppl 7*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1987:72, 354-355.
32. IARC. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 63*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1995.
33. Ikeda M, Ohtsuji H. A comparative study of the excretion of Fujiwara reaction-positive substances in urine of humans and rodents given trichloro- or tetrachloro-derivatives of ethane and ethylene. *Br J Ind Med* 1972;29:99-104.
34. Jeney E, Bartha F, Kondor L, Szendrei S. Prevention of industrial tetrachloroethane intoxication - Part III. *Egészségtudomány* 1957;1:155-164.
35. Kanada M, Miyagawa M, Sato M, Hasegawa H, Honma T. Neurochemical profile of effects of 28 neurotoxic chemicals on the central nervous system in rats. Effects of oral administration on brain contents of biogenic amines and metabolites. *Ind Health* 1994;32:145-164.
36. Konietzko H. Chlorinated ethanes: Sources, distribution, environmental impact, and health effects. *Hazard Assessm Chem* 1984;3:401-448.
37. Larson JL, Bull RJ. Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;115:268-277.
38. Lazarew NW. Über die narkotische Wirkungskraft der Dämpfe der Chlorderivaten des Methans, des Äthans und des Äthylens. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1929;141:19-24.
39. Lehmann KB. Experimentelle Studien über den Einfluss technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus. Die gechlorten Kohlenwasserstoffe der Fettreihe. *Arch Hyg* 1911;74:24-28.
40. Lehmann KB, Schmidt-Kehl L. Die 13 wichtigsten Chlorkohlenwasserstoffe der Fettreihe vom Standpunkt der Gewerbehygiene. *Arch Hyg Bakteriol* 1936;116:131-268.
41. Lilliman B. Suggested mechanism of poisoning by liquid tetrachloroethane. *Analyst* 1949;74:510-511.
42. Lobo-Mendonca R. Tetrachloroethane - A survey. *Br J Ind Med* 1963;20:50-56.

43. Loew GH, Rebagliati M, Poulsen M. Metabolism and relative carcinogenic potency of chloroethanes: A quantum chemical structure-activity study. *Cancer Biochem Biophys* 1984;7:109-132.
44. Luotamo M, Riihimäki V. DECOS and NEG basis for an occupational standard. Tetrachloroethane. *Arbete och Hälsa* 1996;28:1-46.
45. Lynch PG. Acute tetrachlorethane poisoning - A report on a fatal case. *J Foren Med* 1967;14:118-120.
46. Mersch-Sundermann V. Untersuchungen zur Mutagenität organischer Mikrokontaminationen in der Umwelt. II. Mitteilung: Die Mutagenität leichtflüchtiger Organohalogene im Salmonella-Mikrosomen-Test (Ames-Test) unter Berücksichtigung der Kontaminationen von Grund- und Trinkwässern. *Zbl Bakt Hyg* 1989;187:230-243.
47. Milman HA, Story DL, Riccio ES, Sivak A, Tu AS, Williams GM, Tong C, Tyson CA. Rat liver foci and in vitro assays to detect initiating and promoting effects of chlorinated ethanes and ethylenes. *Ann NY Acad Sci* 1988;534:521-530.
48. Minot GR, Smith LW. The blood in tetrachlorethane poisoning. *Arch Int Med* 1921;28:687-702.
49. Mirsalis JC, Tyson CK, Steinmetz KL, Loh EK, Hamilton CM, Bakke JP, Spalding JW. Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: Testing of 24 compounds. *Environ Mol Mutagen* 1989;14:155-164.
50. Mitoma C, Steeger T, Jackson SE, Wheeler KP, Rogers JH, Milman HA. Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem Toxicol* 1985;8:183-194.
51. Morgan A, Black A, Belcher DR. The excretion in breath of some aliphatic halogenated hydrocarbons following administration by inhalation. *Ann Occup Hyg* 1970;13:219-233.
52. Müller L. Experimenteller Beitrag zur Tetrachloräthanvergiftung. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 1932;2:326-329.
53. NCI. *Bioassay of 1,1,2,2-tetrachloroethane for possible carcinogenicity*. Bethesda MD: National Cancer Institute, 1978.
54. Nestmann ER, Lee EG-H. Mutagenicity of constituents of pulp and paper mill effluent in growing cells of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1983;119:273-280.
55. Nestmann ER, Lee EG-H, Matula TI, Douglas GR, Mueller JC. Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian-microsome assay. *Mutat Res* 1980;79:203-212.
56. NIOSH. *Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to 1,1,2,2-tetrachloroethane*. Cincinnati, Ohio: National Institute for Occupational Safety and Health, 1976.
57. Norman JE, Robinette CD, Fraumeni JF. The mortality experience of army World War II chemical processing companies. *J Occup Med* 1981;23:818-822.
58. NTP. *Carcinogenesis Studies of 1,1,1,2-Tetrachloroethane in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage)*. Technical Report No 237. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program, 1983.
59. Pantelitsch M. *Versuche über die Wirkung gechlorter Methane und Aethane auf Mäuse zugleich ein Beitrag zur relativen Empfindlichkeit von Maus und Katze gegen Gifte*. Inaugural-Dissertation. Würzburg: Hygienischen Institute der Universität Würzburg, 1933: 1-13.
60. Paolini M, Sapigni E, Mesirca R, Pedulli GF, Corongiu FP, Dessi MA, Cantelli-Forti G. On the hepatotoxicity of 1,1,2,2-tetrachloroethane. *Toxicology* 1992;73:101-115.

61. Roldán-Arjona T, Garcia-Pedrajas MD, Luque-Romero FL, Hera C, Pueyo C. An association between mutagenicity of the Ara test of Salmonella typhimurium and carcinogenicity in rodents for 16 halogenated aliphatic hydrocarbons. *Mutagenesis* 1991;6:199-205.
62. Schmidt P, Binnewies S, Gohlke R, Rothe R. Zur subakuten Wirkung geringer Konzentrationen chlorierter Äthane ohne und mit zusätzlicher Äthanolbelastung auf Ratten. I. Biochemische und toxikometrische Aspekte, insbesondere Befunde bei subakuter und chronischer Einwirkung von 1,1,2,2-Tetrachloräthan. *Int Arch Arbeitsmed* 1972;30:283-298.
63. Schmidt R. Zur embryotoxischen und teratogenen Wirkung von Tetrachloräthan - tierexperimentelle Untersuchungen. *Biol Rundschau* 1976;14:220-223.
64. Schmidt P, Burck D, Bürger A, et al. Zur Hepatotoxizität von Benzol, 1,1,2,2-Tetrachlorethan und Tetrachlorkohlenstoff. *Z Gesamt Hyg* 1980;26:167-172.
65. Sherman JB. Eight cases of acute tetrachlorethane poisoning. *J Trop Med Hyg* 1953;56:139-140.
66. Story DL, Meierhenry EF, Tyson CA, Milman HA. Differences in rat liver enzyme-altered foci produced by chlorinated aliphatics and phenobarbital. *Toxicol Ind Health* 1986;2:351-362.
67. Strobel K, Grummt T. Aliphatic and aromatic halocarbons as potential mutagens in drinking water. III. Halogenated ethanes and ethenes. *Toxicol Environ Chem* 1987;15:101-128.
1. Tennant RW, Margolin BH, Shelby MD, et al. Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from in vitro genetic toxicity assays. *Science* 1987;236:933-941.
69. Tennant RW, Spalding JW, Stasiewicz S, Caspary WD, Mason JM, Resnick MA. Comparative evaluation of genetic toxicity patterns of carcinogens and noncarcinogens: Strategies for predictive use of short-term assays. *Environ Health Perspect* 1987;75:87-95.
70. Theiss JC, Stoner GD, Shimkin MB, Weisburger EK. Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 1977;37:2717-2720.
71. Thompson JA, Ho B, Mastovich SL. Reductive metabolism of 1,1,1,2-tetrachloroethane and related chloroethanes by rat liver microsomes. *Chem Biol Interact* 1984;51:321-333.
72. Tomasi A, Albano E, Bini A, Botti B, Slater TF, Vannini V. Free radical intermediates under hypoxic conditions in the metabolism of halogenated carcinogens. *Toxicol Pathol* 1984;12:240-246.
73. Torkelson TR. Halogenated aliphatic hydrocarbons. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology Vol II E*. 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 1994:4132-4137.
74. Town C, Leibman KC. The in vitro dechlorination of some polychlorinated ethanes. *Drug Metabol Dispos* 1984;12:4-8.
75. Truffert L, Girard-Wallon C, Emmerich E, Neauport C, Ripault J. Mise en évidence expérimentale précoce de l'hépatotoxicité de certains solvants chlorés par l'étude de la synthèse de l'ADN hépatique. *Arch Mal Prof Med Trav Secur Soc* 1977;38:261-263.
76. Truhaut R, Phu Lich N, Dutertre-Catella H, Molas G, Ngoh Huyen V. Contribution to the toxicological study of 1,1,1,2-tetrachloroethane. *Arch Mal Prof* 1974;35:593-608.
77. Tu AS, Murray TA, Hatch KM, Sivak A, Milman HA. In vitro transformation of BALB/c-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Lett* 1985;28:85-92.
78. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Vol A6, 5th rev ed. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1986.
79. US EPA. *Dermal Exposure Assessment. Principles and Applications*. EPA/600/8-91/011B. Washington DC: Environmental Protection Agency, 1992.
80. Vogel EW, Nivard MJM. Performance of 181 chemicals in a Drosophila assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 1993;8:57-81.

81. Warner JR, Hughes TJ, Claxton LD. Mutagenicity of 16 volatile organic chemicals in a vaporization technique with *Salmonella typhimurium* TA100. *Environ Mol Mutagen* 1988;11, suppl 11:111-112.
82. Whittaker SG, Zimmermann FK, Dicus B, Piegorsch WW, Resnick MA, Fogel S. Detection of induced mitotic chromosome loss in *Saccharomyces cerevisiae* - An interlaboratory assessment of 12 chemicals. *Mutat Res* 1990;241:225-242.
83. Williams GM, Mori H, McQueen CA. Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat Res* 1989;221:263-286.
84. Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 1985;7:677-702.
85. Yllner S. Metabolism of 1,1,2,2-tetrachloroethane-14C in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol* 1971;29:499-512.

## **Sammanfattning**

Lundberg P (ed). Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 18. *Arbete och Hälsa* 1997;24, s 1-79.

Sammanställningar baserade på kritisk genomgång och värdering av de vetenskapliga fakta, vilka är relevanta som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Volymen omfattar de underlag som avgivits från Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden under perioden juli 1996 - juni 1997.

Nyckelord: Cyanoakrylater, Dietylenglykoetyleter (DEGEE) och acetat, Eten, Hygieniskt gränsvärde, Kaliumaluminiumfluorid, Mangan, Platina, Tetraklorethan, Vetenskapligt underlag.

## **Summary**

Lundberg P (ed). Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. 18. *Arbete och Hälsa* 1997;24, pp 1-79.

Critical evaluation of those scientific data which are relevant as a background for discussion of Swedish occupational exposure limits. This volume consists of the consensus reports given by the Criteria Group at the Swedish National Institute of Occupational Health between July, 1996 and June, 1997.

Key Words: Cyanoacrylates, Diethyleneglycol ethylether (DEGEE) + acetate, Ethylene, Manganese, Occupational Exposure Limit, Platinum, Potassium aluminum fluoride, Scientific Basis, Tetrachloroethane.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XVIII" is published in *Arbete och Hälsa* 1997;25.

## BILAGA

### Tidigare publicerade Vetenskapliga underlag

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH volym nr	
Acetaldehyd	1987-02-17	1987:38	(8)
Acetamid	1991-12-11	1992:46	(13)
Aceton	1987-10-20	1988:31	(9)
Acetonitril	1989-09-12	1991:7	(11)
Akrylamid	1991-04-17	1992:2	(12)
Akrylater	1984-09-12	1985:31	(6)
Akrylnitril	1987-04-28	1987:38	(8)
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983:35	(4)
Alifatiska monoketoner	1990-09-05	1992:2	(12)
Alkaner, C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub>	1983-06-01	1983:35	(4)
Allylalkohol	1986-09-09	1987:38	(8)
Allylamin	1983-08-25	1983:35	(4)
Allylklorid	1989-06-06	1989:31	(10)
Aluminium	1982-04-21	1982:23	(3)
reviderat	1994-09-14	1995:18	(16)
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19	(1)
Ammoniak	1987-04-28	1987:38	(8)
Amylacetat	1983-03-23	1983:35	(4)
Anilin	1988-10-26	1989:31	(10)
Antrakinon	1987-11-26	1988:31	(9)
Arsenik, oorganisk	1980-12-09	1982:8	(2)
reviderat	1984-02-15	1984:43	(5)
Arsin	1987-10-20	1988:31	(9)
Asbest	1981-10-21	1982:23	(3)
Barium	1987-06-16	1987:38	(8)
reviderat	1994-01-26	1994:29	(15)
Bensen	1981-03-04	1982:8	(2)
reviderat	1988-02-24	1988:31	(9)
Bensoylperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Beryllium	1984-04-25	1984:43	(5)
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	1990-09-05	1992:2	(12)
Bomullsdamm	1986-02-14	1986:34	(7)
Bornitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Borsyra, Borax	1982-10-06	1983:35	(4)
Butadien	1985-10-23	1986:34	(7)
1-Butanol	1981-06-17	1982:23	(3)
Butanoler	1984-06-06	1984:43	(5)
Butylacetat	1984-06-06	1984:43	(5)
Butylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Butylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Cykloalkaner, C <sub>5</sub> -C <sub>15</sub>	1984-04-25	1984:43	(5)
Cyklohexanon	1982-03-10	1982:23	(3)
Cyklohexanonperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Cyklohexylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Diacetonalkohol	1988-12-14	1989:31	(10)

1,2-Dibrom-3-klorpropan	1979-05-30	1981:19	(1)
Dicyklopentadien	1994-03-23	1994:29	(15)
Dietanolamin	1991-09-04	1992:46	(13)
Dietylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
2-Dietylaminooetanol	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietylglykol	1992-09-16	1993:36	(14)
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24	(17)
Dietylglykolmonobutyleter	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietyltriamin	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	1995-01-25	1995:18	(16)
Difenylamin	1995-01-25	1995:18	(16)
4,4'-Difenyl-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Diisocyanater	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	1988-04-27	1988:31	(9)
Diisopropylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Diklordifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
1,2-Dikloretan	1980-02-29	1981:19	(1)
Diklormetan	1980-02-29	1981:19	(1)
Dikumylperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Dikväveoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
N,N-Dimetylacetamid	1994-03-23	1994:29	(15)
N,N-Dimetylanilin	1989-12-12	1991:7	(11)
Dimetyldisulfid	1986-09-09	1987:38	(8)
Dimetyleter	1994-09-14	1995:18	(16)
Dimetyletylamin	1991-06-12	1992:2	(12)
Dimetylformamid	1983-03-23	1983:35	(4)
Dimetylhydrazin	1993-01-27	1993:36	(14)
Dimetylsulfid	1986-09-09	1987:38	(8)
Dimetylsulfoxid, DMSO	1991-12-11	1992:46	(13)
Dinitrotoluen	1991-04-17	1992:2	(12)
Dioxan	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	1992-03-04	1992:46	(13)
Dipropylglykol	1993-05-26	1993:36	(14)
Dipropylglykolmonometyleter	1990-12-12	1992:2	(12)
Disulfiram	1989-10-31	1991:7	(11)
Enzymer, industriella	1996-06-05	1996:24	(17)
Etanolamin	1991-09-05	1992:46	(13)
Etanolånga	1990-05-30	1991:7	(11)
Etylacetat	1990-03-28	1991:7	(11)
Etylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Etylamylketon	1990-09-05	1992:2	(12)
Etylbensen	1986-12-16	1987:38	(8)
Etylendiamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Etylglykol	1981-10-21	1982:23	(3)
Etylglykoldinitrat	1985-02-13	1985:31	(6)
Etylglykolmonoisopropyleter	1994-11-16	1995:18	(16)
Etylglykolmonopropyleter + acetat	1993-09-15	1994:29	(15)
Etylenklorid	1980-02-29	1981:19	(1)
Etylenoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
Etyleter	1993-01-27	1993:36	(14)
Etylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Etylklorid	1991-12-11	1992:46	(13)
Fenol	1985-02-13	1985:31	(6)
Ferbam	1989-09-12	1991:7	(11)
Fluorväte	1984-04-25	1984:13	(5)



Formaldehyd	1979-05-30	1991:7	(1)
reviderat	1982-08-25	1983:35	(4)
Formamid	1989-12-12	1991:7	(11)
Fotogen	1988-02-24	1988:31	(9)
Freoner	1982-06-02	1982:23	(3)
Ftalater	1982-12-08	1983:35	(4)
Ftalsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Furfural	1984-04-25	1984:43	(5)
Furfurylalkohol	1985-02-13	1985:31	(6)
Gallium	1995-01-25	1995:18	(16)
Glykoletrar	1982-10-06	1983:35	(4)
Glyoxal	1995-09-13	1996:24	(17)
Halotan	1985-04-25	1985:31	(6)
2-Heptanon	1990-09-05	1992:2	(12)
3-Heptanon	1990-09-05	1992:2	(12)
Hexakloretan	1993-09-15	1994:29	(15)
Hexametylendiisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Hexametylentetramin	1982-08-25	1983:35	(4)
n-Hexan	1982-01-27	1982:23	(3)
2-Hexanon	1990-09-05	1992:2	(12)
Hexylenglykol	1993-11-17	1994:29	(15)
Hydrazin	1992-05-13	1992:46	(13)
Hydrokinon	1989-10-31	1991:7	(11)
Indium	1994-03-23	1994:29	(15)
Industriella enzymer	1996-06-05	1996:24	(17)
Isoforon	1991-02-20	1992:2	(12)
Isoforondiisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Isopropanol	1981-12-09	1982:23	(3)
Isopropylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Isopropylbensen	1982-06-02	1982:23	(3)
Isopropylglykol	1994-11-16	1995:18	(16)
Järndimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	(11)
Kadmium	1980-01-18	1981:19	(1)
reviderat	1984-02-15	1984:43	(5)
reviderat	1992-05-13	1992:46	(13)
Kalciumnitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Kaprolaktam	1989-10-31	1991:7	(11)
Katekol	1991-09-04	1992:46	(13)
Klor	1980-12-09	1982:8	(2)
Klorbensen	1992-09-16	1993:36	(14)
o-Klorbensylidenmalononitril	1994-06-01	1994:29	(15)
Klordifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Klordioxid	1980-12-09	1982:8	(2)
Klorfenoler	1985-09-04	1986:34	(7)
Klorkresol	1990-12-12	1992:2	(12)
Kloropren	1986-04-16	1986:34	(7)
Kobolt	1982-10-27	1983:25	(4)
Kolmonoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
Koppar	1981-10-21	1982:23	(3)
Kreosot	1988-10-26	1989:31	(10)
Krom	1979-12-14	1981:19	(1)
reviderat	1993-05-25	1993:36	(14)
Kumen	1982-06-02	1982:23	(3)

Kvarts	1996-03-13	1996:24	(17)
Kvicksilver, oorganiskt	1984-05-25	1984:43	(5)
Kväveoxider	1985-12-11	1986:34	(7)
Lacknafta	1986-12-16	1987:38	(8)
Laktater	1995-03-29	1995:18	(16)
Litiumbornitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Litiumnitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Lustgas	1981-12-09	1982:23	(3)
Lösningsmedelsblandning, neurotoxicitet	1985-04-25	1985:31	(6)
Maleinsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Mangan	1983-02-15	1983:35	(4)
reviderat	1991-04-17	1992:2	(12)
Mesityloxid	1983-05-04	1983:35	(4)
Metakrylater	1984-09-12	1985:31	(6)
Metanol	1985-04-25	1985:31	(6)
Metylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Metylamylalkohol	1993-03-17	1993:36	(14)
Metylbromid	1988-04-27	1988:31	(9)
4,4'Metylendianilin	1987-06-16	1987:38	(8)
Metylenklorid	1980-02-29	1981:19	(1)
Metyletylketon	1985-02-13	1985:31	(6)
Metyletylketonperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Metylformiat	1989-12-12	1991:7	(11)
Metylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Metylisoamylketon	1990-09-05	1992:2	(12)
Metyljodid	1979-05-30	1981:19	(1)
Metylklorid	1992-04-03	1992:46	(13)
Metylkloroform	1981-03-04	1982:8	(2)
Metylmerkaptan	1986-09-09	1987:38	(8)
Metylmetakrylat	1993-03-17	1993:36	(14)
Metylpyrrolidon	1987-06-16	1987:38	(8)
Metyl-t-butyleter	1987-11-26	1988:31	(9)
Molybden	1982-10-27	1983:35	(4)
Monoklorbensen	1992-09-16	1993:36	(14)
Monoklorättiksyra	1991-02-20	1992:2	(12)
Monometylhydrazin	1992-04-03	1992:46	(13)
Mononitrotoluen	1991-02-20	1992:2	(12)
Monoterpener, några	1987-02-17	1987:38	(8)
Morfolin	1982-12-08	1983:35	(4)
reviderat	1996-06-05	1996:24	(17)
Myrsyra	1988-06-15	1988:31	(9)
Naturliga kristallina fibrer (utom asbest)	1991-06-12	1992:2	(12)
Nickel	1982-04-21	1982:23	(3)
Nitroetan	1989-04-04	1989:31	(10)
Nitroglycerin	1985-02-13	1985:31	(6)
Nitroglykol	1985-02-13	1985:31	(6)
Nitrometan	1989-06-06	1989:31	(10)
Nitropropan	1986-10-28	1987:38	(8)
2-Nitropropan	1995-03-29	1995:18	(16)
N-Nitrosoföreningar	1990-12-12	1992:2	(12)
Nitrosomorfolin	1982-12-08	1983:35	(4)
Nitrotoluen	1991-02-20	1992:2	(12)
Oljedimma	1981-04-08	1982:8	(2)
Organiska syraanhydrider, några	1989-09-12	1991:7	(11)

Oxalsyra	1988-02-24	1988:31	(9)
Ozon	1987-04-28	1987:38	(8)
Pappersdamm	1990-02-07	1991:7	(11)
Pentaerytritol	1994-09-14	1995:18	(16)
Peroxider, organiska	1985-02-13	1985:31	(6)
Piperazin	1984-09-12	1985:31	(6)
Plastdamm, vissa	1986-12-16	1987:38	(8)
Polyaromatiska kolväten	1984-02-15	1984:43	(5)
Polyisocyanater	1988-04-27	1988:31	(9)
Propen	1995-09-13	1996:24	(17)
Propionsyra	1987-11-26	1988:31	(9)
Propylacetat	1994-09-14	1995:18	(16)
Propylenglykol	1984-06-06	1984:43	(5)
Propylenglykolmonometyleter	1986-10-28	1987:38	(8)
Propylenglykoldinitrat	1983-05-04	1983:35	(4)
Propylenoxid	1986-06-11	1986:34	(7)
Pyridin	1992-05-13	1992:46	(13)
Resorcinol	1991-09-04	1992:46	(13)
Selen	1985-12-11	1986:34	(7)
reviderat	1993-02-22	1993:36	(14)
Silver	1986-10-28	1987:38	(8)
Spannmålsdamm	1988-12-14	1989:31	(10)
Stearater, några	1993-11-17	1994:29	(15)
Stearater, metall-, några	1993-09-15	1994:29	(15)
Stenkolsdamm	1986-09-09	1987:38	(8)
Strontium	1994-01-26	1994:29	(15)
Styren	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	1989-10-31	1991:7	(11)
Svaveldioxid	1985-04-25	1985:31	(6)
Svavelväte	1983-05-04	1983:35	(4)
Syntetiska oorganiska fibrer	1981-03-04	1982:8	(2)
reviderat	1987-12-01	1988:31	(9)
Syntetiska organiska och oorganiska fibrer	1990-05-30	1991:7	(11)
Talk, damm	1991-06-12	1992:2	(12)
Terpener, vissa mono-	1987-02-17	1987:38	(8)
Tetrabrometan	1990-05-30	1991:7	(11)
1,1,1,2-Tetrafluoretan	1995-03-29	1995:18	(16)
Tetrahydrofuran	1989-10-31	1991:7	(11)
Tetrakloretylen	1980-02-29	1981:19	(1)
Tetranitrometan	1989-04-04	1989:31	(10)
Tioglykolsyra	1994-06-01	1994:29	(15)
Tiourinämne	1987-12-01	1988:31	(9)
Titandioxid	1989-12-21	1989:31	(10)
Tiuramer, vissa	1989-10-31	1991:7	(11)
Toluen	1980-02-29	1981:19	(1)
Toluen-2,4-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Toluen-2,6-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Trietanolamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Trietylamin	1984-12-05	1985:31	(6)
1,1,1-Trikloretan	1981-03-04	1982:8	(2)
Trikloretylen	1979-12-14	1981:19	(1)
Triklorfluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Triklorbensener	1992-09-16	1993:36	(14)
1,1,2-Triklor-1,2,2-trifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)

Trimellitsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Trimetylolpropan	1994-11-16	1995:18	(16)
Trinitrotoluen	1991-04-17	1992:8	(12)
Trädamm	1981-06-17	1982:8	(2)
Vanadin	1983-03-15	1983:35	(4)
Vinylacetat	1989-06-06	1989:31	(10)
Vinyltoluen	1990-12-12	1992:2	(12)
Vätefluorid	1984-04-25	1984:43	(5)
Väteperoxid	1989-04-04	1989:31	(10)
Xylen	1980-02-29	1981:19	(1)
Zink	1982-04-21	1982:23	(3)
Zinkdimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	(11)
Ziram	1989-09-12	1991:7	(11)
Ättiksyra	1988-06-15	1988:31	(9)

Insänt för publicering 29 oktober 1997