

1999:25

Vetenskapliga Underlag för Hygieniska Gränsvärden 20

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden
Ed. Johan Montelius

ARBETE OCH HÄLSA VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 91-7045-544-9 ISSN 0346-7821 <http://www.niwl.se/ah/>



Arbetslivsinstitutet

Arbetslivsinstitutet är ett nationellt kunskapscentrum för arbetslivsfrågor. På uppdrag av Näringsdepartementet bedriver institutet forskning, utbildning och utveckling kring hela arbetslivet.

Arbetslivsinstitutets mål är att bidra till:

- Förnyelse och utveckling av arbetslivet
- Långsiktig kunskaps- och kompetensuppbyggnad
- Minskade risker för ohälsa och olycksfall

Forskning och utveckling sker inom tre huvudområden; arbetsmarknad, arbetsorganisation och arbetsmiljö. Forskningen är mångvetenskaplig och utgår från problem och utvecklingstendenser i arbetslivet. Verksamheten bedrivs i ett tjugotal program. En viktig del i verksamheten är kommunikation och kunskapspridning.

Det är i mötet mellan teori och praktik, mellan forskare och praktiker, som det skapas nya tankar som leder till utveckling. En viktig uppgift för Arbetslivsinstitutet är att skapa förutsättningar för dessa möten. Institutet samarbetar med arbetsmarknadens parter, näringsliv, universitet och högskolor, internationella intressenter och andra aktörer.

Olika regioner i Sverige har sina unika förutsättningar för utveckling av arbetslivet. Arbetslivsinstitutet finns i Bergslagen, Göteborg, Malmö, Norrköping, Solna, Stockholm, Söderhamn, Umeå och Östersund.

För mer information eller kontakt, besök vår webbplats www.niwl.se

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Staffan Marklund
Redaktion: Mikael Bergenheim, Anders Kjellberg, Birgitta Meding, Gunnar Rosén och Ewa Wigaeus Hjelm

© Arbetslivsinstitutet & författarna 1999
Arbetslivsinstitutet,
112 79 Stockholm

ISBN 91-7045-544-9
ISSN 0346-7821
<http://www.niwl.se/ah/>
Tryckt hos CM Gruppen

Förord

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden vid Arbetslivsinstitutet 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 originallitteratur 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. Författaren till utkast framgår av innehållsförteckningen. 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 utkasten vid Kriteriegruppens möten godkänns de och antages som Kriteriegruppens vetenskapliga underlag (consensus). Underlagen tillställs Arbetarskyddsstyrelsens sekretariat för hygieniska gränsvärden.

Detta är den 20:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden juli 1998 till och med juni 1999. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 109). Redigering för tryckning har gjorts av Karin Sundström.

Johan Högberg
Ordförande

Johan Montelius
Sekreterare

Kriteriegruppen har följande sammansättning (juni 1999)

Olav Axelson		Yrkes- och Miljömedicin Universitetssjukhuset, Linköping
Sven Bergström		LO
Christer Edling		Arbets- och Miljömedicin Akademiska sjukhuset, Uppsala
Lars Erik Folkesson		Metallindustriarbetareförbundet
Lars Hagmar		Yrkes- och Miljömedicin Universitetssjukhuset, Lund
Johan Högberg	Ordförande	Toxikologi och Riskbedömning Arbetslivsinstitutet
Anders Iregren		Toxikologi och Riskbedömning Arbetslivsinstitutet
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Toxikologi och Riskbedömning Arbetslivsinstitutet
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin Norrlands Universitetssjh. Umeå
Kjell Larsson		Lung och Klimatprogrammet Arbetslivsinstitutet
Ulf Lavenius		Fabriksarbetareförbundet
Carola Lidén		Yrkes- och Miljödermatologi Karolinska sjukhuset, Stockholm
Johan Montelius	Sekreterare	Toxikologi och Riskbedömning Arbetslivsinstitutet
Bengt Olof Persson	Observatör	Enh. för Medicin Arbetskyddsstyrelsen
Bengt Sjögren		Toxikologi och Riskbedömning Arbetslivsinstitutet
Harri Vainio		Institutet för Miljömedicin Karolinska Institutet
Kerstin Wahlberg	Observatör	Enh. för Kemi Arbetskyddsstyrelsen
Arne Wennberg		Internationella sekretariatet Arbetslivsinstitutet
Olof Vesterberg		Lung och Klimatprogrammet Arbetslivsinstitutet

Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

Cyanamid	1
Utkast: Ulla Stenius, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet/Arbetslivsinstitutet	
Fosforklorider	7
Utkast: Birgitta Lindell, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet	
Glutaraldehyd	15
Utkast: Per Lundberg, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet	
Metyl-tert-butyleter	22
Utkast: Annsofi Nihlén, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet	
Dimetyladipat, -glutarat, -succinat	37
Utkast: Birgitta Lindell, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet	
Trifluoretan och Pentafluoretan	46
Utkast: Birgitta Lindell, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet	
Kalciumoxid, -hydroxid	52
Utkast: Håkan Löfstedt, Yrkes- och miljömedicinska kliniken, Regionsjukhuset, Örebro	
Cyklohexanon	60
Utkast: Jill Järnberg, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet	
Laktatestrar	73
Utkast: Per Lundberg, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet	
Etylenglykolmetyleter + acetat	81
Utkast: Gunnar Johanson, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet	
Tiourinämne	94
Utkast: Margareta Warholm, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet/Arbetslivsinstitutet	
Sammanfattning	108
Summary	108
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	109

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Cyanamid

1998-09-30

Fysikalisk-kemiska data. Användning

CAS nr	420-04-2
Synonym	Amidocyanogen, karbimid, karbodiimid, vätecyanamid
Molekylformel	CH_2N_2
Strukturformel	$\text{H}_2\text{NC}=\text{N}$
Molvikt	42,04
Smältpunkt	45-46 °C
Kokpunkt	127 °C
Täthet	1,28 g/ml
Flampunkt	141 °C
Omräkningsfaktorer (25 °C)	1 ppm = 1,72 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,58 ppm

Vid rumstemperatur består cyanamid av kristaller som absorberar fukt från luften och bildar en fuktig fast substans eller lösning. Någon luktgräns är inte tillgänglig. Cyanamid är lösligt i vatten (78 g/100 ml). Cyanamid är även lösligt i alkohol och eter, men har låg löslighet i bensen.

Cyanamid används bl.a. i kemiska synteser och som gödnings- eller bekämpningsmedel. Cyanamid används även vid raffinering av malm och i trä- och gummiindustri. Cyanamid bildas även vid hydrolys av kalciumcyanamid som har liknande användning som cyanamid. Cyanamid och dess salter har även använts som läkemedel vid behandling av alkoholister då substansen hämmar aldehyddehydrogenas. Cyanamid är avregistrerad som läkemedel. Några uppgifter om luftkoncentrationer har inte påträffats i litteraturen.

Upptag, biotransformation, utsöndring

Cyanamid kan absorberas genom magtarmkanalen och via huden. Cyanamid metaboliseras huvudsakligen i lever av acetyl-S-CoA-beroende N-acetyltransferas till acetylcyanamid (26). En annan metabolismväg går via en reaktion inducerad av katalas (8). I en studie exponerades 6 försökspersoner för cyanamid (0,25 mg/kg kroppsvikt) peroralt. Av dosen utsöndrades 40% i urin som acetylcyanamid under 48 timmar. Det mesta utsöndrades under de första 12 timmarna. En 1 ml dos av 1%

cyanamidlösning (0,25 mg/kg) applicerades på 4x4 cm hud och exponeringen varade 6 timmar. Av dosen utsöndrades 7,7% som acetylcyanamid i urin (17).

Den huvudsakliga utsöndringen sker via urin. Hos försöksdjur har nästan all administrerad ¹⁴C-märkt cyanamid (8 mg/kg intraperitonealt (i.p.) för råtta och 1,6 mg/kg intravenöst (i.v.) och peroralt (p.o.) för hund och kanin) detekterats i urin och den huvudsakliga metaboliten har visats vara N-acetylcyanamid (11, 26). I en studie på råtta och hund uppnåddes högsta plasmakoncentrationen hos råtta 30 minuter efter peroral administration (4 mg/kg) och halveringstiden i plasma var 30-61 minuter för råtta och hund (1,4 mg/kg, i.v.) (21). Tecken på icke-linjär metabolism av cyanamid hos råtta har visats under steady-state förhållanden (0,005-32 mg/kg adm. i.p. med 45 min mellanrum). Clearance och "first passage" metabolism var inte konstant mellan doserna sannolikt på grund av mättnad av leverns biotransformationskapacitet (23).

Toxiska effekter

Humandata

Leverpåverkan av cyanamid har studerats vid behandling av alkoholister med cyanamid. I en studie undersöktes leverbiopsier från 37 patienter behandlade med cyanamid från 2 månader till 7 år. De dagliga doserna varierade mellan 45 och 180 mg. Utöver de leverförändringar man ser vid alkoholism fanns strukturella leverförändringar som fibros och bindvävsförändringar i alla biopsier samt viss typ av inklusionskroppar i hepatocyter (Lafora-liknande inklusions-kroppar bestående av lipidvesiklar, glykogen och rester av degenererade organeller) (19). I samma studie detekterades även förhöjda halter av leverenzym i blod (ALAT,ASAT) inducerade av cyanamid. Den histologiska bilden liknade levercirrhos och författarna drar slutsatsen att ju längre behandling desto större förändringar. Även i andra studier har visats att cyanamid vid användning mot alkoholism inducerar inklusionskroppar i leverceller (2, 19, 30, 31, 32).

Två fall av hudsensibilisering vid yrkesmässig hantering av cyanamid finns beskrivna (5, 6). En man som sensibiliserats i samband med hantering (under 1,5 år) av läkemedel innehållande cyanamid hade en positiv lapptestreaktion för ämnet (0,1% vattenlösning under 48 timmar) (6). Sensibilisering för cyanamid uppgavs vara ovanligt. I en annan fallrapport beskrivs en sensibilisering hos en kemist som bland annat arbetat med cyanamid. I lapptest visade han positivt resultat för 0,01% cyanamidlösning (5). I en studie från 1997 undersöktes 7 fall av cyanamidinducerade hudutslag. Patienterna hade behandlats med 7 ml 1%-ig cyanamidlösning/dag peroralt från 1 till 4 månader (14). Efter 10 dagar till 3 månader hade alla drabbats av hudutslag; fjällande dermatit hos 6 patienter och lichen-planus-liknande hudutslag hos en. Författarna drar slutsatsen att denna typ av reaktion kan ha varit ett vanligt men förbisett problem. I en fallrapport beskrivs en granulocytopeni och hudsensibilisering hos en man som behandlats med 100 mg cyanamid under 3 veckor (1). Symptomen försvann efter avbryten behandling.

I en studie undersöktes 21 personer vilka arbetade med kalciumcyanamidproduktion och 9 kontroller för endokrina funktioner (thyreoidea, testikel) (18). Studien var föranledd bland annat av djurstudier visande testikel-atrofier hos hanråttor (28). Som exponeringsmått användes N-acetylcyanamidhalten i urin efter arbetsdagens slut. Detta exponeringsmått visade klart en exponering hos de 21 arbetarna. Inga skillnader i endokrina funktioner (testosteron, follikelstimulerande hormon, luteiniseringshormon) mellan exponerade och kontroller påvisades.

Djurdata

LD₅₀ för råtta peroralt har beräknats till 125 mg/kg kroppsvikt (3) och intravenöst 56 mg/kg (13). Cyanamid orsakar hudirritation (13) och stark ögonirritation hos kanin (100 mg droppat i ögat) (7). I flera in vivo studier har cyanamid visats hämma alkoholdehydrogenasaktiviteten. Cyanamidbehandling (2 mg/kg, intraperitonealt 1 timme) hos råtta hämmade alkohol-dehydrogenas och ökade alkoholt toxiciteten (24). Upprepade exponeringar med 0,35 mg cyanamid/kg intraperitonealt (45 min mellanrum) gav total hämning av alkoholdehydrogenasaktiviteten (23). Ökade acetaldehydnivåer efter alkoholexponering påvisades hos råtta som förbehandlats med cyanamid (0,7 mg/kg peroralt) 45 min innan exponeringen. Även ökad alkoholhalt i blodet relaterades till förbehandling med cyanamid (10 mg/kg p.o.) (12, 25). Minskad kroppsvikt och ökad halt av monoaminer i hjärna registrerades hos råtta vid peroral eller intravenös administration av cyanamid (8 mg/kg >20 veckor) (22). Katalasaktiviteten i olika organ har visats vara minskad vid dosnivån >1,3 mg/kg (max efter 1 tim i.p.) hos råtta (9). Doser över 10 mg/kg (i.p., 4 tim) har visats öka nivån ketonkroppar hos råtta (10).

Mutagenicitet

I en studie på *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) och *Escherichia coli* gav inte cyanamid upphov till någon ökning av mutationsfrekvensen varken med eller utan metabolisk aktivering (4). I mikrokärntest på möss var cyanamid inte klastogent (16). Ökad frekvens mitotisk "gene conversion" och "nondisjunction" påvisades hos *Aspergillus nidulans* (29). Ingen ökad förekomst av DNA-strängbrott påvisades i hepatocyter exponerade för cyanamid in vitro (27).

Carcinogenicitet

I en kohort av 790 arbetare i kalciumkarbidproducerande fabrik studerades cancerincidens och mortalitet. Ingen ökad cancerincidens fanns bland de 117 som arbetat med cyanamid/dicyandiamidproduktion i minst 18 månader under perioden 1953-1970 (15). Exponering ej angiven. National Cancer Institute i USA har testat kalciumcyanamid (som vid hydrolys bildar cyanamid) för dess carcinogena effekt i en tvåårsstudie (20). Ingen carcinogen effekt på råttor och möss detekterades.

Teratogenicitet

I en tvågenerations reproduktion/fertilitetsstudie på råttor gavs 2-25 mg cyanamid/kg peroralt under 70 dagar dagligen före parning till hanar och under eller före (15 dagar, dagligen) graviditeten för honor. Minskad kroppsvikt hos honor observerades samt minskning i antalet korpora lutea, implantat, och antalet nyfödda i den högsta dosgruppen (25 mg/kg). F₀ generationen uppvisade även minskad fertilitet och bilaterala testikelatrofier hos hanar i den högsta dosgruppen. Ingen påverkan på F₁ generationen kunde påvisas. NOEL (no observed effect level) var 7 mg/kg (28).

Dos-effekt/dos-responssamband

Data saknas för bedömning av dos-effekt/dos-responssamband vid yrkesmässig exponering för cyanamid. Sambandet mellan dos, respons och effekt summeras i tabell 1 för försöksdjur.

Tabell 1. Sammanfattning av effekter på djur

Exponering mg/kg	Tid	Djurart	Effekt	Ref
125 p.o.	-	råttor	LD ₅₀	3
56 i.v.	-	råttor	LD ₅₀	13
25 p.o.	i 70 dagar (dagligen före parning)	hanråttor	minskad fertilitet, testikelatrofier	28
25 p.o.	i 15 dagar (dagligen före eller under dräktighet)	hanråttor	minskad: kroppsvikt, antalet korpora lutea, implantat och nyfödda	28
10 i.p.	4 tim	råttor	ökade nivåer ketonkroppar	10
8 p.o.	20 veckor	råttor	minskad kroppsvikt, ökade nivåer monoaminer i hjärna	22
2 i.p.	1 tim	råttor	hämmande alkoholdehydrogenasakt. och ökad alkoholtotoxicitet	24
1,3 i.p.	1 tim	råttor	hämmande katalasakt.	9
0,7 p.o.	45 min	råttor	ökade acetaldehyd nivåer	12, 25
0,35 p.o.	45 min mellanrum	råttor	hämmande alkohol dehydrogenasakt.	23

Slutsatser

Cyanamid hämmar bland annat alkoholdehydrogenas vid användning som läkemedel. Data för fastställande av kritisk effekt vid yrkesmässig exponering saknas. Cyanamid kan vara hudsensibiliserande på människa och visats ge ögonirritation på kanin.

Referenser

1. Ajima M, Usuki K, Igarashi A et al. Cyanamide-induced granulocytopenia. *Intern Med* 1997;36:640-642.
2. Bruguera M, Parés A, Heredia D, Rodés J. Cyanamide hepatotoxicity. Incidence and clinicopathological features. *Liver* 1987;7:216-222.
3. Budavari S, ed. *The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals and Drugs*. 11th ed. Rahway New Jersey, USA: Merck & Co, Inc. 1989:418.
4. Cadena A, Arso J, Valles JM, Llagostera M, Vericat JA. Evaluation of the possible mutagenicity of cyanamide by the Ames and Devoret tests. *Boll Chim Farm* 1984;123:75-83.
5. Calnan CD. Cyanamide. *Contact Dermatitis Newsletter* 1970;7:150.
6. Conde-Salazar L, Guimaraens D, Romero L, Harto A. Allergic contact dermatitis to cyanamide (carbodiimide). *Contact Dermatitis* 1981;6:329-330.
7. Deichmann WB, in *Toxicology of Drugs and Chemicals*, New York, Academic Press, 1969;190.
8. DeMaster EG, Shirota FN, Nagasawa HT. Catalase mediated conversion of cyanamide to an inhibitor of aldehyde dehydrogenase. *Alcohol* 1985;2:117-121.
9. DeMaster EG, Redfern B, Shirota FN, Nagasawa HT. Differential inhibition of rat tissue catalase by cyanamide. *Biochem Pharmacol* 1986;35:2081-2085.
10. DeMaster EG, Stevens JM. Acute effect of the aldehyde dehydrogenase inhibitors, disulfiram, pargyline and cyanamide, on circulating ketone body levels in the rat. *Biochem Pharmacol* 1988;37:229-234.
11. Dietrich RA, Troxell PA, Worth W, Erwin GV. Inhibition of aldehyde dehydrogenase in brain and liver by cyanamide. *Biochem Pharmacol* 1976;25:2733-2737.
12. Garcia de Torres G, Römer KG, Torres Alanis O, Freundt KJ. Blood acetaldehyde levels in alcohol-dosed rats after treatment with ANIT, ANTU, dithiocarbamate derivatives or cyanamide. *Drug Chem Toxicol* 1983;6:317-328.
13. Izmerov NF. *Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals Under Single Exposure*. Moscow, Centre of International Projects, GKNT 1982:40.
14. Kawana S. Drug eruption induced by cyanamide (carbimide): A clinical and histopathologic study of 7 patients. *Dermatology* 1997;195:30-34.
15. Kjuus H, Andersen A, Langård S. Incidence of cancer among workers producing calcium carbide. *Br J Ind Med* 1986;43:237-242.
16. Menargues A, Obach R, Valles JM. An evaluation of the mutagenic potential of cyanamide using the micronucleus test. *Mutat Res* 1984;136:127-129.
17. Mertschenk B, Bornemann W, Filser JG, von Meyer L, Rust U, Schneider J-C, Gloxhuber C. Urinary excretion of acetyl-cyanamide in rat and human after oral and dermal application of hydrogen cyanamide. *Arch Toxicol* 1991;65:268-272.
18. Mertschenk B, Bornemann W, Pickardt CR, Rust U, Schneider J-C, Gloxhuber C. Examinations on endocrine functions in employees from a calcium cyanamide production plant. *Zbl Arbeitsmed* 1993;43:254-258.

19. Moreno A, Vazquez JJ, Ruizdel Arbol L, Guillen FJ, Colina F. Structural hepatic changes associated with cyanamide treatment: cholangiolar proliferation, fibrosis and cirrhosis. *Liver* 1984;4:15-21.
20. National Cancer Institute. *Bioassay of calcium cyanamide for possible carcinogenicity*. Maryland, National Cancer Institute. Technical Report Series No.163, 1979.
21. Obach R, Colom H, Arso J, Peraire C, Prunonosa J. Pharmacokinetics of cyanamide in dog and rat. *J Pharm Pharmacol* 1989;41:624-627.
22. Obach R, Menargues A, Vallés J, Vallés JM, Garcia-Sevilla JA. Effects of cyanamide on body weight and brain monoamines and metabolites in rats. *Eur J Pharmacol* 1986;127:225-231.
23. Piera JP, Obach R, Sagrista ML, Bozal J. Inhibition of rat hepatic mitochondrial aldehyde dehydrogenase isozymes by repeated cyanamide administration: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. *Biopharm Drug Disp*. 1993;14:419-428.
24. Rikans LE. The oxidation of acrolein by rat liver aldehyde dehydrogenases Relation to allyl alcohol hepatotoxicity. *Drug Metabol Dispos* 1987;15:356-362.
25. Römer KG, Torres Alanis O, Garcia de Torres G, Freundt KJ. Delayed ethanol elimination from rat blood after treatment with thiram, tetramethylthiuram monosulfide, ziram or cyanamide. *Bull Environ Contam Toxicol* 1984;32:537-542.
26. Shirota FN, Nagasawa HT, Kwon CH, DeMaster EG. N-Acetylcyanamide, the major urinary metabolite of cyanamide in rat rabbit, dog and man. *Drug Metabol Dispos* 1984;12:337-344.
27. Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO. Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res* 1983;113:357-391.
28. Valles J, Obach R, Menargues A, Valles JM, Rives A. A two-generation reproduction-fertility study of cyanamide in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1987;61:20-25.
29. Vallini G, Pera A, de Bertoldi M. Genotoxic effects of some agricultural pesticides in vitro tested with *Aspergillus nidulans*. *Environ Pollution* 1983;30:39-58.
30. Vázquez JJ, Cervera S. Cyanamide-induced liver injury in alcoholics. *Lancet* 1980;1:361-362.
31. Vázquez JJ, Guillen FJ, Zozaya J, Lahoz M. Cyanamide-induced liver injury. A predictable lesion. *Liver* 1983;3:225-230.
32. Yokoyama A, Sato S, Maruyama K et al. Cyanamide-associated alcoholic liver disease: A sequential histological evaluation. *Alcoholism* 1995;19:1307-1311.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Fosforklorider

1998-09-30

Underlaget behandlar fosfortriklorid, fosforpentaklorid och fosforylchlorid.

Kemisk-fysikaliska data. Användning

Fosfortriklorid

CAS nr	7719-12-2
Synonymer	fosfor(III)klorid, triklorofosfin
Formel	PCl_3
Molvikt	137,33
Kokpunkt	76°C
Smältpunkt	-112°C *
Ångtryck	12,7 kPa (20°C)
Omräkningsfaktorer (20°C)	1 ppm = 5,70 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,175 ppm

Fosforpentaklorid

CAS nr	10026-13-8
Synonymer	fosfor(V)perklorid, pentaklorofosforan
Formel	PCl_5
Molvikt	208,24
Kokpunkt	sublimerar vid 160°C*
Smältpunkt	167°C (trippelpunkt)*
Omräkningsfaktorer (20°C)	1 ppm = 8,64 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,116 ppm

*värden från ref 14. I annan litteratur anges andra värden på kok- och smältpunkter.

Fosforylchlorid

CAS nr	10025-87-3
Synonymer	fosforyltrioklorid, triklorofosfinoxid, fosforoxiklorid, fosforoxitrioklorid
Formel	POCl_3
Molvikt	153,33
Kokpunkt	105,5°C
Smältpunkt	1°C
Ångtryck	3,6 kPa (20°C)
Omräkningsfaktorer (20°C)	1 ppm = 6,36 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,157 ppm

Fosfortriklorid är vid rumstemperatur en färglös vätska, som ryker i fuktig luft. Ämnet hydrolyseras under värmeutveckling och ger därvid fosforsyrlighet och saltsyra. Fosforpentaklorid föreligger vid rumstemperatur som ett fast, rykande, gulaktigt eller vitt till grönvitt ämne. Genom hydrolys övergår fosforpentaklorid i ett första steg till saltsyra och fosforylklorid. I ett andra steg hydrolyseras fosforylkloriden (färglös, rykande vätska) under värmeutveckling och ger fosforsyra och mer saltsyra. Fosfortriklorid, fosforpentaklorid och fosforylklorid är alla ämnen med stickande lukt (1, 2, 3, 12, 13, 17, 20).

Fosfortriklorid används bl a som intermediär vid framställning av pesticider, ytaktiva substanser, mjukgörare, bensintillsatser och färgämnen. Fosforpentaklorid förekommer som förtjockningsmedel. Fosforylklorid används vid tillverkning av mjukgörare och bensintillsatser, men även vid framställning av hydraulvätskor och brandskyddsmedel. Alla tre ämnena brukas som klorerande medel och katalysatorer (1, 2, 3).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Inga uppgifter har påträffats i litteraturen.

Toxiska effekter

Humandata

Ånga/damm (inklusive hydrolysisprodukter) av fosfortriklorid, fosforpentaklorid och fosforylklorid är irriterande/frätande på ögon och luftvägar, men uppgifter angående exponeringsnivåer saknas vanligen (5, 10, 11, 19, 22, 26, 27, 29). Fosfortriklorid och fosforpentaklorid har uppgivits vara starkt slemhinneirriterande (4, 29).

Fosforylklorid har rapporterats påverka såväl de övre som de nedre luftvägarna i hög grad och har uppgivits förorsaka fördröjda effekter i luftvägarna i större utsträckning än fosfortriklorid (10, 26, 29). Vid exponering för fosfortriklorid och hydrolysisprodukter har även hudirritation påvisats (17, 27). Frätskador på tänderna uppges ha förekommit vid yrkesmässig exponering för fosforklorider (21), men inga närmare uppgifter angående typ av exponering föreligger.

Även andra effekter än lokala irritationseffekter/frätskador har rapporterats i samband med exponering för fosforklorider. Illamående, kräkningar, huvudvärk och övergående höjningar av halten laktatdehydrogenas i serum rapporterades i en studie (27) hos flera personer i samband med akut exponering för fosfortriklorid och hydrolysisprodukter. I en annan studie (5) rapporterades yrsel och stark huvudvärk hos en person efter inandning under några sekunder av ånga av fosforpentaklorid. Vid korttidsexponering (i vissa fall bara några sekunder) för fosforylkloridånga har yrsel, illamående, kräkningar eller störningar i hjärtfunktionen noterats i flera studier (5, 10, 11). Förstorad lever, albuminuri och anemi har också rapporterats i enstaka fall efter exponering för fosforylkloridånga (22), men om ett orsakssamband föreligger är oklart.

Endast ett fåtal studier föreligger, där man rapporterat både exponeringsnivåer och symptom hos exponerade personer. I en studie (Dadej, 1962, citerad i 17)

rapporterades skador hos några personer som exponerats för fosfortriklorid och hydrolysisprodukter i samband med en explosion. Hos tre arbetare som exponerats under några få - några tiotals sekunder och som avled inom 24 timmar påvisades bl a allvarlig hudirritation, frätskador i ögonen, inflammation i bronkerna och lungödem. Irritation av ögon, luftvägar och hud observerades även hos en överlevande arbetare, som exponerats under åtskilliga sekunder. Koncentrationen av fosfortriklorid under 120 sekunder beräknades grovt ha uppgått till 36 800 mg/m³, medan koncentrationerna av saltsyra och fosforsyrighet grovt beräknades till 116 300 mg/m³ och 62 500 mg/m³.

I en rapport från NIOSH (25) rapporterades att av 37 arbetare, som uppgavs vara exponerade för fosfortriklorid och fosforylklorid, hade i genomsnitt 65% (24/37) akuta andningsbesvär t ex försvårad andning och tryckkänsla i bröstet åtminstone en gång per månad. Motsvarande siffra för icke exponerade (22 personer) var 5% (1/22). Inga signifikanta skillnader mellan grupperna förelåg dock i lungfunktionstester. Lufthalter uppmätta vid personlig provtagning under två dagar låg under detektionsgränserna för fosfortriklorid och fosforylklorid i nästan alla fall. I något enstaka fall förekom exponering för 5,7 mg/m³ fosfortriklorid (1 timme) respektive 4,2 mg/m³ fosforylklorid (25 minuter). Även vid en uppföljande medicinsk studie (16) två år senare uppgavs en signifikant skillnad mellan exponerade och oexponerade arbetare. Hälften (13 personer) av de exponerade arbetarna hade återkommande akuta andningsbesvär t ex tryckkänsla i bröstet och andfåddhet (5 personer ansåg att symptomen var arbetsrelaterade), medan ingen av de oexponerade arbetarna (11 personer) rapporterade dessa symptom.

I två studier från Italien (23, 24) redovisas effekter på 23 arbetare exponerade för fosfortriklorid respektive 20 arbetare exponerade för fosforoxiklorid. Lufthalterna varierade avsevärt. De uppgavs vanligen vara 10-20 mg/m³, men kunde ibland uppgå till över 150 mg/m³ (fosfortriklorid) respektive 70 mg/m³ (fosforoxiklorid). Uppgifter om hydrolysisprodukter saknas. Ljusskygghet, brännande känsla i ögon och hals, tryckkänsla i bröstet, hosta och ökad andningsfrekvens rapporterades hos några personer redan 2-6 timmar efter exponeringen och hos en del av dem utvecklades sedan bronkit. I andra fall dröjde det mellan 4-5 dagar och 8 veckor innan symptom uppträdde i form av lätt svalgirritation, bindhinneinflammation i ögat, hosta, andnöd och astmatisk bronkit. Även emfysem nämns. Redovisningen görs i form av enskilda fall. Någon systematisk sammanställning av fynden förekommer inte. Diagnostiken bygger endast på kliniska iakttagelser och röntgen och det nämns inget om exempelvis tidigare hälsotillstånd eller rökvanor. Detta ger en osäkerhet åt hur resultaten skall bedömas och de tillåter därför inga säkra slutsatser.

I en dåligt avrapporterad rysk studie (21) uppgavs att tröskelvärdet för irritation vid exponering av frivilliga försökspersoner för fosfortriklorid, fosforpentaklorid och fosforylklorid uppgick till 4 mg/m³, 10 mg/m³ respektive 1 mg/m³. Inga detaljer angående försöksuppläggning och resultat lämnas dock och uppgifterna kan därför inte bedömas.

Frätskador/brännskador på huden har rapporterats hos personer som blivit nedstänkta med fosfortriklorid eller fosforpentaklorid (koncentrationer anges ej) (9,19).

Djurdata

LC₅₀ vid exponering för ånga/aerosol av fosfortriklorid har i några studier rapporterats vara mellan 226 och >2582 mg/m³. Motsvarande värden för fosforylklorid har angivits till mellan 71 och 330 mg/m³ (18, 21, 28), medan LC₅₀ för fosforpentaklorid angivits till 205 mg/m³ (21). Peroral administration (råtta) har givit LD₅₀-värden på 18-550 mg/kg (fosfortriklorid), 600 mg/kg (fosforpentaklorid) respektive 380 mg/kg (fosforylklorid) (17, 18, 21). Inga uppgifter om LD₅₀ vid hudapplikation har påträffats, men ett LD_{Lo}-värde på 1260 mg/kg (kanin; 24 timmar) vid applikation av fosfortriklorid på huden har rapporterats (18). Vid prövning på huden på kanin har fosfortriklorid uppgivits kunna förorsaka frätskador (i en referens anges att ämnet var utspätt) (17, 18). Även fosforpentaklorid (koncentration anges ej) och fosforylklorid (oblandad) har uppgivits kunna ge frätskador vid försök på kaninhud (17, 18). Allvarlig ögonskada har också påvisats på försöksdjur vid applikation av fosfortriklorid (koncentration anges ej) och fosforylklorid (oblandad) i vätskeform (17, 18).

Vid exponering (4 timmar) för att fastställa LC₅₀-värden för fosfortriklorid och fosforylklorid har bl a rastlöshet, tecken på irritation, porfyrinutsöndring runt ögonen och ansträngd andning observerats hos försöksdjur (råtta, marsvin) (28). Vid exponering för fosfortriklorid påvisades dessutom svåra frätskador på näsborrar och tassar samt njurförändringar (nefros), medan irritationseffekter på luftstrupe, bronker och lungor noterades vid exponering för fosforylklorid. Aktuella dödsfall skedde inom 10 dagar (fosfortriklorid) respektive 48 timmar (fosforylklorid). Det uppgavs i studien att fosfortriklorid och fosforylklorid hydrolyserades till c:a 40% respektive 15% (28).

Effekter på ögon och luftvägar rapporterades i en studie på katt och kanin (ett djur/ grupp) vid inhalationsexponering för mellan 4 mg/m³ och 3870 mg/m³ fosfortriklorid under 3-10 timmar (6). Stor skillnad i känslighet mellan djurslagen noterades dock. Nysningar, hosta, saliv- och nossekretion samt minskad andningsfrekvens påvisades hos katt redan vid exponering för 4-5 mg/m³, medan effekter på ögon rapporterades vid exponering för lufthalter från 13-20 mg/m³. Vid histologisk undersökning (katt) konstaterades bl a vätskeansamling i lungorna (13-20 mg/m³). Vid exponering av kanin påvisades lätt rastlöshet, starkt minskad andningsfrekvens, lätta retsymptom och/eller lätt nossekretion hos två djur vid lufthalterna 13-20 mg/m³ respektive 13-27 mg/m³ (tabell 1).

I en rysk studie (21) uppgavs att tröskelvärdena för luftvägsirritation (råtta) vid exponering för fosfortriklorid, fosforpentaklorid respektive fosforylklorid var 5 mg/m³, 8 mg/m³ och 1 mg/m³. Det uppgavs emellertid också att den irriterande effekten var mer uttalad för fosfortriklorid (grumling av hornhinnan, sår runt mun och nos, kraftig luftvägsirritation) än för övriga fosforklorider. I samma studie

Tabell 1. Effekter hos försöksdjur vid inhalationsexponering för fosfortriklorid

Exponering	Djurslag	Effekter	Ref
930-1070 mg/m ³ 4 tim	katt, kanin (ett djur/ grupp)	katt: oro, salivsekretion, rodnad nos, ansträngd andning, frätskador på hornhinna och nos, lungsäcksinflammation, rodnad luftstrupe, död efter 36 timmar kanin: nysningar, oro, bindhinneinflammation, sekretion från ögon och nos	6
530-1090 mg/m ³ 6,5 tim	katt (ett djur)	salivsekretion, andnöd, död efter 390 minuter, frätskador på hornhinnan, lungemfysem, svullnad av struplocket	6
586 mg/m ³ 4 tim	råtta	LC ₅₀	28
330 mg/m ³ 6 tim	katt, kanin (ett djur/ grupp)	katt: oro, hosta, nysningar, salivsekretion, bindhinneinflammation, rinit, andnöd, rodnad nos, frätskador på hornhinna och nos, lungemfysem, svullnad av struplocket kanin: oro, nossekretion, rinit, minskad andningsfrekvens, andnöd, rodnad nos, frätskador på hornhinnan	6
282 mg/m ³ 4 tim	marsvin	LC ₅₀	28
226 mg/m ³	gnagare	LC ₅₀	21
40-90 mg/m ³ 7 tim	katt, kanin (ett djur/ grupp)	katt: nysningar, sekretion, hosta, andnöd, bindhinneinflammation, rodnad nos kanin: få symptom; dock starkt minskad andningsfrekvens	6
13-27 mg/m ³ 6 tim	katt, kanin (ett djur/ grupp)	katt: salivsekretion, andnöd kanin: lätta retsymptom, lätt nossekretion, minskad andningsfrekvens	6
13-20 mg/m ³ 6 tim	katt, kanin (ett djur/ grupp)	katt: saliv- och nossekretion, hosta, andnöd, bindhinneinflammation, vätskeansamling i lungorna kanin: obetydlig rastlöshet, starkt minskad andningsfrekvens	6
4-5 mg/m ³ 3 tim	katt (ett djur)	nysningar, hosta, saliv- och nossekretion, minskad andningsfrekvens	6

rapporterades att "dystrofiska förändringar" i framför allt lever, njurar och nervsystem påvisats vid engångsexponering för höga (ej angivna) lufthalter fosforklorider och att exponering för 10 mg/m³ under 4 timmar förorsakade en sänkning av pH i blod och urin. Uttalade morfologiska förändringar i bl a luftvägar, njurar, lever, benvävnad (osteoporos) och hjärna (degenerativa förändringar i nervceller)

samt cytogenetiska effekter (se nedan) uppgavs vidare ha påvisats efter 4 månaders exponering för 1,34 mg/m³ fosforylchlorid. Vid lufthalten 0,48 mg/m³ uppgavs irritation av luftvägarnas slemhinnor och ökad njurvikt ha noterats. Inga detaljer angående försöksuppläggning, kontrollgrupper etc lämnas emellertid och uppgifterna kan därför inte bedömas.

Mutagenicitet, carcinogenicitet, reproduktionstoxicitet

Mutagen effekt har inte påvisats vid prövning av fosfortriklorid på bakterier in vitro (15). I en rysk studie (21), som inte kan bedömas närmare (se ovan), uppgavs mutagen effekt samt cytostatisk effekt ha påvisats på råtta (benmärg) efter kronisk exponering för 1,34 mg/m³ fosforylchlorid, medan inga signifikanta förändringar uppgavs ha noterats vid lufthalten 0,48 mg/m³. Fosforylchlorid uppgavs också påverka rörligheten hos spermier, men inte influera spermatogenesisen (lufthalt anges ej).

Dos-effekt/dos-respons samband

Tillförlitliga mätningar av lufthalter vid yrkesmässig exponering för aktuella fosforklorider saknas i stor utsträckning. I två italienska studier uppgavs symptom på ögon- och luftvägsirritation vid exponering för fosfortriklorid respektive fosforylchlorid. Lufthalterna varierade, men uppgavs i båda fallen vanligen vara 10-20 mg/m³.

Effekter på försöksdjur vid inhalation av fosfortriklorid sammanfattas i tabell 1. Dosberoende påverkan på luftvägarna vid korttidsexponering för fosfortriklorid påvisades hos katt vid lufthalter från 4-5 mg/m³, medan dosberoende påverkan på ögon rapporterades vid lufthalter från 13-20 mg/m³.

Slutsatser

Den kritiska effekten vid exponering för fosfortriklorid, fosforpentaklorid och fosforylchlorid är luftvägsirritation. De kemiska egenskaperna hos fosfortriklorid, fosforpentaklorid och fosforylchlorid innebär att de även verkar irriterande/frätande på ögon och hud.

Referenser

1. ACGIH. Phosphorus oxychloride. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*, 6th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc. 1991:1255-1256.
2. ACGIH. Phosphorus pentachloride. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*, 6th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc. 1991:1257-1258.
3. ACGIH. Phosphorus trichloride. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*, 6th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc. 1991:1261-1262.

4. Beliles R P, Beliles E M. Phosphorous, selenium, tellurium, and sulfur. In Clayton G D, Clayton F E, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 1993:789-791.
5. Buess H, Lerner R. Über Asthma bronchiale und asthmoide Bronchitis in der chemischen Industrie. *Z Präventivmed* 1956;2:59-74.
6. Butjagin PW. Experimentelle Studien über den Einfluss technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus. *Arch f Hygiene* 1904;49:307-335.
7. DFG. Phosphoroxidchlorid. *MAK-Werten. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung*, 10th ed. Weinheim: Verlag Chemie, 1984, 10 pp.
8. DFG. Phosphortrichlorid. *MAK-Werten. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung*, 10th ed. Weinheim: Verlag Chemie, 1984, 9 pp.
9. Eldad A, Chaouat M, Weinberg A, Neuman A, Ben Meir P, Rotem M, Wexler MR. Phosphorous pentachloride chemical burn - a slowly healing injury. *Burns* 1992;18:340-341.
10. Floret E. Späterer Tod nach akuter Phosphoroxychloridvergiftung. *Zbl Gewerbehyg* 1929;6:282-283.
11. Herzog H, Pletscher A. Die Wirkung von industriellen Reizgasen auf die Bronchialschleimhaut des Menschen. *Schweiz Med Wochschr* 1955;20:477-481.
12. Hägg G. *Allmän och oorganisk kemi, femte upplagan*. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1963:526.
13. Kirk-Othmer. *Encyclopedia of Chemical Technology*, 2nd ed. Vol 15. New York: John Wiley & Sons, 1968:305-308.
14. Lide DR, Frederikse HPR. *CRC Handbook of chemistry and physics*. New York: CRC Press Inc 1995-1996:4-75, 4-76.
15. McMahon RE, Cline JC, Thompson CZ. Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens. *Cancer Res* 1979;39:682-693.
16. Moody P. *Health Hazard Evaluation Report HETA 81-089-965*. PB83-161190. FMC Corp. Nitro, West Virginia; NIOSH, Cincinnati, Ohio 1981.
17. Payne MP, Shillaker RO, Wilson AJ. *Toxicity review 30. Phosphoric acid, phosphorus pentoxide, phosphorus oxychloride, phosphorus pentachloride, phosphorus pentasulphide*. Sudbury, Suffolk, UK: Health and Safety Executive, 1993.
18. Randall DJ, Robinson EC. Acute toxicologic evaluation of phosphorus trichloride. *Acute Toxic Data* 1990;1:71-72.
19. Reinl W. Über gewerbliche Vergiftungen durch Phosphorverbindungen (Phosphorchloride, Phosphorwasserstoff und organische Phosphorsäureester). *Arch f Toxikol* 1956;16:158-181.
20. Riess G, Niermann H, Mayer D. Phosphor-Verbindungen, anorganische, sonstige. In *Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie*, vol 18. Weinheim: Verlag Chemie, 1979:365-368.
21. Roshchin AV, Molodkina NN. Chloro compounds of phosphorus as industrial hazards. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1977;21:387-394.
22. Rumpf Th. Über Vergiftung durch Phosphoroxychlorid. *Med Klin* 1908;4:1367-1369.
23. Sassi C. L'intossicazione professionale da triclورو di fosforo. *Med Lav* 1952;43:298-306.
24. Sassi C. L'intossicazione professionale da ossicloruro di fosforo. *Med Lav* 1954;45:171-177.
25. Tharr DG & Singal M. *Health hazard evaluation determination report HE 78-90-739*. PB81-170920. FMC Corporation, Nitro, West Virginia, NIOSH, Cincinnati, Ohio, 1980.
26. Vaubel W. Hygienische Fürsorge für Betriebsbeamte und Arbeiter. *Chem Ztg* 1903;76:921.
27. Wason S, Gomolin I, Gross P, Mariam S, Lovejoy FH. Phosphorus trichloride toxicity. *Am J Med* 1984;77:1039-1042.

28. Weeks MH, Nelson P, Musselman P, Yevich PP, Jacobson KH, Oberst FW. Acute vapor toxicity of phosphorus oxychloride, phosphorus trichloride and methyl phosphonic dichloride. *Am Ind Hyg Assoc J* 1964;5:470-475.
29. Weichardt H. Gewerbliche Vergiftungen durch Phosphorchloride. *Chem Ztg* 1957;81:421-423.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Glutaraldehyd

1998-09-30

Underlaget baserar sig i huvudsak på ett kriteriedokument framtaget i samarbete mellan den nordiska expertgruppen och den nederländska expertkommittén (3).

Kemisk-fysikaliska data. Användning

CAS nr	111-30-8
Namn	glutaraldehyd
Synonymer	glutaral, glutardialdehyd, 1,5-pentandial
Formel	CHO-(CH ₂) ₃ -CHO
Molvikt	100,13
Kokpunkt	188 °C
Frys punkt	- 14 °C
Ångtryck	0,00016 kPa (20%-ig lösning) 0,002 kPa (50%-ig lösning)
Mättnadskoncentration	6,6 mg/m ³ (1,6 ppm) (20%-ig lösning) 82 mg/m ³ (20 ppm) (50%-ig lösning)
Fördelningskoefficient, log _{Po/w}	0,01
Omräkningsfaktorer	1 mg/m ³ = 0,25 ppm; 1 ppm = 4,0 mg/m ³

Glutaraldehyd är vid rumstemperatur en färglös, oljig vätska med skarp lukt. Lukttröskeln har angetts till 0,04 ppm (2, 3). Glutaraldehyd är löslig i vatten, etanol, bensen, eter och liknande organiska lösningsmedel. Glutaraldehyd kan reagera häftigt med starka oxidationsmedel. En vattenlösning av glutaraldehyd har pH 3-4.

Kommersiellt förekommer glutaraldehyd som 1%-ig, 2%-ig, 25%-ig eller 50%-ig vattenlösning. Lösningarna kan ha tillsats av alkalier till pH 7,5 - 8,5 (aktiverade lösningar). Glutaraldehyd används som desinfektions- och steriliseringsmedel på sjukhus, vid balsamering, som fixativ vid elektronmikroskopi, som slembekämpningsmedel (slimicide) i pappersindustri med mera.

Vid mätning av glutaraldehyd i sjukhuslokaler i England noterades koncentrationer på 0,003 till 0,17 mg/m³ (19). I Danmark har nivåer på 0,25 till 0,5 mg/m³ uppmätts i kirurgavdelningar (28). I en svensk studie uppmättes den högsta

koncentrationen, 0,57 mg/m³ vid sterilisering av gastroskop. Medelvärdet från 16 mätningar vid sterilisering var 0,05 mg/m³ (25).

Upptag, biotransformation, utsöndring

I en in vitro studie exponerades hud från råtta, mus, kanin, marsvin och människa under 6 timmar för 0,75%-ig eller 7,5%-ig radioaktivt märkt (1,5-¹⁴C) glutaraldehydlösning. Mellan ca 0,5 och 0,7% av lösningen absorberades genom/i hud (11). Isolerad stratum corneum och epiderm från människa behandlades in vitro i 1 timme med 450 µl 10%-ig glutaraldehydlösning. Penetrationen genom stratum corneum var mellan 3,3% (rygghud) och 12% (bukhud). Det var stora individuella variationer. Penetrationen genom epidermis var ca 4% av applicerad mängd (27). När glutaraldehyd, 0,75 eller 7,5%, applicerades på huden i ett dygn beräknades den absorberade dosen till 4-9% hos råtta och 33-53% hos kanin (3, 23).

Biotransformationen av glutaraldehyd involverar oxidation, dekarboxylering och hydroxylering. Via oxidation till glutarsyra, bindning till Coenzym A och nedbrytning till acetat blir slutprodukten koldioxid. I vävnadsbitar av råttlever och njure har man visat att glutaraldehyd oxideras (troligen i mitokondrier) till CO₂ (26). Efter intravenös administrering (0,2 ml) av 0,075 eller 0,75% glutaraldehyd i svansven på råtta återfanns upp till 80% av dosen som koldioxid under de första 4 timmarna. Av radioaktiviteten hade 90% lämnat kroppen inom 3 dagar (3, 23).

Toxiska effekter

Humandata

Glutaraldehydlösningar kan orsaka hudirritation, vars allvarlighetsgrad beror på koncentration och kontakttid. Inandning av lägre glutaraldehydnivåer än 0,8 mg/m³ har rapporterats ge irritation i näsa och svalg samt illamående och huvudvärk (4). En speciell effekt är de blödningar i tarmslemhinnan orsakade av endoskop som steriliserats i glutaraldehyd (8).

Hos 65% av 167 sköterskor vid endoskopienheter förekom klagomål över ögonirritation, hudirritation, huvudvärk, hosta och andtäppa. I de fall där hygieniska mätningar rapporterats var glutaraldehydkoncentrationen lägre än 0,2 ppm (0,8 mg/m³) (5). Det föreligger flera fall av sensibilisering, orsakad av glutaraldehyd (3). Upprepad eller långvarig kontakt med glutaraldehyd eller glutaraldehydinnehållande desinfektionsmedel har givit upphov till torrhet, rodnad, eksem, hudsprickor och hudsensibilisering (3). I en multicenterstudie av lapptestade patienter från 1990 t o m 1994 vid dermatologikliniker i Tyskland rapporterades att antalet sensibiliserade för glutaraldehyd ökade markant under studieperioden (29). I en uppföljande rapport (30) avseende åren 1992 t o m 1995 testades 1194 kvinnliga patienter med sjukvårdande yrken. Av dessa gav 10% ett positivt svar jämfört med 2,6% hos ca 4000 patienter som ej hade sjukvårdande yrken. Den högsta risken för hudsensibilisering noterades hos tandsköterskor (30).

Vid hudtest på 109 frivilliga försökspersoner användes 0,5%-ig glutaraldehydlösning både för induktion och provokation. En tydlig reaktion förekom hos en av

de 109 personerna. Hos 16 personer observerades mild lokal rodnad (erytem) (1). I en annan studie med 102 personer användes 0,1% glutaraldehyd i vaselin för induktion och 0,5% i vaselin för provokation. Man noterade inte någon sensibilisering. När induktionsdosen var 5,0% glutaraldehyd sensibiliserades 7 av 30 personer (21).

Det finns ett flertal fallrapporter som anger att glutaraldehyd kan utlösa svåra astmabesvär hos astmatiker (3, 6, 7, 14, 32). Dessutom finns beskrivet glutaraldehyd-orsakad astma hos 6 icke-astmatiker. Av dessa var 4 icke-atopiker (14).

Djurdata

I en studie där alkalisk 2%-ig glutaraldehydlösning applicerats på kaninhud bedömdes glutaraldehyd som en "moderat" hudirritant. Ödem följt av nekros och ärrbildning observerades när 24%-ig glutaraldehydlösning applicerades på kaninhud (3, 34). En droppe 2%-ig sur glutaraldehydlösning som placerades i konjunktivalsäcken på kanin orsakade allvarlig skada (ödem och inflammation) på bindehinnan. Alkalisk 2%-ig lösning applicerat på kaninöga åstadkom opacitet i hornhinnan och irritation av iris. Glutaraldehyd (alkalisk 2%-ig lösning) bedömdes som allvarligt ögonirriterande (3, 24).

Glutaraldehydgas var irriterande för öga vid en koncentration av 0,2 ppm. Hos möss som exponerats för koncentrationer från 1,6 till 36,7 ppm glutaraldehyd beräknades RD_{50} , som ett mått på luftvägsirritation, till 13,9 ppm. Ett LC_{50} -värde har beräknats till 24 - 40 ppm glutaraldehyd (3).

I ett hudsensibiliseringsstudie med marsvin testades 0,3, 1,0 och 3,0%-iga glutaraldehydlösningar med 10%-ig lösning som provokation. Varje grupp bestod av 6 djur. Den lägsta dosgruppen (0,3%-ig lösning) skilde sig inte från kontrollgruppen (index 0,4). I gruppen som erhållit 1,0%-ig lösning var index 1,1 och i högsta dosgruppen 2,7. I en positiv kontroll, som erhöll DNFB (1-fluoro-2,4-dinitrobensen) var index 5,9. En 3%-ig lösning angavs som maximal icke-irriterande koncentration eftersom 10%-ig lösning gav viss irritation. Resultaten var desamma när motsvarande test med motsvarande koncentrationer utfördes på möss, men här var även den lägsta dosgruppen signifikant skild från vehikelkontrollgruppen (33).

I ett modifierat Magnusson-Kligman test på 30 marsvin med 10%-ig lösning sensibiliserades 72% av djuren och glutaraldehyd bedömdes som ett potent allergen. Kors-sensibilisering påvisades mellan glyoxal, formaldehyd och glutaraldehyd (10). Med en alternativ testmetod (mouse ear swelling test) på möss testades 1%-ig lösning (induktion) och 10%-ig lösning (provokation) varvid 67% av djuren sensibiliserades (12). Med "local lymph node assay" visades att glutaraldehyd hade större potential för induktion av hudsensibilisering än formaldehyd (18). Sensibilisering av luftvägar har testats på marsvin med 13,9 ppm som induktion och 4,4 ppm som provokation. Inga tecken på sensibilisering noterades (3).

Råtta exponerades genom intranasal instillation för 0, 10, 20 eller 40 mM glutaraldehyd. Vid 0 och 10 mM observerades inte några skador. Vid de två högsta doserna noterades inflammatoriska förändringar, hyperplasi i epitelet och skivepitel-

metaplasi samt ökad cellproliferation. Skadorna liknade de förändringar som observerats när råttor inhalerat carcinogena koncentrationer formaldehyd (31).

I en två-veckors studie exponerades grupper av råttor och möss (5 av varje kön per grupp) för 0, 0,16, 0,5, 1,6, 5 eller 16 ppm glutaraldehyd under 6 timmar/dag, 5 dagar/ vecka. Samtliga djur i de två högsta dosgrupperna liksom möss exponerade för 1,6 ppm, avled under exponeringsperioden. Dödsfallen orsakades av andningsstillestånd. Hos råttor exponerade för 1,6 ppm var tillväxten långsam och samtliga djur hade nekros i nospitelet. Hos 2 hanar och samtliga honor förekom skivepitel-metaplasi vid 1,6 ppm. Vid 0,5 ppm förekom noshyperplasi hos 3 hanar, skivepitel-metaplasi hos 2 hanar och en hona (26). I en uppföljande 13-veckors studie exponerades grupper av råttor och möss (10 djur av vardera könet per grupp) för 0, 62,5, 125, 250, 500 eller 1000 ppb glutaraldehyd. Långsam kroppstillväxt noterades hos hanråttor i högsta dosgruppen, hos honråttor i de två högsta dosgrupperna och hos möss fr o m 125 ppb-gruppen. För råttor angavs NOAEL för respiratoriska skador till 125 ppb, medan man hos möss såg inflammationer i nosen även vid 62,5 ppb (15, 26).

När möss exponerades 6 timmar/dag upp till ett par veckor för 0,3, 1,0 eller 2,6 ppm glutaraldehyd observerades i samtliga exponeringsgrupper histopatologiska skador i luftvägsepitelet. Inhalation av 1,0 ppm i 14 dagar orsakade förhöjd incidens av skivepitel-metaplasi och nekros i nospitelet. Några skador på lungorna observerades inte (37).

Mutagenicitet, carcinogenicitet, teratogenicitet

Glutaraldehyd har visats vara genotoxiskt in vitro och inducerat mutationer i såväl bakterie- som mammalieceller. Glutaraldehyd har även orsakat systerkromatid-utbyten och kromosomaberrationer i mammalieceller in vitro. Däremot har mikrokärntest och kromosomaberrationstest i benmärg in vivo givit negativa resultat (3, 13, 16, 22, 26, 36).

I en mortalitetsstudie av 186 yrkesexponerade i en glutaraldehydproducerande fabrik noterades inte någon förhöjd incidens av maligna tumörer. Det förekom 4 dödsfall i cancer mot förväntat 6,1. Cancerformerna var ett lymfosarkom, en mag-, en lung- och en hjärncancer (35).

En cancerstudie med råttor och möss, som genomförs i regi av NTP har ännu ej avrapporterats.

Spontanaborter och fostermissbildningar har studerats bland sjukhuspersonal som exponerats för glutaraldehyd vid desinfektion. Man fann inte några förhöjda risker (17).

I en studie med möss erhöles djuren via magsond 2%-ig glutaraldehyd under dag 6 till och med 15 av graviditeten. Doserna var 16, 20, 24, 40, 50 eller 100 mg/kg kroppsvikt. Djuren avlivades dag 18. Vid lägsta exponeringsdosen förekom en minskad fostervikt jämfört med kontroll. Vid högsta dosen förelåg en markant ökning av missbildningar. Missbildningar påvisades således endast vid doser med hög maternell toxicitet (20).

Tabell 1. Effekt av glutaraldehydexponering (inhalation) på råtta

Exponering (ppm)		Effekt	Ref
24-120;	4 timmar	LC ₅₀	3
1,6;	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 2 veckor	förlångsammad tillväxt	26
1,0;	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	minskad kroppsviktökning	26
0,5;	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	skivepitelmetaplasi i nosen	26
0,25;	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	inflammation i nosen	26
0,125;	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	NOAEL för skada på andningsvägar	26

Tabell 2. Effekt av glutaraldehydexponering (inhalation) på mus

Exponering (ppm)		Effekt	Ref
2,6	15 min	RD ₅₀	37
1,6	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 2 veckor	10/10 djur avled	26
1,0	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	20/20 djur avled	26
1,0	14 dagar	skivepitelmetaplasi, epitelnekros	37
0,3	4 dagar	skador i luftvägsepitel	37
0,25	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	långsammare kroppstillväxt	26
0,125	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	långsammare kroppstillväxt	26
0,0625	6 tim/dag; 5 dag/vecka; 13 veckor	inflammation i nosen	26

I en liknande studie erhöll råttor genom magsond 25, 50 eller 100 mg glutaraldehyd per kg kroppsvikt under graviditetsdag 6 till 15. I den högsta dosgruppen förekom maternell toxicitet men morfologisk undersökning av foster visade inte några teratogena effekter (9).

Dos-respons-/dos-effekt-samband

Tillgängliga humandata tillåter inte någon bedömning av dos-respons- eller dos-effekt samband. Från inhalationsstudier med råtta och mus är data sammanfattade i Tabell 1 (råtta) och 2 (mus).

Slutsatser

Det är få data som kan användas som vetenskapligt underlag för gränsvärde för glutaraldehyd. Den kritiska effekten är irritation av ögon och slemhinnor, vilket kan förekomma vid exponeringsnivåer under 0,2 ppm. Från djurdata framgår att exponering för 0,0625 ppm (lägsta testade dos) kan ge inflammatoriska förändringar i nosslemhinnan i mus.

Glutaraldehyd är definitivt hudsensibiliserande. Glutaraldehyd ger en försämring av astma hos astmatiker och kan i enstaka fall utlösa astma hos icke-astmatiker.

Referenser

1. Ballantyne B, Berman B. Dermal sensitizing potential of glutaraldehyde: A review and recent observations. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1984;3:251-262.
2. Beauchamp RO, St Clair MBG, Fennell TR, Clarke DO, Morgan KT, Kari FW. A critical review of the toxicology of glutaraldehyde. *CRC Crit Rev Toxicol* 1992;22:143-174.
3. Beije B, Lundberg P. DECOS and NEG basis for an occupational standard. Glutaraldehyde. *Arbete och Hälsa* 1997;20:1-30.
4. Burge PS. Occupational risk of glutaraldehyde. *Br Med J* 1989;299:342.
5. Calder IM, Wright LP, Grimstone D. Glutaraldehyde allergy in endoscopy units. *Lancet* 1992;339:433.
6. Chan-Yeung M, McMurren T, Catonio-Begley F, Lam S. Occupational asthma in a technologist exposed to glutaraldehyde. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:974-978.
7. Corrado OJ, Osman J, Davies RJ. Asthma and rhinitis after exposure to glutaraldehyde in endoscopy units. *Human Toxicol* 1986;5:325-327.
8. Dolcé P, Gourdeau, M, April N, Bernard P-M. Outbreak of glutaraldehyde-induced proctocolitis. *Am J Infect Control* 1995;23:34-39.
9. Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratological assessment of glutaraldehyde in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett* 1992;63:147-153.
10. Foussereau J, Cavelier C, Zissu D. L'allergie de contact professionnelle aux antiseptiques aldéhydés en milieu hospitalier. *Arch Mal Prof* 1992;53:325-338.
11. Frantz SW, Beskitt JL, Tallant MJ, Futrell JW, Ballantyne B. Glutaraldehyde: Species comparisons of in vitro skin penetration. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1993;12:349-361.
12. Gad SC, Dunn BJ, Dobbs DW, Reilly C, Walsh RD. Development and validation of an alternative sensitization test: The mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;84:93-114.
13. Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluation of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987;10 suppl 10:1-175.
14. Gannon PFG, Bright P, Campbell M, O'Hickey SP, Burge PS. Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and x-ray departments. *Thorax* 1995;50:156-159.
15. Gross EA, Mellick PW, Kari FW, Miller FJ, Morgan KT. Histopathology and cell replication responses in the respiratory tract of rats and mice exposed by inhalation to glutaraldehyde for up to 13 weeks. *Fund Appl Toxicol* 1994;23:348-362.
16. Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen* 1983;5 suppl 1:3-142.
17. Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm M-L. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Commun Health* 1985;39:141-147.
18. Hilton J, Dearman RJ, Harvey P, Evans P, Basketter DA, Kimber I. Estimation of relative skin sensitizing potency using the local lymph node assay: a comparison of formaldehyde with glutaraldehyde. *Am J Contact Dermat* 1998;9:29-33.
19. Leinster P, Baum JM, Baxter PJ. An assessment of exposure to glutaraldehyde in hospitals: typical exposure levels and recommended control measures. *Br J Ind Med* 1993;50:107-111.
20. Marks TA, Worthy WC, Staples RE. Influence of formaldehyde and sonacide® (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology* 1980;22:51-58.
21. Marzulli FN, Maibach HI. The use of graded concentrations in studying sensitizers: experimental contact sensitization in man. *Food Cosmet Toxicol* 1974;12:219-227.

22. McGregor D, Brown A, Cattnach P et al. Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1988;12:85-154.
23. McKelvey JA, Garman RH, Anuszkiewicz CM, Tallant MJ, Ballantyne B. Percutaneous pharmacokinetics and material balance studies with glutaraldehyde. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1992;11:341-367.
24. Miner NA, Mc Dowell JW, Willcockson GW, Bruckner NI, Stark RL, Whitmore EJ. Antimicrobial and other properties of a new stabilized alkaline glutaraldehyde disinfectant/sterilizer. *Am J Hosp Pharm* 1977;34:376-382.
25. Norbäck D. Skin and respiratory symptoms from exposure to alkaline glutaraldehyde in medical services. *Scand J Work Environ Health* 1988;14:366-371.
26. NTP. *Technical Report on Toxicity Studies of Glutaraldehyde (CAS No 111-30-8) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 Mice*. Research Triangle Park: National Toxicology Program 1993 (Toxicity Report No 25).
27. Reifenrath WG, Prystowsky SD, Nonomura JH, Robinson TB. Topical glutaraldehyde - percutaneous penetration and skin irritation. *Arch Dermatol Res* 1985;277:242-244.
28. Rietz B. Determination of three aldehydes in the air of working environments. *Anal Lett* 1985;18:2369-2379.
29. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ. Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol* 1998;138:467-476.
30. Schnuch A, Uter W, Geier J, Frosch PJ, Rustemeyer T. Contact allergies in healthcare workers. Results from the IVDK. *Acta Derm Venereol* 1998;78:358-363.
31. St Clair MGB, Gross EA, Morgan KT. Pathology and cell proliferation induced by intra-nasal instillation of aldehydes in the rat: Comparison of glutaraldehyde and formaldehyde. *Toxicol Pathol* 1990;18:353-361.
32. Stenton SC, Beach JR, Dennis JH, Keaney NP, Hendrick DJ. Glutaraldehyde, asthma and work - a cautionary tale. *Occup Med* 1994;44:95-98.
33. Stern ML, Holsapple MP, McCay JA, Munson AE. Contact hypersensitivity response to glutaraldehyde in guinea pigs and mice. *Toxicol Ind Health* 1989;5:31-43.
34. Stonehill AA, Krop S, Borick PM. Buffered glutaraldehyde, a new chemical sterilizing solution. *Am J Hosp Pharm* 1983;20:458-465.
35. Teta MJ, Avashia BH, Cawley TJ, Yamin AT. Absences of sensitizations and cancer increases among glutaraldehyde workers. *Toxic Subst Mechanisms* 1995;14:293-305.
36. Vergnes JS, Ballantyne B. Glutaraldehyde (50% aqueous solution): assessment of genotoxic potential in vivo. *Toxicologist* 1993;14:328.
37. Zissu D, Gagnaire F, Bonnet P. Nasal and pulmonary toxicity of glutaraldehyde in mice. *Toxicol Lett* 1994;71:53-62.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Metyl *tertiär*-butyleter

1998-09-30

Underlaget uppdaterar tidigare vetenskapligt underlag från 1987 (38).

Kemisk-fysikaliska egenskaper (16, 18, 33). Användning

CAS nr	1634-04-4
Synonymer	Metyl <i>tertiär</i> -butyleter, 2-metoxi-2-metylpropan, <i>tert</i> -butylmetyleter, metyl-1,1-dimetyletyleter, MTBE
Strukturformel	$\text{CH}_3\text{-O-C}(\text{CH}_3)_3$
Molvikt	88,15
Densitet	0,7404 (20°C)
Kokpunkt	55,2°C
Ångtryck	32,67 kPa (245 mm Hg) (25°C)
Antändningstemperatur	224°C
Fördelningskvot	$\log P_{\text{oktanol/vatten}}(25^\circ\text{C}) = 1,04$
Vattenlöslighet	4,8 g/100g vatten
Mättnadskoncentration	320 000 ppm (25°C)
Omräkningsfaktor	1 ppm = 3,60 mg/m ³ (20°C, 101,3 kPa); 1 mg/m ³ = 0,278 ppm

Metyl *tertiär*-butyleter (MTBE) är en alifatisk grenad eter som vid rumstemperatur är en färglös och brännbar vätska. MTBE har karakteristisk lukt och låg luktröskel (0,05-0,2 ppm) (28, 57). Peroxidbildning vid UV-ljus exponering är lägre för MTBE än för ogrenade etrar (25, 43).

MTBE tillverkas av metanol och isobuten i mycket stor omfattning världen över (1). Under 1994 framställdes 20,6 milj ton (24). I Sverige producerades och importerades 36 500 ton respektive 33 000 ton MTBE under 1996 (59).

Det viktigaste användningsområdet för MTBE är som tillsatsmedel (oxygenat) i blyfri bensin. MTBE höjer oktantalet i bensin samt förbättrar förbränning och därmed minskar emissionerna av bl.a. kolmonoxid och bensen (28, 67). Andra användningsområden för MTBE är som kromatografisk eluent (37, 50) samt inom sjukvården för att lösa gallstenar *in situ* (31, 34).

Eftersom MTBE är mycket flyktig sker exponeringen huvudsakligen via andningsvägarna och då främst vid tillverkning och distribution. En studie från Finland rapporterar att arbetare har blivit exponerade för 0,8-63 ppm MTBE (10-40 min) vid distribution av bensin (27). En sammanställning av exponeringsmätningar utförda i USA (28) visar MTBE-exponeringen vid distribution (ren MTBE - toppar

14-1000 ppm, MTBE i bensin - toppar 2-100 ppm under <30 min), för bensinstationspersonal (0,3-6 ppm men även toppar >10 ppm under 1-2 min, medianvärde 0,1-1 ppm under 6-8 tim) och för yrkeschaufförer och verkstadsarbetare (<1 ppm under 4 tim). Allmänheten blir huvudsakligen exponerad vid tankning (3-10 ppm under 2 min) och under bilkörning (0,002-0,02 ppm per tim) (36). Ytterligare en exponeringskälla kan vara dricksvattnet och i delar av USA har MTBE detekterats i låga halter (ng/L) i grundvattnet efter läckage från bensindepåer (28).

Personer som är yrkesmässigt exponerade för bensin eller MTBE via luften beräknas i USA ta upp 0,1-1,0 mg MTBE/kg kroppsvikt och dag, medan allmänheten beräknas ta upp 0,0004-0,006 mg MTBE/kg kroppsvikt och dag (14). Författaren baserar beräkningarna på exponeringsdata sammanställt för olika yrken och grupper exponerade för MTBE.

Upptag, biotransformation, utsöndring

Upptag

I humanstudier har upptaget av MTBE rapporterats till 32-42% av inhalerad mängd efter exponering för mellan 5 ppm och 75 ppm MTBE under 2-4 tim vid vila eller lätt fysiskt arbete (0-50 W) (52, 55). Kvantitativa data på upptag från hud och magtarmkanal hos människa saknas.

Absorption via magtarmkanalen hos råttor är snabb och fullständig, medan hudupptaget är begränsat (44). Lungabsorption hos råttor är snabb och koncentrationen av MTBE i blod når en plåtå cirka 2 tim efter exponeringsstart både vid lägre och högre exponeringshalt (400 respektive 8000 ppm).

Biotransformation

MTBE metaboliseras genom oxidativ dealkylering till *tertiär*-butylalkohol (TBA) och formaldehyd. TBA och MTBE har detekterats i blod och urin hos människa (17, 46, 52, 55, 57). Vidare har α -hydroxyisomörsyra och 2-metyl 1,2-propanediol identifierats i urin hos människa efter inhalationsexponering av 50 ppm 1,2-¹³C-MTBE (2 tim, n=4) (53) och efter oralt intag av 5 mg/kg ¹³C-TBA (n=1) (7).

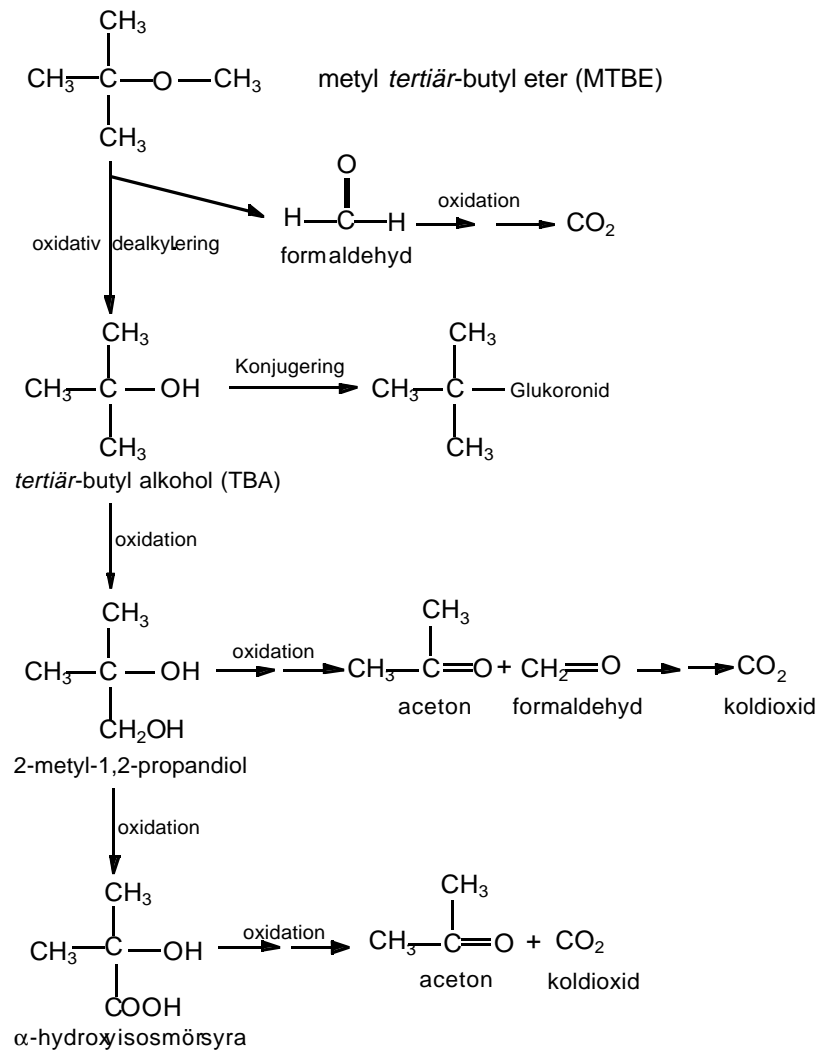
Rättlevertmikrosomer biotransformerar MTBE till TBA (13) och TBA till formaldehyd (20). Hos råttor som exponerats för ¹⁴C-märkt MTBE har TBA detekterats i blod (44). I urin har fyra andra metaboliter hittats varav två har identifierats som α -hydroxyisomörsyra (70% av totalt utsöndrad radioaktivitet) och 2-metyl 1,2-propanediol (14%). I urin från råttor som exponerats för 2000 ppm 2-¹³C-MTBE under 6 tim identifierades tre huvudmetaboliter α -hydroxyisomörsyra, 2-metyl 1,2-propanediol samt ett oidentifierat konjugat av TBA (7). Dessutom observerades låga halter av TBA, TBA-konjugat (möjligt en glukuronid) samt aceton. Råttor, exponerade för ¹⁴C-TBA, utsöndrade isotopmärkt aceton och koldioxid (5). Figur 1 visar föreslagen metabolism av MTBE hos råttor.

MTBE aktiverar UDP-glukuronosyltransferas och enzymssystemet cytokrom P450 (isoenzymerna 2B1, 2A6 och 2E1) i levermikrosomer både från människa och råttor (13, 30, 63, 66). Hong *et al.* (29) har mätt den metabola aktiviteten (bildandet

av TBA) i mikrosomer i olika organ hos hanråtta och funnit mycket högre aktivitet i nässlemhinnan än i levern.

Distribution

En fördelningskvot för MTBE mellan olivolja och blod om 7-10 tyder på högre affinitet till fettvävnad än till blod, i likhet med många andra lösningsmedel (12, 51). Fördelningskvoterna olja/vatten och olja/blod för TBA på 0,27 respektive 0,36 visar att denna metabolit till största del fördelas i kroppsvatten.



Figur 1. Föreslagen metabolism av MTBE (råtta) (28).

I humanexperimentella kammarstudier (5-75 ppm, 2-4 tim exponering, 0-50 W) ökade MTBE-halten i blodet snabbt under exponeringen och planade ut mot slutet av exponeringen (17, 52, 55, 57). Efter avslutad exponering sjönk MTBE-halten snabbt initialt i blodet och efter 2-3 tim uppmättes ca en tiondel av maximalt uppnådd koncentration. I motsats till MTBE ökade koncentrationen av TBA långsamt i blodet och en plåtå nåddes efter avslutad exponering (52, 55, 57). Halten TBA började minska 2-4 timmar efter exponeringens slut och sjönk därefter långsamt i jämförelse med MTBE. Ett dygn efter exponeringen återfanns ca en tredjedel av maximalt uppnådd TBA-halt i blodet. Koncentrationerna av MTBE och TBA i blod var proportionella mot exponeringsnivån, vilket tyder på linjär kinetik d.v.s ingen mättnad av metabolismen upp till 75 ppm hos människa (52, 55).

Linjär kinetik av MTBE och TBA i blod har uppmätts hos råtta efter inhalations-exponering för 50, 100 och 300 ppm MTBE under 2 veckor (63).

Utsöndring

Under ett dygn efter kontrollerade kammarexponeringar utsöndrade de frivilliga försökspersonerna 32-58% av upptagen MTBE-dos som MTBE via utandningsluften (52, 55) och cirka 1% som MTBE och TBA via urinen (15, 52, 55, 57).

Utsöndringen av ¹⁴C-märkt MTBE hos råtta var snabb och oberoende av kön och administreringsätt och merparten av radioaktivitet utsöndrades inom 3 tim via lungorna och inom 24 tim via urinen (44). Efter intravenös administrering (40 mg/kg kroppsvikt) eliminerades 60% av ¹⁴C-märkt MTBE via lungorna, 35% i urinen, 2% i feces medan 0,4% fanns kvar i vävnader. Vid tilltagande MTBE doser minskade återfunnen mängd MTBE i urin och ökade i utandningsluften (gäller i huvudsak inhalation men även oral dosering). Förskjutningen i utsöndringsvägar tyder på att ett eller flera metabolismsteg uppvisar mättnadstendenser vid höga exponeringsnivåer (8000 ppm och 400 mg/kg).

I en annan studie gavs möss MTBE intraperitonealt (50, 100, 500 mg/kg) varvid 23-69% av dosen eliminerades som MTBE via lungorna, huvuddelen (90%) inom 3 tim efter administrering (70).

Toxiska effekter

Humandata

Friska frivilliga försökspersoner har kontrollerat exponerats för MTBE i kammare vid nivåer relevanta både för allmänheten vid bensintankning (0-1,7 ppm) (17, 57) och för yrkesexponerade (0-75 ppm) (52, 54, 55, 60).

Prah *et al.* (57) exponerade friska kvinnor och män (n=37) för ren luft eller 1,4 ppm MTBE under 1 tim i vila. Före och efter exponeringarna fyllde försökspersonerna i olika skattningsformulär och objektiva tester utfördes såsom ögonundersökningar (rödögdhet, tårfilmspåverkan) och analys av inflammationsmarkörer i nässköljvätska och ögontårvätska. Det enda signifikant resultat som observerades var en skillnad i skattningar av luftkvaliteten. Kvinnorna skattade att luften luktade bättre under kontrollbetingelse än under MTBE exponeringen.

En motsvarande studie genomfördes av Cain *et al.* (17) varvid friska personer (n=43) exponerades för ren luft, 1,7 ppm MTBE eller 7,1 ppm VOC (blandning av 17 organiska kemikalier) under 1 tim i vila. Subjektiva skattningar (t.ex. irritation, huvudvärk, sinnesstämning, luftkvalitet), ett datoriserat prestationstest samt objektiva mätningar (beskrivna i föregående studie) utfördes före och efter exponeringarna. Inga akuta effekter kunde relateras till MTBE exponeringen men försökspersonerna kände skillnad i lukt mellan de olika exponeringarna.

I en svensk studie exponerades tio friska män för 5, 25 eller 50 ppm MTBE under 2 tim vid lätt fysiskt arbete (50W) (54). Subjektiva skattningar (lukt, tungt att andas, huvudvärk, trötthetskänsla, illamående, yrsel, berusingskänsla samt obehag i ögon, näsa eller svalg) samt objektiva mätningar av ögon (rödögdhet, tårfilmspåverkan, epitelskada på konjunktivan och blinkningsfrekvens) och nässlemhinneirritation (nästäppa och inflammationsmarkörer i nässköljväska) mättes före och efter exponeringarna. Skattningarna av lukten ökade signifikant när personerna steg in i kammaren men avtog vartefter exponeringen fortskred. En lätt nässvullnad uppmättes efter exponeringarna men effekten var inte dosrelaterad och torde inte bero på MTBE-exponeringen.

I en finsk studie exponerades tretton försökspersoner för 0, 25 eller 75 ppm MTBE under 4 timmars vila (60). Symptom och sinnesstämningar skattades, dessutom utfördes reaktionstids- och balansmätningar under exponering (1 och 3 tim) samt 1 tim efter exponeringarnas slut. Symptomfrekvensen ökade med exponeringsnivå och exponeringstid. Vid högsta exponeringsnivån (75 ppm) och efter 3 tim exponering skattade försökspersonerna en signifikant ökning av lätta symptom, såsom en tyngdkänsla i huvudet och till en lägre grad även slemhinneirritation. Övervägande delen av symptomen hade försvunnit vid skattningen 1 tim efter exponeringens slut. Totalt rapporterade 6 av 13 personer MTBE-relaterade symptom. Inga effekter relaterade till MTBE observerades med reaktionstids- eller balansmätningarna.

Ett flertal fältstudier och epidemiologiska undersökningar har utförts i USA och skattningar av besvär har jämförts med exponering (4, 26, 28, 45, 46, 68). I Fairbanks (Alaska) angav 33-72% av 18 bensinexponerade personer följande symptom: huvudvärk, ögonirritation, obehag i näsa och hals, hosta, illamående, yrsel och desorientering (46). I blodet uppmättes 0,02 μM MTBE och i luften 0,1 ppm MTBE (8 tim medel). En uppföljning gjordes tre månader senare då MTBE inte tillsattes i bensin. Endast 0-7% av 28 bensinexponerade personer angav då symptom. Vid detta tillfälle uppmättes 0,003 μM MTBE i blodet och 0,04 ppm MTBE i luften (8 tim medel). Övriga studier har inte påvisat några samband mellan MTBE exponering och skattade akuta hälsoeffekter (4, 26, 28, 45, 46, 68). Fairbanks-studien har kritiserats då en rad andra faktorer (t.ex. lukten, höjning av bensinpriset, vinterklimatet eller mediarapportering) kan ha påverkat personernas skattningar (24, 28, 67).

Vojdani *et al.* (69) jämförde 60 personer, som blivit exponerade för vatten innehållande MTBE (0,0036-0,27 $\mu\text{g/L}$) och bensen (0,00064-0,045 $\mu\text{g/L}$) under 5-8 år (oklart hur halterna har analyserats), mot 32 oexponerade personer.

Signifikant högre andel apoptos (programmerad celldöd) observerades i den exponerade gruppens blodlymfocyter (*in vitro*) jämfört med kontroller. Olika cellcykelfaser bestämdes och hos de personer som hade förhöjd apoptos befann sig fler celler i DNA syntes- eller mitosfasen än i vilofasen jämfört med kontroller. Testet har en oklar betydelse för riskbedömningen, men enligt författarna kan dessa cellulära avvikelser bero på MTBE- eller bensenexponering, deras metaboliter eller en synergieffekt mellan MTBE och bensen.

MTBE kan användas vid gallstensbehandling varvid MTBE introduceras via en kateter till gallblåsan. Proceduren upprepas ett antal gånger och akuta effekter såsom illamående, kräkningar, trötthet och mild akut inflammation i tarmslemhinnan har observerats. Vid några behandlingar har oönskat läckage skett och dåsigthet, hemolys, lågt blodtryck, njursvikt och magsår har följt (31, 34, 56, 65).

Djurdata

Den akuta toxiciteten av MTBE är låg eller måttlig. För mus har LD₅₀-värdet (den dos då 50% av djuren dör) bestämts till 4000 mg/kg (37). LC₅₀-värdet (den koncentration då 50% av djuren dör) för MTBE har bestämts till 39000 ppm efter 15 minuters inhalationsexponering (mus) (40).

Råttor exponerades oralt för MTBE i 14 dagar (357, 714, 1071, 1428 mg/kg kroppsvikt) eller i 90 dagar (100, 300, 900, 1200 mg/kg) (61). Anestesi observerades vid eller över 1200 mg/kg och varade i 2 tim men försvann därefter helt. Diarré var vanligt i alla behandlingsgrupperna, men inga dödsfall inträffade. I 14-dagars studien reducerades lungvikterna och i blod uppmättes sänkt blod-urea och kreatininhalt (honor) medan kolesterolhalten ökade (båda könen). I 90-dagars studien mättes en ökning av kolesterolhalten i blodet medan blod-urea (honor) och kreatininhalten sjönk (hanar). Organen var oförändrade förutom hos hanråttorna i högdosgruppen (1200 mg MTBE/kg) där njurarna visade α_{2u} -globulin ackumulering, vilket är en känd och specifik effekt hos hanråttor.

I en långtidsstudie exponerades råttor i 24 månader och möss i 18 månader för 0, 400, 3000 eller 8000 ppm MTBE (6 tim/d, 5 d/v) (11). Toxicitet observerades vid de två högsta halterna. Vid 8000 ppm sågs kliniska tecken som indikerade påverkan på centrala nervsystemet (ögonlocksspasm, nedsatt aktivitet, okontrollerad koordination och försämring av reflexrörelser) och hos råttor observerades detta upp till en vecka efter exponeringsstart medan besvären fortsatte under hela studien hos mus. Dessutom observerades kropps- och organviktsförändringar hos båda arterna och minskad överlevnadstid hos hanarna. Inga exponeringsrelaterade hematologiska förändringar observerades, men minskade korticosteronhalter noterades hos hanråttor som exponerats för 8000 ppm. Lever och njurvikten ökade hos råttor exponerade för 3000 och 8000 ppm, men följdes inte av några histopatologiska förändringar.

Förekomst av neurotoxicitet undersöktes hos råttor efter 6-timmars (0, 800, 4000 eller 8000 ppm) eller 13-veckors (0, 800, 4000 eller 8000 ppm) MTBE exponering (23). I 6-timmarsstudien observerades tecken på en akut reversibel påverkan på centrala nervsystemet (okontrollerad koordination, ändrad andningsfrekvens, ändrat

rörelsemönster och nedsatt gripstyrka i bakbenen) upp till en timme efter exponering vid 8000 ppm och till en lägre grad även vid 4000 ppm. Vid undersökningen i 13-veckorsstudien, 42-50 tim efter sista exponeringsdagen, observerades inga effekter på nervsystemet.

I en 13-veckors inhalationsstudie (0, 800, 4000 eller 8000 ppm MTBE) noterades en ökning av lever-, binjure-, och njurvikter hos råttorna (båda könen) vid de två högsta nivåerna (35). Vid den högsta halten sågs en minskning i kroppsvikt och dålig koordination (de första 4v) och hos hanarna även lindriga histopatologiska förändringar i mjälte, njure och lymfkörtlar.

I en inhalationsstudie (0, 400, 1500 eller 3000 ppm MTBE, 6h/d, 10d) ökade koncentrationen av α_{2u} -globulin hos hanrattor vid högsta exponeringsnivån (58). Nekros i njursamlingsröret och "protein droplet" ackumulering observerades vid 1500 ppm.

Möss exponerades för 83, 280, 830, 2800 eller 8300 ppm MTBE under 1 timme (64). Vid 83-2800 ppm MTBE sjönk andningsfrekvensen initialt men normaliserades efter 5-10 min exponering. Vid 8300 ppm MTBE var andningsfrekvensen nedsatt under hela exponeringen och återgick till ursprungsläget först 15 min efter exponeringens slut. Detta tyder enligt författarna på både luftvägspåverkan och sk. sensorisk irritation (3). Analys av celler i lungsköljvätska kunde dock inte påvisa några förändringar vid 8300 ppm.

För att studera eventuella skador på vävnader orsakade av MTBE vid gallstensbehandlingar, injicerades MTBE (2 ml/kg kroppsvikt) till eter-bedövade råttor, dels via vena cava till den centrala cirkulationen (n=13), via en perifer ven (n=10) samt till leverparenkymet (n=22) (2). Studien visade att MTBE är cytotoxiskt på lokala vävnader och kan orsaka svår och ofta dödlig lungskada när MTBE tillförs vena cava.

Mutagenicitet, carcinogenicitet, teratogenicitet

Djurdata

Råttor exponerades för 800, 4000 eller 8000 ppm MTBE (6 tim/d, 5 d) och möss för 400, 3000 eller 8000 ppm MTBE (6 tim/d, 2 d) (41). I en annan studie fick möss en engångsdos av 0,25, 0,5, 1, 1,5, eller 1,75 g MTBE /kg kroppsvikt (32). Prov från benmärg (lårben) togs 6, 24 eller 48 timmar efter exponering (41) eller 24 timmar efter injektion (32). Inga förändringar observerades avseende kromosomaberrationer i benmärg hos råttor eller antalet mikrokärnor hos möss. MTBE inducerade inte DNA-reparation i leverceller hos möss (41) eller hos råttor (exponeringshalt okänd) (21). Ingen mutagenicitet av MTBE observerades i ett könsrelaterat recessivt letal test hos *Drosophila* efter administration av 0,01-0,3% MTBE i födan (41).

MTBE gav ett negativt resultat (dvs inga punktmutationer) i Ames test (21, 32). Inte heller sågs någon genmutation i V79 celler från kinesisk hamster, vare sig med eller utan leverfraktion (S9-mix), dock sjönk överlevnaden av V79-celler i närvaro

av S9-mix (21). I en av studierna (32) observerades toxicitet vid högsta dosen (7400 µg MTBE).

Ovanstående studie upprepades (21) och MTBEs mutagenicitet testades nu med ett tillskott av formaldehyd dehydrogenas och dess cofaktor NAD⁺ (39). En linjär ökning av mutationsfrekvensen och en minskad celltillväxt observerades utan enzysystemet, men effekterna reducerades vid tillsats av enzym. Detta tolkar författarna att metaboliten formaldehyd kan ha inverkan på MTBEs mutagenicitet.

I en inhalationsstudie exponerades råttor i 24 månader och möss i 18 månader för 0, 400, 3000 eller 8000 ppm MTBE (6 tim/d, 5 d/v) vilket resulterade i toxicitet vid de två högsta halterna (11). Vid 8000 ppm ökade antalet hepatocellulära adenom hos honmöss. Detta följdes upp (exponering i 5 eller 28 d, halt se ovan) och en signifikant ökning av celltillväxt i levern sågs efter 5 dagars exponering, men ej efter 28 dagars exponering (honmöss). Detta indikerar enligt författarna att MTBE inducerar mitogenes. Hanrättor avlivades i förtid (v 82, 8000 ppm och v 97, 3000 ppm) p.g.a hög dödlighet i svårt framskriden nefros. Vid studiens avslutande observerades en ökad omfattning av kronisk nefropati vid alla exponeringsnivåer hos hanrättor samt vid 3000 och 8000 ppm hos honrättor. Nefropatin associerades med sekundära organskador på celltillväxten i bisköldkörteln och en mineralisation av vävnader. Hos hanrättor uppkom njurtumörer (renal tubulär cell tumörer) vid 3000 och 8000 ppm. Enligt författarna (11) kan detta vara associerat med en ackumulering av ett protein i njurtubuliepitelet (observerades redan efter 4 veckors exponering) och kan vara en effekt liknande eller analog till α_{2u} -globulin (42). Den höga dödligheten hos både möss och råttor tyder enligt författarna på att den maximalt tolerabla dosen är överskriden vid den högsta exponeringshalten (8000 ppm).

I en oral långtidsstudie exponerades råttor för 0, 250 eller 1000 mg MTBE/kg kroppsvikt och dag (4d/v, 104v) (6). Överlevnaden efter 80 veckors exponering var högre i högdosgruppen än i kontroll och lågdosgruppen (hanar), dock återfanns fler testikel (Leydigcell) tumörer i högdosgruppen (8%, 8% och 34% i kontroll, låg- och högdos, beräknat på antal levande råttor vid v 96, då första tumören upptäcktes). Leydigcelltumörer är mycket vanliga i kontrollmaterial (42), vilket indikerar att den redovisade ökningen (6) kan vara slumpmässig. Honorna visade en dos-relaterad ökad dödlighet fr.o.m 32 veckors exponering. En ökning av leukemi och lymfom observerades hos honorna (kombinerat leukemi och lymfom; 3%, 12% och 25% i kontroll, låg- och högdos, beräknat på antal levande råttor vid v 56, då första leukemin upptäcktes). Författarna påpekade att fluktationer var väntade då upp till 10% av deras historiska kontroller (honor) har utvecklat neoplasier, men i högdosgruppen sågs en signifikant ökning även i jämförelse med den historiska kontrollgruppen. Trots att den kombinerade incidensen av dessa båda tumörer (leukemi och lymfom) var signifikant förhöjd presenterades inte resultaten för de enskilda neoplasierna (42).

Inga DNA-protein tvärbindingar eller RNA-formaldehyd addukter observerades i isolerade musleverceller efter inkubation med MTBE (19). Däremot efter formaldehydinkubation sågs en koncentrationsrelaterad ökning av antalet tvärbindingar och addukter. Detta visar enligt författarna att bildandet av formaldehyd från MTBE

sker med en låg hastighet i förhållande till övrig endogen metabolism och tyder på att metabolismen av MTBE till formaldehyd inte bidrar kritiskt till MTBEs carcinogenicitet hos möss.

Ingen behandlingsrelaterad teratogenicitet observerades hos kaniner exponerade för upp till 8000 ppm MTBE i 6 tim under dräktighetsperioden (dag 6-18) (9).

Hos möss sågs minskad aktivitet, avsaknad av reflexer och dräktighetsförändringar vid exponering för 4000 och 8000 ppm MTBE (6 tim, dag 6-15), men ej vid 0 eller 1000 ppm MTBE (9).

Hos möss och råttor som exponerades under dräktighetsperioden (6 tim, dag 6-15) för 0, 250, 1000 eller 2500 ppm MTBE observerades inga toxiska effekter på mödernet, hos fostret eller vid fortplantning (22).

Ingen reproduktionstoxicitet observerades hos två generationer råttor efter 10 veckors exponering (0, 400, 3000 eller 8000 ppm MTBE) (8).

I en en-generationsstudie exponerades hanråttor för 300, 1300 eller 3400 ppm MTBE i 12 veckor före parning och honråttorna vid samma halter i 3 veckor (10). Exponeringen fortsatte under dräktigheten och amningsperioden och två kullar föddes. Inga reproduktionsstörningar sågs och den enda effekt som observerades var utvidgade njurbäcken hos honorna (300 och 3400 ppm).

Moser *et al.* (49) exponerade honmöss för luft, 7800 ppm MTBE eller 2000 ppm bensin (innehöll ej MTBE) under 3 eller 21 dagar (6 tim/d, 5 d/v). I alla exponeringsgrupperna sågs ökad levervikt och minskad livmodervikt. Vid sondmatning (1800 mg/kg MTBE eller bensin, 3d) ökade metabolismen av östrogen i isolerade hepatocyter. Författarna sammanfattar att ökningen av östrogenmetabolism i levern och minskning av livmodervikt kan tyda på en endokrin modulering i både MTBE och bensininducerad levercarcinogenes. I en uppföljande studie observerades att MTBE exponering (8000 ppm, 3 eller 21 d, 4 eller 8 mån, honmöss) ger respons i celler och i vävnader relaterade till det endokrina systemet, men att dessa effekter ej aktiveras genom den östrogena receptorn (47).

Honmöss, initierade med *N*-nitrosodietylamin (7,1 ml DEN/kg kroppsvikt vid 12 d ålder) eller koksaltlösning, exponerades för 0 eller 8000 ppm MTBE under 16 eller 32 v (48). Förhöjd levervikt och ökad mikrosomal cytokrom P450 aktivitet i levern noterades, men inte någon toxicitet. MTBE exponeringen ökade inte heller storleken eller volymfraktionen av leverfoci jämfört med DEN-initierade kontroller. Avsaknaden av tumörbildning hos DEN-initierade honmöss exponerade för MTBE var oväntat enligt författarna, vilket tolkas som att MTBE inte producerar lever-tumörer genom samma mekanism som bensin.

MTBEs genotoxicitet, mutagenicitet och carcinogenicitet hos djur har även utvärderats med ett struktur-aktivitets-relaterat datorsystem, vilket inte gav några indikationer på varken genotoxisk, mutagen eller carcinogen aktivitet (62, 71).

Dos-respons/dos-effekt samband

Humandata

Det finns inga klara dos-effekt samband hos människa i epidemiologiska undersökningar. I experimentella studier observerades inga effekter upp till 50 ppm (skattningsformulär och objektiva näs- och ögonirritationsmätningar) (17, 54, 57). Efter 3 timmars exponering vid 75 ppm (n=13) observerades en signifikant ökning av lätta symptom såsom slemhinneirritation och tyngdkänsla i huvudet (60).

Djurdata

För råttor bedöms NOAEL till 1000 ppm och LOAEL till 1500 ppm, då njureffekter observerades vid 1500 ppm. Hos mus observerades sänkt andningsfrekvens vid 83 ppm under de första 5-10 min exponering och 83 ppm bedöms därför som LOAEL hos mus. Dos-effekt samband avseende inhalationsexponering av djur sammanfattas i Tabell 1.

Tabell 1. Dos-effektsamband vid inhalationsexponering (6 tim per dag, 5 d/v) av MTBE

Djurart och Exponering	Observerade effekter	Ref
Kanin		
1000 ppm, d 6-18 av dräktigh.	Inga observerade effekter	(9)
4000 ppm, d 6-18 av dräktigh.	Minskad kroppsvikt och matkonsumtion	(9)
8000 ppm, d 6-18 av dräktigh.	Minskad kroppsvikt, relativ levervikt och matkonsumtion	(9)
Råttor		
250 ppm, d 6-15 av dräktigh.	Inga observerade effekter	(22)
400 ppm, 10 d resp 4 v	Inga observerade effekter	(11, 58)
400 ppm, 10 v resp 24 mån	Inga observerade effekter	(8, 11)
800 ppm, 6 tim resp 13 v	Inga observerade neurotoxiska effekter	(23)
800 ppm, 13 v	Inga observerade effekter	(35)
1000 ppm, d 6-15 av dräktigh.	Inga observerade effekter	(22)
1500 ppm, 10 d	Nekros på njursamlingsröret och "protein droplet" ackumulering (hanar)	(58)
2500 ppm, d 6-15 av dräktigh.	Inga observerade effekter	(22)
3000 ppm, 10 d	Nekros på njursamlingsröret och "protein droplet" ackumulering, ökad α_{2u} -globulin koncentration i njuren (hanar)	(58)
3000 ppm, 4 v	Celltillväxt i njuren vid dag 5 och 28 (hanar)	(11)
3000 ppm, 10 v	F ₁ ; Minskad aktivitet och av reflexer. Ökad levervikt, inga histopatologiska förändringar	(8)
3000 ppm, 24 mån	Njurtumörer (hanar) och ökad njur- och levervikt (båda könen)	(11)
4000 ppm, 6 tim	Påverkan på centrala nervsystemet (okontrollerad koordination, ändrad andningsfrekvens, ändrat rörelsemönster, nedsatt gripstyrka i bakbenen) upp till en timme efter exponering	(23)
2500 ppm, d 6-15 av dräktigh.	Inga observerade effekter	(22)
3000 ppm, 10 d	Nekros på njursamlingsröret och "protein droplet" ackumulering, ökad α_{2u} -globulin koncentration i njuren (hanar)	(58)

Tabell 1. Forts.

Djurart och Exponering	Observerade effekter	Ref
3000 ppm, 4 v	Celltillväxt i njuren vid dag 5 och 28 (hanar)	(11)
3000 ppm, 10 v	F ₁ ; Minskad aktivitet och av reflexer. Ökad levervikt, inga histopatologiska förändringar	(8)
3000 ppm, 24 mån	Njurtumörer (hanar) och ökad njur- och levervikt (båda könen)	(11)
4000 ppm, 6 tim	Påverkan på centrala nervsystemet (okontrollerad koordination, ändrad andningsfrekvens, ändrat rörelsemönster, nedsatt gripstyrka i bakbenen) upp till en timme efter exponering	(23)
4000 ppm, 13 v	Inga observerade neurotoxiska effekter	(23)
4000 ppm, 13 v	Ökning av lever-, binjure-, och njurvikter	(35)
8000 ppm, 6 tim	Påverkan på centrala nervsystemet (okontrollerad koordination, ändrad andningsfrekvens, ändrat rörelsemönster, nedsatt gripstyrka i bakbenen) upp till en tim efter exponering	(23)
8000 ppm, 13 v	Inga observerade neurotoxiska effekter	(23)
8000 ppm, 10 v	F ₁ ; Minskad aktivitet och kroppsvikt, avsaknad av reflexer och dålig koordination. Ökad levervikt, men inga histopatologiska fynd. F ₂ ; Ökad dödlighet 4 d efter födsel	(8)
8000 ppm, 13v	Minskning i kroppsvikt, dålig koordination (första 4v), ökning av lever-, binjure-, och njurvikter. Svaga histopatologiska förändringar i mjälte, njure och lymfkörtlarna (hanar)	(35)
8000 ppm, 4v	Celltillväxt i njuren vid dag 28 (hanar). Kroppsviktsminskning	(11)
8000 ppm, 24 mån	Njurtumörer, ökad dödlighet och minskad kroppsvikt (hanar). Påverkan på centrala nervsystemet första exponeringsveckan och ökad njur- och levervikt (båda könen)	(11)
Mus		
83 ppm, 1 tim	Övergående sänkning av andningsfrekvensen (13%)	(64)
250 ppm, d 6-15 av dräktigh.	Inga observerade effekter	(22)
280 ppm, 1 tim	Övergående sänkning av andningsfrekvensen (17%)	(64)
400 ppm, 4 v resp 18 mån	Inga observerade effekter	(11)
830 ppm, 1 tim	Övergående sänkning av andningsfrekvensen (28%)	(64)
1000 ppm, d 6-15 av dräktigh.	Inga observerade effekter	(9)
2500 ppm, d 6-15 av dräktigh.	Inga observerade effekter	(22)
2800 ppm, 1 tim	Övergående sänkning av andningsfrekvensen (35 %)	(64)
3000 ppm, 4v	Inga observerade effekter	(11)
3000 ppm, 18 mån	Ökad njurvikt (hanar), levervikt och minskad hjärnvikt	(11)
4000 ppm, d 6-15 av dräktigh.	Minskad aktivitet och avsaknad av reflexer, samt dräktighetsförändringar (fetal kroppsvikt/kull, skelettala variationer)	(9)
8000 ppm, d 6-15 av dräktigh.	Minskad kroppsvikt, aktivitet och matkonsumtion, samt avsaknad av reflexer, samt dräktighetsförändringar (post-implantations skada, färre hannar föds, fetal kroppsvikt/kull, skelettala variationer)	(9)
8000 ppm, 4v	Celltillväxt i levern hos honor vid dag 5, försvunnit till dag 28	(11)
8000 ppm, 18 mån	Leveradenom hos honor. Ökad dödlighet och njurvikt (hanar). Ökad levervikt och minskad kropps-, hjärn- och mjältevikter samt påverkan på centrala nervsystemet första exponeringsveckan (båda könen)	(11)
8300 ppm, 1 tim	Sänkt andningsfrekvens (52 %), normal 15 min efter exponeringens slut	(64)

Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för MTBE bedöms vara slemhinneirritation.

I en humanexperimentell studie rapporterades slemhinneirritation och en tyngdkänsla i huvudet vid 75 ppm. I en annan experimentell studie observerades inte någon irritation eller annan påverkan vid 50 ppm.

Efter exponering för höga MTBE-doser har levertumörer observerats hos honmöss, samt njurtumörer och testikeltumörer hos hanråttor.

Referenser

1. Ainsworth S. Booming MTBE demand draws increasing number of producers. *Chem Eng News* June 1991;13-16.
2. Akimoto R, Rieger E, Moossa AR, Hofmann AF, Wahlstrom HE. Systemic and local toxicity in the rat of methyl tert-butyl ether: a gallstone dissolution agent. *J Surg Res* 1992;53:572-577.
3. Alarie Y. Sensory irritation of the upper airways by airborne chemicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 1973;24:279-297.
4. Anderson HA, Hanarahan L, Goldring J, Dealney B. *An investigation of health concerns attributed to reformulated gasoline use in southeastern Wisconsin*. Department of Health and Social Services, Division of Health, Bureau of Public Health, Section of Environmental Epidemiology and Prevention, Wisconsin, Final report 1995.
5. Baker RC, Sorensen SM, Deitrich RA. The in vivo metabolism of tertiary butanol by adult rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1982;6:247-251.
6. Belpoggi F, Soffritti M, Maltoni C. Methyl-tertiary-butyl ether (MTBE)-a gasoline additive-causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicol Ind Health* 1995;11:119-149.
7. Bernauer U, Amberg A, Scheutzow D, Dekant W. Biotransformation of ¹²C- and 2-¹³C-labeled methyl tert-butyl ether, ethyl tert-butyl ether, and tert-butyl alcohol in rats: Identification of metabolites in urine by ¹³C nuclear magnetic resonance and gas chromatography/mass spectrometry. *Chem Res Toxicol* 1998;11:651-658.
8. Bevan C, Neeperbradley TL, Tyl RW, Fisher LC, Panson RD, Kneiss JJ, Andrews LS. Two-generation reproductive toxicity study of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in rats. *J Appl Toxicol* 1997;17:S13-S19.
9. Bevan C, Tyl RW, Neeperbradley TL, Fisher LC, Panson RD, Douglas JF, Andrews LS. Developmental toxicity evaluation of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) by inhalation in mice and rabbits. *J Appl Toxicol* 1997;17:S21-S29.
10. Biles R, Schroeder R, Holdsworth C. Methyl tertiary butyl ether inhalation in rats: A single generation reproduction study. *Toxicol Ind Health* 1987;3:519-534.
11. Bird MG, Burleigh-Flayer HD, Chun JS, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS. Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. *J Appl Toxicol* 1997;17:S45-S55.
12. Borghoff SJ, Murphy JE, Medinsky MA. Development of physiologically based pharmacokinetic model for methyl tertiary-butyl ether and tertiary-butanol in male Fischer-344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1996;30:264-275.
13. Brady JF, Xiao F, Ning SM, Yang CS. Metabolism of methyl tertiary-butyl ether by rat hepatic microsomes. *Arch Toxicol* 1990;64:157-160.
14. Brown SL. Atmospheric and potable water exposures to methyl tert-butyl ether (MTBE). *Regul Toxicol Pharmacol* 1997;25:256-276.

15. Buckley TJ, Prah JD, Ashley D, Zweidinger RA, Wallace LA. Body burden measurements and models to assess inhalation exposure to methyl tertiary butyl ether (MTBE). *J Air Waste Manage Assoc* 1997;47:739-752.
16. Budavari S, O'Neil M J, Smith A, Heckelman P E, Kinneary J F. In *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 12th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co. 1996:1032.
17. Cain WS, Leaderer BP, Ginsberg GL, *et al.* Acute exposure to low-level methyl tertiary-butyl ether (MTBE): Human reactions and pharmacokinetic response. *Inhal Toxicol* 1996;8:21-48.
18. Cheminfo. Methyl Tert-Butyl Ether. (Database; CD-ROM). Canadian Centre for Occupational Health Safety, Hamilton, Ontario, Canada, 1997:3.
19. Casanova M, Heck HD. Lack of evidence for the involvement of formaldehyde in the hepatocarcinogenicity of methyl tertiary-butyl ether in CD-1 mice. *Chem Biol Interact* 1997;105:131-143.
20. Cederbaum AI, Cohen G. Oxidative demethylation of t-butyl alcohol by rat liver microsomes. *Biochem Biophys Res Commun* 1980;97:730-736.
21. Cinelli S, Ciliutti P, Falezza A, *et al.* Absence of mutagenicity of methyl-tertiary-butyl ether. *Toxicol Lett* 1992;Suppl 1:300.
22. Conaway CC, Schroeder RE, Snyder NK. Teratology evaluation of methyl tertiary butyl ether in rats and mice. *J Toxicol Environ Health* 1985;16:797-809.
23. Daughtrey WC, Gill MW, Pritts IM, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS. Neurotoxicological evaluation of methyl tertiary-butyl ether in rats. *J Appl Toxicol* 1997;17:S57-S64.
24. ECETOC. *Methyl tert-butyl ether (MTBE). Health risk characterisation. CAS no. 1634-04-4. (EINECS no. 216.653.1)*. Brussels: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology, 1997. (Technical report No. 72)
25. Evans TW, Edlund KR. Tertiary alkyl ethers. Preparation and properties. *Ind Eng Chem* 1936;28:1186-1188.
26. Gordian ME, Huelsman MD, Brecht M-L, Fischer DG. Health effects of methyl tertiary butyl ether (MTBE) in gasoline in Alaska. *Alaska Med.* 1995;37:101-103, 119.
27. Hakkola M, Honkasalo ML, Pulkkinen P. Neuropsychological symptoms among tanker drivers exposed to gasoline. *Occup Med* 1996;46:125-130.
28. HEI. *The potential health effects of oxygenates added to gasoline. A review of the current literature*. HEI Oxygenates Evaluation Committee, Cambridge, Maryland: Health Effects Institute, April 1996. (Special report)
29. Hong J-Y, Wang Y-Y, Bondoc FY, Yang CS, Lee M, Huang W-Q. Rat olfactory mucosa displays a high activity in metabolizing methyl *tert*-butyl ether and other gasoline ethers. *Fundam Appl Toxicol* 1997;40:205-210.
30. Hong J-Y, Yang CS, Lee M, *et al.* Role of cytochromes P450 in the metabolism of methyl *tert*-butyl ether in human livers. *Arch Toxicol* 1997;71:266-269.
31. Janowitz P, Schumacher KA, Swobodnik W, Kratzer W, Tudyka J, Wechsler JG. Transhepatic topical dissolution of gallbladder stones with MTBE and EDTA. Results, side effects, and correlation with CT imaging. *Dig Dis Sci* 1993;38:2121-2129.
32. Kado NY, Kuzmicky PA, Loarca-Pina G, Mumtaz MM. Genotoxicity testing of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in the Salmonella microsuspension assay and mouse bone marrow micronucleus test. *Mutat Res* 1998;412:131-138.
33. Kemikalieinspektionen. Metyl-*tert*-butyleter. En litteratursammanställning. *Rapport från kemikalieinspektionen* 1988;1:1-14.
34. Leuschner U, Hellstern A, Schmidt K, Fischer H, Güldütuna S, Hübner K, Leuschner M. Gallstone dissolution with methyl *tert*-butyl ether in 120 patients - efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 1991;36:193-199.

35. Lington AW, Dodd DE, Ridlon SA, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS. Evaluation of 13-week inhalation toxicity study on methyl t-butyl ether (MTBE) in Fischer 344 rats. *J Appl Toxicol* 1997;17:S37-S44.
36. Liroy PJ, Weisel CP, Jo W-K, Pellizzari E, Raymer JH. Microenvironmental and personal measurements of methyl-tertiary butyl ether (MTBE) associated with automobile use activities. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 1994;4:427-441.
37. Little CJ, Dale AD, Whatley JA, Wickings JA. Methyl tert.-butyl ether: A new chromatographic eluent. *J Chromatogr* 1979;169:381-385.
38. Lundberg P, ed. Vetenskapligt underlag för gränsvärden 9. Metyl-t-butyleter. Arbete och Hälsa 1988;31:41-47.
39. Mackerer CR, Angelosanto FA, Blackburn GR, Schreiner CA. Identification of formaldehyde as the metabolite responsible for the mutagenicity of methyl tertiary-butyl ether in the activated mouse lymphoma assay. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;212:338-341.
40. Marsh DF, Leake CD. The comparative anesthetic activity of the aliphatic ethers. *Anesthesiology* 1950;11:455-463.
41. McKee RH, Vergnes JS, Galvin JB, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS. Assessment of the in vivo mutagenic potential of methyl tertiary-butyl ether. *J Appl Toxicol* 1997;17:S31-S36.
42. Mennear JH. Carcinogenicity studies on MTBE: critical review and interpretation. *Risk Anal* 1997;17:673-681.
43. Milas NA. Studies in auto-oxidation reactions. II. The mechanism of the auto-oxidation of certain ethers. *J Chem Soc* 1931;53:221-233.
44. Miller MJ, Ferdinandi ES, Klan M, Andrews LS, Douglas JF, Kneiss JJ. Pharmacokinetics and disposition of methyl t-butyl ether in Fischer-344 rats. *J Appl Toxicol* 1997;17:S3-S12.
45. Mohr SN, Fielder N, Weisel C, Kelly-McNeil K. Health effects of MTBE among New Jersey garage workers. *Inhal Toxicol* 1994;6:553-562.
46. Moolenaar RL, Hefflin BJ, Ashley DL, Middaugh JP, Etzel RA. Methyl tertiary butyl ether in human blood after exposure to oxygenated fuel in Fairbanks, Alaska. *Arch Environ Health* 1994;49:402-409.
47. Moser GJ, Wolf DC, Sar M, Gaido KW, Janszen D, Goldsworthy TL. Methyl tertiary butyl ether - induced endocrine alterations in mice are not mediated through the estrogen receptor. *Toxicol Sci* 1998;41:77-87.
48. Moser GJ, Wong BA, Wolf DC, Fransson-Steen RL, Goldsworthy TL. Methyl tertiary butyl ether lacks tumor-promoting activity in N-nitrosodiethylamine-initiated B6C3F1 female mouse liver. *Carcinogenesis* 1996;17:2753-2761.
49. Moser GJ, Wong BA, Wolf DC, Moss OR, Goldsworthy TL. Comparative short-term effects of methyl tertiary butyl ether and unleaded gasoline vapor in female B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1996;31:173-183.
50. Mount DL, Churchill FC, Bergqvist Y. Determination of mefloquine in blood, filter paper-absorbed blood and urine by 9-fluorenylmethyl chloroformate derivatization followed by liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1991;564:181-193.
51. Nihlén A, Löf A, Johanson G. Liquid/air partition coefficients of methyl and ethyl t-butyl ethers, t-amyl methyl ether, and t-butyl alcohol. *J Expos Anal Environ Epidemiol* 1995;5:573-582.
52. Nihlén A, Löf A, Johanson G. Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether: I. Toxicokinetics in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;148:274-280.
53. Nihlén A, Sumner S, Löf A, Johanson G. ¹³C-labeled methyl t-butyl ether: Toxicokinetics and characterization of urinary metabolites in man. Proceedings from the International Congress of Toxicology - ICT VIII, Paris, France, 5-9 July 1998. *Toxicol Lett* 1998;Suppl 1/95:103.
54. Nihlén A, Wålinder R, Löf A, Johanson G. Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether: II. Acute effects in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;148:281-287.

55. Pekari K, Riihimäki V, Vainiotalo S, Teräväinen E, Aitio A. *Experimental exposure to methyl-tert-butyl ether (MTBE) and methyl-tert-amyl ether (MTAE)*. Proceedings from the International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, Hanasaari Cultural Centre, Espoo, Finland, 11-13 September 1996:27-28.
56. Ponchon T, Baroud J, Pujol B, Valette PJ, Perrot D. Renal failure during dissolution of gallstones by methyl-tert-butyl ether [letter]. *Lancet* 1988;2:276-277.
57. Prah JD, Goldstein GM, Devlin R, *et al.* Sensory, symptomatic, inflammatory, and ocular responses to and the metabolism of methyl tertiary butyl ether in a controlled human exposure experiment. *Inhal Toxicol* 1994;6:521-538.
58. Prescott-Mathews JS, Wolf DC, Wong BA, Borghoff SJ. Methyl tert-butyl ether causes α 2u-globulin nephropathy and enhanced renal cell proliferation in male Fischer-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;143:301-314.
59. Produktregistret. Kemikalieinspektionen, Solna, 1998.
60. Riihimäki V, Matikainen E, Akila R, *et al.* *Central nervous system effects of the gasoline additive methyl-tert-butylether (MTBE)*. Proceedings from the International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, Hanasaari Cultural Center, Espoo, Finland, 11-13 September 1996:23-24.
61. Robinson M, Bruner RH, Olson GR. Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of methyl tertiary-butyl ether in Sprague-Dawley rats. *J Am Coll Toxicol* 1990;9:525-540.
62. Rosenkranz HS, Klopman G. Predictions of the lack of genotoxicity and carcinogenicity in rodents of two gasoline additives: methyl- and ethyl-t-butyl ethers. *In Vitro Toxicol* 1991;4:49-54.
63. Savolainen H, Pfäffli P, Elovaara E. Biochemical effects of methyl tertiary-butyl ether in extended vapour exposure of rats. *Arch Toxicol* 1985;57:285-288.
64. Tepper JS, Jackson MC, McGee JK, Costa DL, Graham JA. Estimation of respiratory irritancy from inhaled MTBE in mice. *Inhal Toxicol* 1994;6:563-569.
65. Thistle JL, May GR, Bender CE, Williams HJ, LeRoy AJ, Nelson PE, Peine CJ, Petersen BT, McCullough JE. Dissolution of cholesterol gallbladder stones by methyl tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter. *New Engl J Med* 1989;320:633-639.
66. Turini A, Amato G, Longo V, Gervasi PG. Oxidation of methyl- and ethyl- tertiary-butyl ethers in rat liver microsomes: role of the cytochrome P450 isoforms. *Arch Toxicol* 1998;72:207-214.
67. U.S. EPA. *Assessment of Potential Health Risks of Gasoline Oxygenated with Methyl tertiary Butyl Ether (MTBE)*. EPA/600/R-93/206, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA, 1993.
68. White MC, Johnson CA, Ashley DL, Buchta TM, Pelletier DJ. Exposure to methyl tertiary-butyl ether from oxygenated gasoline in Stamford, Connecticut. *Arch Environ Health* 1995;50:183-189.
69. Vojdani A, Mordechai E, Brautbar N. Abnormal apoptosis and cell cycle progression in humans exposed to MTBE and benzene contaminating water. *Human Expir Toxicol* 1997;16:485-494.
70. Yoshikawa M, Arashidani K, Katoh T, Kawamoto T, Kodama Y. Pulmonary elimination of methyl tertiary-butyl ether after intraperitoneal administration in mice. *Arch Toxicol* 1994;68:517-519.
71. Zhang YP, Macina OT, Rosenkranz HS, Karol MH, Mattison DR, Klopman G. Prediction of the metabolism and toxicological profiles of gasoline oxygenates. *Inhal Toxicol* 1997;9:237-254.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Dimetyladipat, Dimetylglutarat, Dimetylsuccinat

1998-12-09

Kemisk-fysikaliska data. Användning

Dimetyladipat

CAS nr	627-93-0
Synonymer	dimethylhexandioat, metyladipat
Summaformel	$C_8H_{14}O_4$
Strukturformel	$CH_3-O-CO-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CO-O-CH_3$
Molvikt	174,22
Kokpunkt	231 °C
Smältpunkt	10,3 °C
Ångtryck	0,0016 kPa (20 °C)
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 7,23 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,138 ppm (20 °C)

Dimetylglutarat

CAS nr	1119-40-0
Synonymer	dimethylpentandioat, metylglutarat
Summaformel	$C_7H_{12}O_4$
Strukturformel	$CH_3-O-CO-CH_2-CH_2-CH_2-CO-O-CH_3$
Molvikt	160,17
Kokpunkt	214 °C
Smältpunkt	-42,5 °C
Ångtryck	0,0061 kPa (20 °C)
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 6,65 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,150 ppm (20 °C)

Dimetylsuccinat

CAS nr	106-65-0
Synonymer	dimethylbutandioat, metylsuccinat
Summaformel	$C_6H_{10}O_4$
Strukturformel	$CH_3-O-CO-CH_2-CH_2-CO-O-CH_3$
Molvikt	146,14
Kokpunkt	196,4 °C
Smältpunkt	19 °C
Ångtryck	0,0167 kPa (20 °C)
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 6,06 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,165 ppm (20 °C)

Dimetyladipat (DMA), dimetylglutarat (DMG) och dimetylsuccinat (DMS) föreligger vanligen i blandning, som en färglös vätska (1). DMA, DMG och DMS är lösliga i t ex etanol och eter (13). Vattenlösligheten har rapporterats vara 29,9 g/l (20 °C) för DMA och 131 g/l (25 °C) för DMS (7). I varuinformationsblad har rapporterats att vattenlösligheten för olika blandningar bestående av >55% DMG, >15% DMS och >10% DMA är 5-5,5 vikt% (20 °C) och att ångtrycket är 0,013 kPa.

Blandningar av DMA, DMG och DMS används som lösningsmedel. Blandningarna används inom målnings- och beläggningsindustrin t ex vid färgborttagning och rengöring av polyuretanskum och omättat polyesterharts (22). DMS förekommer även inom kosmetikaindustrin och livsmedelsindustrin. Ämnet används bl a som smaktillsats i t ex glass, godis, bakverk och drycker (2).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Få uppgifter angående upptag av DMA, DMG eller DMS vid peroral administration har påträffats i litteraturen. I en studie (16) på råttor påvisades att DMS upptogs snabbt via mag-tarmkanalen. Kvantitativa data angående hudupptag saknas för alla tre estrarna.

Vid inhalationsexponering deponeras DMA, DMG och DMS i hög grad i de övre luftvägarna. I en studie (19) exponerades (enkelriktat luftflöde) råttor under 40 minuter för 50-100 mg/m³ ånga av DMA, DMG och DMS enskilt eller i blandning eller 250-320 mg/m³ ånga av DMG. Det kunde konstateras att depositionen i de övre luftvägarna genomgående var >97% dvs likartad för alla tre ämnena (båda könen) och de olika undersökta lufthalterna.

DMA, DMG och DMS metaboliseras genom hydrolys och kan bilda monometylestrar, dikarboxylsyror och metanol, vilket visats in vitro på homogenat, nos-explantat ("nasal explants") och isolerade celler (5, 19, 22, 29, 30). Estrarna hydrolyseras effektivt av karboxylesteras i bl a luftvägarna (speciellt i luktepitellet) och i levern hos råttor (4, 5, 19, 22, 30). Viss könsskillnad har påvisats. I en jämförande studie utvärderades hur effektiv hydrolysen till monometylestrar, vid lägre ("subsaturating") substratkoncentrationer av DMA, DMG och DMS, var i homogenat av bl a luktepitel från honråttor respektive hanråttor. Hydrolysen var lika effektiv hos handjur och hondjur då DMG användes som substrat, medan DMA och DMS hydrolyserades mest effektivt i luktepitelhomogenat från hondjur respektive handjur. En struktur-aktivitetsrelation gällande hydrolysisreaktionerna observerades också: DMA>DMG>DMS (5).

Aktiviteten av karboxylesteras i human näsvävnad (hydrolys av DBE¹ i 3/6 prov) har i ett abstrakt uppgivits vara 2-3 tiopotenser lägre än hos råttor (9).

Glutarsyra (metabolit till DMG) är en normalt förekommande komponent i kroppen, som bildas vid metabolism av aminosyran lysin (8). Bärnstenssyra

¹ DBE= dibasiska estrar dvs blandning av DMA, DMG och DMS

(metabolit till DMS) är också en naturlig komponent i kroppen och ingår i den allmänna metabolismen bl a i den energiproducerande citronsyrcykeln, som ger slutprodukterna koldioxid och vatten (8, 14, 29). Ökad syntes av proinsulin och ökad insulinutsöndring, som påvisats vid administration av DMS, har uppgivits bero på ett ökat inflöde av bl a bärnstenssyra till citronsyrcykeln i celler i bukspottkörteln (langerhansska öarna) (15, 17, 18, 30).

Toxiska effekter

Humandata

Övergående synrubbingar (suddigt seende) vid exponering för DMG, DMS och DMA i blandning har rapporterats i varuinformationsblad från leverantörer/tillverkare. Inga lufthalter har angivits, men uppgifterna ger vid handen att detta förekommit vid exponering för "höga" koncentrationer av ånga eller vid direktkontakt med ögonen (produktblandningar innehållande >55% DMG, >15% DMS och >10% DMA). I varuinformationsblad från leverantörer/tillverkare har också uppgivits att inandning av "höga" koncentrationer av ånga av DMG, DMS och DMA kan förorsaka irritation av luftvägarna.

Djurdata

LD₅₀ vid injektion i bukhålan på råttor av DMA har i en studie (21) rapporterats vara 1,9 g/kg.

Andningsfrekvensen hos möss mättes i en studie vid exponering genom inhalation för olika koncentrationer av DMA, DMG och DMS enskilt eller i blandning (blandning 1: 63% DMG, 25% DMS, 12% DMA; blandning 2: 57% DMG, 23% DMS, 20% DMA). Data användes för att beräkna den koncentration som orsakade en 50%-ig minskning i andningsfrekvensen (RD₅₀), vilket är ett mått på sensorisk irritationspotential. RD₅₀-värdena rapporterades vara 890 mg/m³ (DMG), 910 mg/m³ (DMA) och 1600 mg/m³ (DMS) för de enskilda ämnena och 590 mg/m³ respektive 610 mg/m³ för blandning 1 och 2. DMS föreföll vara minst potent av de tre ämnena, men uppgavs ha den brantaste dos-responskurvan (20).

I en inhalationsstudie (12) exponerades hanrätta under 4 timmar för en ång-/aerosol-blandning av DBE (90% aerosol), genererad från en vätskeblandning bestående av 66% DMG, 17% DMS och 17% DMA. Djuren exponerades för i genomsnitt 5900 mg/m³ (aerosolkoncentrationen) och avlivades i omgångar 1 till 42 dagar efter exponeringen. Skador (degeneration, inflammation, nekros), som till stor del var reversibla inom 6 veckor, påvisades på olika typer av slemhinneceller i nosen, där luftflöde förekommit. Allvarlig nekros noterades bl a på luktepitelceller i den främre delen av noshålan (luktepitelet återfick inte normal struktur inom 6 veckor), medan skadorna längre bak i noshålan var lindrigare och mer avgränsade. De celler som var känsligast och påverkades först var luktepitelets stödjeceller ("sustentacular cells").

I en annan inhalationsstudie exponerades hon- och hanrätta 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under upp till 13 veckor för 390, 76 eller 20 mg/m³ ånga av DBE genererad från en vätskeblandning bestående av 67% DMG, 17% DMS och 17%

DMA. Efter 7 veckor observerades vid de båda högsta dosnivåerna dosberoende degeneration (minimal till mild) av luktepitel i näshålan hos båda könen. Efter 13 veckors exponering konstaterades degenerativa förändringar (minimala till måttliga) i näshålan (luktepitel) hos hondjur vid alla dosnivåer och hos handjur vid de båda högsta dosnivåerna. Skadorna karakteriserades bl a av initial celldöd och förlust av stödjeceller ("sustentacular cells") och sensoriska celler. Efter en exponeringsfri period på 6 veckor noterades tecken på reparation av skadad vävnad. Vid den högsta dosnivån rapporterades försämrad viktutveckling och lägre levervikt hos honråttor (reversibla förändringar) (10).

I en reproduktionsstudie (1) redovisades effekter på honråttor som exponerats 6 timmar/dag under graviditet för 990 mg/m³ ånga/aerosol (c:a 40/60) respektive 380 eller 150 mg/m³ ånga av DBE i blandning (65% DMG, 18% DMS, 17% DMA). Något minskad absolut levervikt (trend, ej signifikant) observerades i alla dosgrupper. Minskat födoämnesintag under de första 6 dagarna och minskad tillväxt noterades hos djur i de båda högsta dosgrupperna. I en annan reproduktionsstudie exponerades han- och honråttor (föräldragenerationen) 6 timmar/dag före, under och efter graviditet under sammanlagt c:a 22 veckor för 1000 mg/m³ ånga/aerosol respektive 400 eller 160 mg/m³ ånga av DBE, genererad från en likartad blandning (65% DMG, 18% DMS, 17% DMA) (11). Resultatet visade en något försämrad viktutveckling hos han- och hondjur i högdosgruppen från vecka 7 (signifikant lägre kroppsvikt noterades vid avlivning endast hos hondjur i högdosgruppen). Vissa organvikter var också signifikant förändrade i högdosgruppen, framför allt hos hondjur. Levervikterna var signifikant lägre hos handjur (endast relativ levervikt) och hondjur både i högdosgruppen och i mellandosgruppen. Vid histopatologisk undersökning av nosvävnad konstaterades skivepitelmetaplasi, huvudsakligen i luktepitelet. Prevalens och svårighetsgrad ökade med dosen och hondjur var känsligare än handjur.

Vid inkubering av luktepitel och respiratoriskt epitel från honråtta med DMA, DMG respektive DMS (10-100 mM) rapporterades dosberoende cytotoxicitet uttryckt som ett ökat läckage av sura fosfataser. Signifikant påverkan på luktepitel noterades vid koncentrationer av DMA, DMG och DMS från 25 mM, medan påverkan på respiratoriskt epitel påvisades först vid 50 mM. Toxiciteten av DMA, DMG och DMS visades vara beroende av en karboxylesterasmedierad aktivering. En minskad frisättning av sura fosfataser konstaterades vid förbehandling av djuren med karboxylesterashämmare (22). Ingen signifikant höjning av sura fosfataser noterades vid inkubation av noseplantat (råtta) med metaboliten metanol (100 mM) (22), men aktuella monometylestrar och dikarboxylsyror rapporterades i en annan studie in vitro (23) inducera en ökad frisättning av sura fosfataser (vid prövning med 25 eller 50 mM). En potensgradering av monoestrarna med avseende på cytotoxicitet gav resultatet monometyladipat > monometylglutarat > monometylsuccinat (23).

I en efterföljande studie (24) undersöktes luktepitel och respiratoriskt epitel från honråtta i ljusmikroskop och elektronmikroskop efter inkubation med 10, 25 eller 50 mM DMA. Vid den lägsta dosnivån observerades milda degenerativa föränd-

ringar i respiratoriskt epitel och kraftigare degenerativa förändringar i vissa lukt-epitelceller ("sustentacular cells"). Vid de båda högre dosnivåerna påvisades allvarliga nekrotiska förändringar i såväl respiratoriskt epitel som luktepitel. Hos djur som förbehandlats med karboxylesterashämmare noterades ej lika svåra förändringar i respiratoriskt epitel av 50 mM DMA som hos obehandlade djur, medan förändringarna i luktepitelet var likartade hos behandlade och obehandlade djur.

I en industrirapport (25) redovisas olika försök med en blandning bestående av 63% DMG, 20% DMS och 17% DMA. Kaniner exponerades i olika delförsök för blandningen via luftvägar (c:a 15 eller 60 ppm ånga under 4 timmar), hud (50 eller 200 µl) eller ögon (10 µl) och undersöktes med avseende på effekter på ögonen. I ett försök med inhalationsexponering (15 ppm, 60 ppm) påvisades dosberoende ökad incidens av lätt bindhinneirritation ("lätt kemos", mild rodnad). I ett annat inhalationsförsök (60 ppm) noterades dessutom ett enstaka fall med måttlig irritation av iris och mycket lätt hornhinnegrumling. Hos kaniner som fått blandningen administrerad i ögat påvisades tecken på lite starkare irritation (bl a mild hornhinnegrumling). Förutom ovan nämnda effekter på ögonen påvisades i ett av de båda inhalationsförsöken, där djuren exponerades för 60 ppm, en liten signifikant ($p < 0,05$) ökning i främre kammarens djup 4 timmar efter exponeringen (men ej dagen efter). En liten, men signifikant ökning i främre kammarens djup uppgavs likaså ha noterats 2 timmar efter behandlingen hos djur som fått blandningen på huden (200 µl).

Vid försök på fastande råttor med peroral administration av 294 mg DMS ($1,4\text{-}^{14}\text{C}$ märkt) påvisades en snabb ökning av insulin och en sänkning av glukoskoncentrationen i plasma (16). I en annan studie rapporterades markant ökad koncentration av plasmainsulin inom 2 minuter, men ingen signifikant påverkan på blodglukoshalten, vid administration av 146 mg/kg bw DMS intravenöst till fastande råttor (26). Ökad frisättning av insulin har också observerats i flera studier in vitro vid inkubering av de langerhansska cellöarna (råttor) med 10 mM DMS (3, 6, 15, 17).

Mutagenicitet, carcinogenicitet, reproduktionseffekter

DMS har i olika studier rapporterats ej visa mutagen aktivitet vid prövning på flera stammar av *Salmonella typhimurium*, både med och utan tillsats av metaboliserande system (2, 28). Mutagenicitet/kromosomskada rapporterades i ett abstrakt (27) inte heller ha påvisats vid prövning med en blandning av DMG, DMS och DMA i bakterietester in vitro eller vid inhalationsexponering av mus (mikrokärntestet). Det uppgavs dock att kromosomavvikelse kunde påvisas på humanlymfocyter in vitro vid användning av höga koncentrationer av blandningen, framför allt på lymfocyter från kvinnor (signifikant vid koncentrationer från 3,3 mg/ml) (27).

Tabell 1. Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering för DMA, DMG och DMS enskilt eller i blandning

Exponering	Djurslag	Effekt	Ref
5900 mg/m ³ 4 tim (66% DMG, 17% DMS, 17% DMA)	råtta	skador på olika typer av slemhinneceller i nosen	12
1600 mg/m ³ DMS	mus	50%-ig minskning i andn.frekvens	20
1000 mg/m ³ före, under o. efter graviditet 6 tim/dag, 5-7 dgr/v, 22 v (65% DMG, 18% DMS, 17% DMA)	råtta	något försämrad viktutveckling, ökad relativ lungvikt, ökad relativ hjärnvikt, minskad absolut mjältvikt lägre absolut o. relativ levervikt, minimal till måttlig skiv-epitelmetaplasi i luktepitel o. respiratoriskt epitel ungar: lägre kroppsvikt	11
990 mg/m ³ under gravid. 6 tim/dag, dag 7-16 (65% DMG, 18% DMS, 17% DMA)	råtta	något minskad absolut levervikt, minskad tillväxt, inga exponeringsrelaterade effekter på foster	1
910 mg/m ³ DMA	mus	50%-ig minskning i andn.frekvens	20
890 mg/m ³ DMG	mus	50%-ig minskning i andn.frekvens	20
610 mg/m ³ (57% DMG, 23% DMS, 20% DMA)	mus	50%-ig minskning i andn.frekvens	20
590 mg/m ³ (63% DMG, 25% DMS, 12% DMA)	mus	50%-ig minskning i andn.frekvens	20
400 mg/m ³ före, under o. efter graviditet 6 tim/dag, 5-7 dgr/v, 22 v (65% DMG, 18% DMS, 17% DMA)	råtta	lägre absolut o relativ levervikt, minimal till måttlig skivepitel- metaplasi i luktepitel	11
390 mg/m ³ 6 tim/dag, 5 dgr/v upp till 13 v (67% DMG, 17% DMS, 17% DMA)	råtta	minimal till måttlig degeneration av lukt-epitel, försämrad viktutveckling, lägre levervikt	10
380 mg/m ³ under gravid. 6 tim/dag, dag 7-16 (65% DMG, 18% DMS, 17% DMA)	råtta	något minskad absolut levervikt, minskad tillväxt, inga exponerings-relaterade effekter på foster	1
160 mg/m ³ före, under o. efter graviditet 6 tim/dag, 5-7 dgr/v, 22 v (65% DMG, 18% DMS, 17% DMA)	råtta	minimal till mild skivepitel- metaplasi i luktepitel	11
76 mg/m ³ 6 tim/dag, 5 dgr/v upp till 13 v (67% DMG, 17% DMS, 17% DMA)	råtta	minimal till mild degeneration av lukt-epitel	10
20 mg/m ³ 6 tim/dag, 5 dgr/v upp till 13 v (67% DMG, 17% DMS, 17% DMA)	råtta	minimal degeneration av luktepitel	10

I en reproduktionsstudie (1) exponerades gravida råttor 6 timmar/dag, dag 7-16 under graviditeten för 990 mg/m³ ånga/aerosol (c:a 40/60) respektive 380 eller 150 mg/m³ ånga av DBE i blandning (65% DMG, 18% DMS, 17% DMA). Inga exponeringsrelaterade reproduktionseffekter påvisades (fostervikt, missbildningar, antal gulkroppar, implantationer, resorptioner, levande foster registrerades). I en annan reproduktionsstudie (11) exponerades han- och honrattor före, under och efter graviditet under sammanlagt c:a 22 veckor för 1000 mg/m³ ånga/aerosol respektive 400 eller 160 mg/m³ ånga av DBE, genererad från en likartad blandning (65% DMG, 18% DMS, 17% DMA). Djuren i föräldragenerationen exponerades

6 timmar/dag, 5 dagar/vecka före avelsperioden (14 veckor) och därefter 6 timmar/dag, 7 dagar/vecka under avelsperioden, graviditets-perioden (dag 1-19) och digivningsperioden (dag 4 -21). Resultatet visade att kroppsvikten hos ungar i högdosgruppen var signifikant lägre ($p < 0,05$) vid födelsen och vid 21 dagars ålder, men även mödrarna uppvisade lägre kroppsvikt i denna dosgrupp. Inga andra exponeringsrelaterade effekter (synliga missbildningar, ändrade organvikter) påvisades hos foster/ungar i någon grupp. Inte heller noterades påverkan på övriga studerade reproduktionsparametrar (bl a fertilitet, graviditetslängd, antal levande foster, kullstorlek, digivning).

I en studie (21), där DMA injicerades i bukhålan på råttor dag 5, 10 och 15 under graviditeten (64, 192, 384 och 640 mg/kg), påvisades signifikant ökning av missbildningar (bl a hemangiom, skelettmissbildningar) vid de båda högsta dosnivåerna. Inga missbildningar noterades vid den lägsta dosnivån. Uppgifter om eventuella effekter på moderdjuren saknas.

Dos-effekt/dos-responssamband

Data saknas för att kunna bedöma dos-effekt/dos-responssamband hos människa.

Effekter på försöksdjur vid exponering för DMA, DMG och/eller DMS sammanfattas i tabell 1. Dosberoende påverkan på luktepitelet har påvisats på råttor vid exponering för en blandning av DMA, DMG och DMS vid lufthalter från 20 mg/m³.

Slutsatser

Det saknas humandata för att fastställa kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för DMA, DMG och DMS. Baserat på djurexperimentella studier är degeneration av luktepitelet den kritiska effekten vid exponering för en blandning av DMA, DMG och DMS.

Referenser

1. Alvarez L, Driscoll C, Kelly DP, Staples RE, Chromey NC, Kennedy GL. Developmental toxicity of dibasic esters by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* 1995;18:295-314.
2. Andersen PH, Jensen NJ. Mutagenic investigation of flavourings: dimethyl succinate, ethyl pyruvate and aconitic acid are negative in the Salmonella/mammalian-microsome test. *Food Addit Contam* 1984;1:283-288.
3. Bakkali Nadi A, Zhang TM, Malaisse WJ. Effects of the methyl esters of pyruvate, succinate and glutamate on the secretory response to meglitinide analogues in rat pancreatic islets. *Pharm Res* 1996;33:191-194.
4. Bogdanffy MS. Biotransformation enzymes in the rodent nasal mucosa: The value of a histochemical approach. *Environ Health Perspect* 1990;85:177-186.
5. Bogdanffy MS, Kee CR, Hinchman CA, Trela BA. Metabolism of dibasic esters by rat nasal mucosal carboxylesterase. *Drug Metab Dispos* 1991;19:124-129.
6. Giroix MH, Zhang TM, Leclercq-Meyer V, Sener A, Portha B, Malaisse WJ. Restricted effect of formycin A and non-glucidic nutrients upon insulin release in islets from rats with hereditary or acquired non-insulin-dependent diabetes. *Acta Diabetol* 1995;32:198-202.

7. IUCLID. International Uniform Chemical Information Database. European Chemicals Bureau, Environment Institute, Joint Research Centre, European Commission.
8. Karlsson P. *Introduction to modern biochemistry*, 3rd ed. New York: Academic Press, 1971: 178-179,216,218-219.
9. Kee CR, Bogdanffy MS, Keenan CM, Keenan KP, Resau J. Sex and species differences in metabolism of dibasic esters by nasal carboxylesterase. *Toxicologist* 1989;9:284.
10. Keenan CM, Kelly DP, Bogdanffy MS. Degeneration and recovery of rat olfactory epithelium following inhalation of dibasic esters. *Fundam Appl Toxicol* 1990;15:381-393.
11. Kelly DP, Kennedy GL, Keenan CM. Reproduction study with dibasic esters following inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* 1998;21:253-267.
12. Lee KP, Valentine R, Bogdanffy MS. Nasal lesion development and reversibility in rats exposed to aerosols of dibasic esters. *Toxicol Pathol* 1992;20:376-393.
13. Lide DR, Frederikse HPR. *CRC Handbook of chemistry and physics*. New York: CRC Press Inc 1995-1996:3-93:3-187:3-241.
14. MacDonald MJ. Metabolism of the insulin secretagogue methyl succinate by pancreatic islets. *Arch Biochem Biophys* 1993;300:201-205.
15. MacDonald MJ, Fahien LA. Glyceraldehyde phosphate and methyl esters of succinic acid. *Diabetes* 1988;37:997-999.
16. Malaisse-Lagae F, Bakkali Nadi A, Malaisse WJ. Insulinotropic response to enterally administered succinic and glutamic acid methyl esters. *Arch Int Pharmacodyn* 1994;328:235-242.
17. Malaisse WJ, Rasschaert J, Villanueva-Penacarrillo ML, Valverde I. Respiratory, ionic, and functional effects of succinate esters in pancreatic islets. *Am J Physiol* 1993; 264:E428-433.
18. Malaisse WJ, Sener A. Metabolic effects and fate of succinate esters in pancreatic islets. *Am J Physiol* 1993;264:E434-440.
19. Morris JB, Clay RJ, Trela BA, Bogdanffy MS. Deposition of dibasic esters in the upper respiratory tract of the male and female Sprague-Dawley rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;108:538-546.
20. Nair RS, Dudek BR, Grothe DR, Johannsen FR, Lamb IC, Martens MA, Sherman JH, Stevens MW. Mixture risk assessment: A case study of Monsanto experiences. *Food Chem Toxicol* 1996;34:1139-1145.
21. Singh AR, Lawrence WH, Autian J. Embryonic-fetal toxicity and teratogenic effects of adipic acid esters in rats. *J Pharm Sci* 1973;62:1596-1600.
22. Trela BA, Bogdanffy MS. Carboxylesterase-dependent cytotoxicity of dibasic esters (DBE) in rat nasal explants. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;107:285-301.
23. Trela BA, Bogdanffy MS. Cytotoxicity of dibasic esters (DBE) metabolites in rat nasal explants. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;110:259-267.
24. Trela BA, Frame SR, Bogdanffy MS. A microscopic and ultrastructural evaluation of dibasic esters (DBE) toxicity in rat nasal explants. *Exper Mol Pathol* 1992;56:208-218.
25. Valentine R. *Ocular effects of a dibasic ester (DBE) mixture in rabbits*. E I du Pont Nemours Comp, Haskell lab, Delaware, NTIS/OTS0535224-1, 1993.
26. Vicent D, Villanueva-Penacarrillo ML, Malaisse-Lagae F, Leclercq-Meyer V, Valverde I, Malaisse WJ. In vivo stimulation of insulin release by succinic acid methyl esters. *Arch Int Pharmacodyn* 1994;327:246-250.
27. Vlachos DA, Arce GT, Rickard LB, Covell DL, Sarrif AM. Evaluation of dibasic esters (DBE), a new class of industrial solvents, in a genotoxicity test battery. *Environ Mol Mutagen* 1988;11 suppl 1:109.
28. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: Results from the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1992;19 suppl 21:2-22,69.

29. Zhang TM, Sener A, Malaisse WJ. Metabolic effects and fate of succinic acid methyl esters in rat hepatocytes. *Arch Biochem Biophys* 1994;314:186-192.
30. Zhang TM, Sener A, Malaisse WJ. Hydrolysis of succinic acid dimethyl ester in rat pancreatic islets. *Biochem Mol Med* 1995;55:131-137.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

1,1,1-Trifluoretan, 1,1,1,2,2-Pentafluoretan

1999-02-24

Kemisk-fysikaliska data. Användning

1,1,1-trifluoretan

CAS nr	420-46-2
Synonymer	metylfluoroform, HFC143a, FC143a, R143a
Formel	CH ₃ CF ₃
Molvikt	84,04
Kokpunkt	-47,5 °C
Smältpunkt	-111,3 °C
Ångtryck	1267 kPa (25 °C)
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 3,49 mg/m ³ (20 °C); 1 mg/m ³ = 0,287 ppm (20 °C)

1,1,1,2,2-pentafluoretan

CAS nr	354-33-6
Synonymer	pentafluoretan, HFC125, FC125, HFA125, R125
Formel	CHF ₂ CF ₃
Molvikt	120,02
Kokpunkt	-48,5 °C
Smältpunkt	-103 °C
Ångtryck	1381 kPa (25 °C)
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 4,98 mg/m ³ (20 °C) 1 mg/m ³ = 0,20 ppm (20 °C)

1,1,1-Trifluoretan är vid rumstemperatur en gas, som är antändbar vid lufthalter från c:a 70 000 ppm (2). 1,1,1-Trifluoretan har uppgivits vara lösligt i etanol och kloroform (7). 1,1,1,2,2-Pentafluoretan är vid rumstemperatur en färglös, icke-antändbar gas med låg vattenlöslighet (0,97 g/l) (4, 6). Båda ämnena ingår i produkter som används som köldmedel/kylmedium. 1,1,1,2,2-Pentafluoretan förekommer även i produkter som används som brandsläckningsmedel. 1997 användes 77 ton 1,1,1-trifluoretan (5 produkter) och 104 ton 1,1,1,2,2-pentafluoretan (16 produkter) i Sverige (produktregistret, Kemikalieinspektionen).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Inga metabolismstudier över 1,1,1-trifluoretan har påträffats.

Metabolism av 1,1,1,2,2-pentafluoretan har studerats på råtta. I en studie, där råtta exponerades för upp till 50 000 ppm pentafluoretan 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 4 eller 13 veckor uppgavs att en ökad fluoridkoncentration inte kunde påvisas i plasma eller urin (6). I en annan studie (5), där råtta exponerades under 6 timmar för 9 700 ppm pentafluoretan påvisades att urinkoncentrationen av trifluorättiksyra var mycket låg de närmaste 12 timmarna efter exponeringen (40 ggr lägre än vid exponering för 11 000 ppm halotan). I leverhomogenat från de exponerade djuren påvisades (med immunokemiska metoder) trifluoracetylering av protein i liten utsträckning. Dessa data talar för en mycket begränsad metabolism av 1,1,1,2,2-pentafluoretan hos råtta. I den mån metabolism förekommer sker den under inverkan av P-450-systemet. Pentafluoretan omvandlas därvid troligen via en pentafluoretylradikal till pentafluoretanol, som sedan genom avspjälkning av vätefluorid kan bilda trifluoracetylfluorid. Trifluoracetylfluorid kan hydrolyseras, varvid trifluorättiksyra och mer vätefluorid bildas. Trifluoracetylfluorid kan också avspjälka fluorid och bindas till protein (1, 3, 5).

Fördelningskoefficienten olja/gas in vitro för 1,1,1,2,2-pentafluoretan har rapporterats vara 7,3 (9). Fordelningskoefficienten oktanol/vatten för 1,1,1,2,2-pentafluoretan har angivits till 1,48 (4).

Toxicitet

Humandata

Det föreligger inga uppgifter om hälsoeffekter på människa i samband med exponering för 1,1,1-trifluoretan och 1,1,1,2,2-pentafluoretan.

Djurdata

Akut exponering (4 timmar) av råtta för 540 000 eller 97 000 ppm 1,1,1-trifluoretan (syrekoncentrationen var ca 20% i försöken) gav övergående viktförlust (dosberoende), men inga dödsfall (2). Vid prövning på hund med intravenös injektion av adrenalin och exponering för 1,1,1-trifluoretan (10 minuter) rapporterades ökad tendens till hjärtarytmi vid lufthalten 300 000 ppm, men ej vid exponering för 250 000 ppm eller lägre (2).

Nedsatt förmåga att reagera för ljud, okoordinerad gång och andnöd (inga dödsfall) rapporterades hos råtta vid exponering under 4 timmar för 800 000 ppm 1,1,1,2,2-pentafluoretan (20 volymprocent syre) (6). Vid 6 timmars exponering för 600 000 ppm (syrekoncentrationen var ca 20% i försöket) observerades påverkan i form av bl a darrningar, låg aktivitet och viktförlust hos mus (6). Vid försök på hund med intravenös injektion av adrenalin och exponering för 1,1,1,2,2-pentafluoretan (10 minuter) rapporterades ökad tendens till hjärtarytmi vid lufthalter från 100 000 ppm, medan inga hundar påvisade positivt respons i försöket vid motsvarande exponering för 75 000 ppm (6). Vid exponering av gravida råttor för 50 000 ppm 1,1,1,2,2-pentafluoretan 6 timmar/dag rapporterades ostadig gång

under exponeringarna. Hos kaniner som exponerades för 50 000 ppm 1,1,1,2,2-pentafluoretan 6 timmar/dag under graviditet påvisades en något försämrad viktökning och födoämneskonsumtion under de första behandlingsdagarna (6).

I en studie (2) exponerades råttor för 40 000, 10 000 eller 2 000 ppm 1,1,1-trifluoretan 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 4 veckor eller 90 dagar. Djuren exponerades antingen "nose-only" (4 veckor) eller genom helkroppsexponering (4 veckor eller 90 dagar). Kliniska tecken, kroppsvikt, organvikter, hematologi, biokemiska blodanalyser, urinanalyser, vävnadsmorfologi, β -oxidationsaktivitet i levern och ögon effekter studerades. Inga behandlingsrelaterade effekter påvisades hos de djur som exponerats genom helkroppsexponering. Hos handdjur som exponerats "nose-only" under 4 veckor observerades dock periodiskt återkommande minskningar i kroppsvikt (ej förändrat födoämnesintag) och degenerativa förändringar i testiklarna vid alla dosnivåer, något som av författarna tolkades som resultatet av stress orsakad bl a av extrema temperaturförhållanden. Inga signifikanta förändringar noterades hos honrättor som exponerats "nose-only".

I en annan studie (6) exponerades råttor genom helkroppsexponering för 50 000, 15 000 eller 5 000 ppm 1,1,1,2,2-pentafluoretan 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 4 eller 13 veckor och avlivades vid periodens slut eller upp till 4 veckor därefter. Kliniska tecken, kroppsvikt, organvikter, hematologi, biokemiska blodanalyser, urinanalyser, vävnadsmorfologi, β -oxidationsaktivitet i levern och ögon effekter studerades. Inga behandlingsrelaterade effekter rapporterades.

Mutagenicitet, carcinogenicitet, reproduktionseffekter

Mutagen effekt påvisades i en studie (8) på två av fyra stammar av *Salmonella typhimurium* vid prövning med 1,1,1-trifluoretan in vitro med och utan metabolisk aktivering. I en annan studie (2) rapporterades att mutagen effekt inte kunde påvisas då ämnet testades med eller utan tillsats av metaboliserande system på totalt 6 stammar av *Salmonella typhimurium* och två stammar av *E coli*. Vid celltransformationstest på däggdjursceller in vitro kunde mutagen effekt av 1,1,1-trifluoretan inte observeras (8). Inte heller gav exponering av humanlymfocyter in vitro signifikant ökning av kromosomavvikelse (2). Vidare påvisades ingen signifikant ökning av mikrokärnor i benmärgsceller vid exponering av möss för 40 000, 10 000 eller 2 000 ppm 1,1,1-trifluoretan 6 timmar/dag under 2 dagar (2).

1,1,1,2,2-Pentafluoretan rapporterades vara ej mutagen vid prövning in vitro med eller utan metabolisk aktivering på olika stammar av *Salmonella typhimurium* och *E coli* (en stam) (6, 8). Vid prövning på däggdjursceller in vitro påvisades statistiskt signifikant ($p < 0,01$) ökning av celler med kromosomavvikelse vid cytotoxisk dos och förlängd exponeringstid, men inte vid övriga doser/exponeringstider (6). Vid test på humanlymfocyter in vitro konkluderades att 1,1,1,2,2-pentafluoretan inte gav ökad förekomst av kromosomavvikelse (6). Inte heller rapporterades signifikant ökad frekvens mikrokärnor i benmärgsceller hos mus vid exponering (6 timmar) för 600 000, 120 000 eller 24 000 ppm 1,1,1,2,2-pentafluoretan (6).

I en studie sondmatades råtta (36 djur av varje kön) med en 3%-ig lösning av 1,1,1-trifluoretan i majsolja (300 mg/kg bw) 5 dagar/vecka under 52 veckor och avlivades vecka 125. Histopatologisk undersökning gjordes rutinmässigt på lungor, lever, mjälte, njurar och hjärna, medan övriga organ undersöktes om de såg onormala ut. Signifikant lägre kroppsvikt rapporterades hos handjur från vecka 28 till 88. Inga övriga exponeringsrelaterade effekter påvisades; t ex rapporterades ingen signifikant ökning av cancerincidensen i något organ (8). Brister i försöksuppläggningsmetoden (t ex begränsad histopatologi, kort exponeringstid, endast en dos) gör det dock svårt att dra definitiva slutsatser på basis av denna studie.

I en reproduktionsstudie (2) exponerades försöksdjur för 40 000, 10 000 eller 2 000 ppm 1,1,1-trifluoretan 6 timmar/dag, graviditetsdag 6-15 (råtta) eller 6-18 (kanin). En liten signifikant ökning av "viscerala" och skelettala variationer (beroende på försenad utveckling) hos råtta och en liten ökning av skelettala missbildningar hos kanin påvisades, men effekterna bedömdes som icke exponeringsrelaterade (bl a ovanligt låg incidens i kontrollgrupperna och avsaknad av klara dos-responssamband). Inga signifikanta skillnader rapporterades när det gällde övriga reproduktionsparametrar (pre- och postimplantationsförlust, embryofetal död, fostervikt) och 1,1,1-trifluoretan bedömdes som inte teratogent/embryotoxiskt. Inga effekter på moderdjuren observerades.

I en annan reproduktionsstudie (6) exponerades råtta och kanin 6 timmar/dag dag 6-15 respektive 6-18 under graviditeten för 50 000, 15 000 eller 5 000 ppm 1,1,1,2,2-pentafluoretan. Pre- och postimplantationsförlust, embryofetal död, missbildningar/ anomalier och fostervikt registrerades. Övergående påverkan på moderdjuren (råtta: ostadig gång; kanin: försämrad viktutveckling initialt) observerades vid exponering för 50 000 ppm, men inga statistiskt signifikanta skillnader avseende studerade reproduktionsparametrar noterades i någon dosgrupp.

Dos-effekt/dos-responssamband

Data saknas för att kunna bedöma dos-effekt/dos-responssamband hos människa. Effekter på försöksdjur sammanfattas i tabell 1 och 2.

Tabell 1. Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering för 1,1,1-trifluoretan (från ref 2)

Exponering	Djurslag	Effekter
300 000 ppm, 10 min (+adrenalin iv)	hund	hjärtarytmi
97 000 ppm, 4 tim	råtta	övergående vikt förlust
40 000 ppm, 6 tim/dag 5 dgr/v, upp till 90 dgr	råtta	inga exponeringsrelaterade effekter
40 000 ppm, 6 tim/dag under graviditet	råtta, kanin	inga exponeringsrelaterade effekter
40 000 ppm, 6 tim/dag 2 dgr (mikrokärntestet)	mus	inga exponeringsrelaterade effekter

Tabell 2. Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering för 1,1,1,2,2-pentafluoretan (från ref 6)

Exponering	Djurslag	Effekter
800 000 ppm, 4 tim	råtta	okoordinerad gång, andnöd, nedsatt förmåga att reagera för ljud
600 000 ppm, 6 tim (mikrokärntestet)	mus	darrningar, låg aktivitet, viktförlust, ingen sign ökning av mikrokärnor i benmärgsceller
100 000 ppm, 10 min (+adrenalin iv)	hund	hjärtarytmi
50 000 ppm, 6 tim/dag 5 dgr/v, upp till 13 v	råtta	inga exponeringsrelaterade effekter
50 000 ppm, 6 tim/dag under graviditet	råtta, kanin	råtta: ostadig gång; inga exponeringsrelaterade effekter på foster kanin: övergående något försämrad viktökning; inga exponeringsrelaterade effekter på foster

Slutsatser

Det saknas humandata för att fastställa kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för 1,1,1-trifluoretan och 1,1,1,2,2-pentafluoretan. Inga effekter, som med säkerhet kan tillskrivas exponering för 1,1,1-trifluoretan respektive 1,1,1,2,2-pentafluoretan, har rapporterats i djurförsök vid exponering för lufthalter under 50 000 ppm. Vid högre lufthalter har bl a ökad tendens till hjärtarytmi rapporterats.

Referenser

1. Anders MW. Metabolism and toxicity of hydrochlorofluorocarbons: Current knowledge and needs for the future. *Environ Health Perspect* 1991;96:185-191.
2. Brock WJ, Trochimowicz HJ, Farr CH, Millischer RJ, Rusch GM. Acute, subchronic, and developmental toxicity and genotoxicity of 1,1,1-trifluorethane (HFC-143a). *Fundam Appl Toxicol* 1996;31:200-209.
3. Dekant W. Toxicology of chlorofluorocarbon replacements. *Environ Health Perspect* 1996;104:75-83.
4. ECETOC. *Pentafluorethane (HFC 125)*. Brussels: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, 1994. (Joint assessment of commodity chemicals no 24)
5. Harris JW, Jones JP, Martin JL, LaRosa AC, Olson MJ, Pohl LR, Anders MW. Pentahaloethane-based chlorofluorocarbon substitutes and haloethane: correlation of in vivo hepatic protein trifluoroacetylation and urinary trifluoroacetic acid excretion with calculated enthalpies of activation. *Chem Res Toxicol* 1992;5:720-725.
6. Kawano T, Trochimowicz HJ, Malinverno G, Rusch GM. Toxicological evaluation of 1,1,1,2,2-pentafluorethane (HFC-125). *Fundam Appl Toxicol* 1995;28:223-231.

7. Lide DR, Frederikse HPR. *CRC Handbook of chemistry and physics*. New York: CRC Press Inc 1995-1996:3-157:6-80.
8. Longstaff E, Robinson M, Bradbrook C, Styles JA, Purchase IFH. Genotoxicity and carcinogenicity of fluorocarbons: assessment by short-term in vitro tests and chronic exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;72:15-31.
9. Wang Y, Olson MJ, Baker MT. Interaction of fluoroethane chlorofluorocarbon (CFC) substitutes with microsomal cytochrome P450. *Biochem Pharmacol* 1993;46:87-94.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Kalciumoxid och kalciumhydroxid

1999-02-24

Kemiska och fysikaliska data. Förekomst

Kalciumoxid

CAS-nr	1305-78-8
Synonymer	bränd kalk, osläckt kalk, lime*, quicklime
Formel	CaO
Molvikt	56,08
Densitet	3,25-3,38 g/cm ³
Kokpunkt	2850°C
Smältpunkt	2614°C
Ångtryck	mycket lågt
Löslighet i vatten	sönderfaller

Kalciumhydroxid

CAS-nr	1305-62-0
Synonymer	släckt kalk, slaked lime, hydrated lime
Formel	Ca(OH) ₂
Molvikt	74,10
Densitet	2,24 g/cm ³
Sönderdelningspunkt	sönderfaller vid 580°C under vattenavgång
Ångtryck	mycket lågt
Löslighet i vatten	1,7 g/l

* Det är ibland oklart i engelskspråkig litteratur om lime avser kalciumoxid eller kalciumhydroxid.

Kalciumoxid framställs genom upphettning av kalksten (kalciumkarbonat) till 950-1 000°C, sk kalkbränning: $\text{CaCO}_3 + \text{värme} \rightarrow \text{CaO} + \text{CO}_2$. Det är ett vitt amorft ämne, som kristalliserar med natriumkloridstruktur. Den största förbrukningen sker inom den kemiska processindustrin. Kalciumoxid används som slaggbildningsämne och för framställning av natriumhydroxid, cement, glas, pappersmassa, papper och socker. Andra användningsområden är rening av dricks- och avloppsvatten, malmkoncentrering och raffinering samt som markstabilisator vid

grundläggningsarbeten. Kommersiellt tillgänglig kalciumoxid innehåller vanligen 90-95% kalciumoxid. Föroreningar kan utgöras av vatten, kalciumkarbonat och järn. Cement framställs genom att mala kalksten med lera eller sand till ett fint pulver, som hettas upp och bildar ett grusliknande material. Samtidigt reagerar kalciumoxid med kiseloxid till kalciumsilikat. Detta är den viktigaste beståndsdel i portlandcement. Materialet mals sedan med lite gips. När sedan vatten tillförs bildas kalciumsilikathydrat och kalciumhydroxid.

Kalciumhydroxid bildas under kraftig värmeutveckling när kalciumoxid och vatten blandas: $\text{CaO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca(OH)}_2 + \text{värme}$. Ett finkornigt, torrt och vitt pulver bildas. Processen kallas kalksläckning. Vid överskott på vatten bildas lösningar av kalciumhydroxid, så kallat kalkvatten och kalkmjölk. Kalciumhydroxid är billigt och används i stor omfattning för neutraliseringsreaktioner, till exempel kalkning av åkrar och sjöar. Sockerraffinering är ett annat användningsområde. Murbruk är en halvfast, plastisk massa av kalciumhydroxid, sand och vatten. Murbruket hårdnar och kalciumhydroxiden reagerar med luftens koldioxid: $\text{Ca(OH)}_2 + \text{CO}_2 \rightarrow \text{CaCO}_3 + \text{H}_2\text{O}$. Även kvartsen i sand reagerar med kalciumhydroxid under bildande av silikat, som förstärker hårdheten. Andra användningsområden är i smörjmedel och pesticider. Kommersiellt tillgänglig kalciumhydroxid brukar innehålla 90-95% kalciumhydroxid. Föroreningar kan utgöras av vatten, kalciumkarbonat och järn. Den har en bred användning som odontologiskt preparat för rotbehandlingar. Kalciumhydroxidens pH omkring 12 neutraliserar den sura omgivningsmiljön i tänderna och har därmed en baktericid effekt. Den har även förmåga att inducera remineralisering av demineraliserat dentin (5,6). Kalciumhydroxid används och tuggas i olika blandningar, som kan innehålla tobak, arecanöt och andra tillsatser. Blandningarna kallas pan masala och betel quid. Detta bruk är vanligt i bland annat Indien och Fjärran Östern.

Vid en svensk pappersmassefabrik mättes halten av damm, som framför allt utgjordes av kalciumoxid. Geometriskt medelvärdet för totaldammhalten vid de stationära mätningarna var före ombyggnad $1,2 \text{ mg/m}^3$ (variationsvidd 0,1-7,7) och efteråt $0,1 \text{ mg/m}^3$ (0,1-0,2). Vid de två provtagningsplatserna närmast brännugnen noterades de största minskningarna. De personburna mätningarna visade att geometriskt medelvärdet för totaldammhalten sjönk efter ombyggnad från $1,2 \text{ mg/m}^3$ (variationsvidd 0,4-5,8) till $0,2 \text{ mg/m}^3$ (0,1-0,6) (25). Vid ett amerikanskt sockerbruk uppmättes med personburen utrustning en medel exponering av kalciumoxid på $12,9 \text{ mg/m}^3$ vid arbete intill kalkugn och $4,3 \text{ mg/m}^3$ vid hanteringen efter pulveriseringen (15). I en opublicerad NIOSH-rapport redovisas från en amerikansk metallindustri, där kalciumoxid användes som smörjmedel vid tråddragning, lufthalter av kalciumoxid mellan $0,8\text{-}5,8 \text{ mg/m}^3$ och i respirabel form mellan $0,4\text{-}2,4 \text{ mg/m}^3$ (9).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Kalciumoxid och kalciumhydroxid reagerar med ytor de kommer i kontakt med, till exempel hud eller slemhinnor genom att spjälka fett och proteiner. Detta underlättar fortsatt

penetration in i vävnaden av kvarvarande alkalier. Kalciumoxid skadar slemhinnor och fuktig hud genom kraftig värmeutveckling och dehydrering av vävnader i samband med reaktionen mellan små partiklar och vatten samt genom alkaliniteten hos den bildade kalciumhydroxiden (1,2).

Toxiska effekter

Allmänna effekter

Effekter på människa:

Det är svårt att separera ämnenas effekter eftersom kalciumoxid bildar kalciumhydroxid vid kontakt med vatten. Kalciumoxid är dock betydligt mer irriterande än kalciumhydroxid. Symtom från hud, ögon och luftvägar dominerar och redovisas nedan. Ämnena ger vid förtäring irritation och sveda med risk för frätskador i mun, svalg och matstrupe. Buksmärta, kräkningar och i svåra fall allmänpåverkan kan förekomma (11,12). Kalciumhydroxid kan vid kronisk exponering ge inflammatoriska och ulcerösa förändringar i munnen samt magtarmsbesvär (18).

Effekter på experimentella testsystem:

LD₅₀ för kalciumhydroxid i vatten vid peroral administrering till råttor är 7,3 g/kg (4,8-11,1) (23). I en refererad studie fick hanråttor vatten innehållande 50 och 350 mg/l. Efter två månader noterades rastlöshet, aggressivitet och nedsatt födo-intag, efter tre månader viktneidgång, minskning av hemoglobinvärdet samt antalet röda och vita blodkroppar. Undersökning av de döda djuren visade inflammation och påverkan av magsäck, tunntarm, njurar och lever (18). Två odontologiska rotbehandlingsmaterial med upp till 25% kalciumhydroxid anbringades på fridissekerad diafragmanerv hos råttor. Nervimpulser blockerades inom 30-100 sekunder. Exponering under 1,5 och 5 minuter gav varierande grad av reversibilitet medan 30 minuters exponering gav irreversibel blockering under en observationsperiod på ytterligare 30 minuter (4). Ett annat odontologiskt preparat, innehållande kalciumhydroxid som väsentlig komponent, gav vid kontakt med humanceller i odling inom någon minut degenerativa förändringar i cellen och förändringar i olika cellkomponenter (20).

Ögon

Effekter på människa:

Exponering för damm av kalciumoxid och damm eller lösning av kalciumhydroxid ger likartade effekter på människan. De starkt irriterande och frätande ämnena kan ge svåra skador i framför allt hornhinnan med bestående synnedsättning som följd. Avgörande för effekten är koncentration av ämnet, pH och exponeringstid. I första hand anses hydroxyljonen stå för skadeverkningarna, som ökar kraftigt mellan pH 11 och 12. Kalciumhydroxid penetrerar hornhinnans epitel långsammare än andra alkalier gör. Detta kan förklara de lindrigare skadorna jämfört med andra alkalier.

Lindriga frätskador i hornhinnan ger en mycket ytlig grumling i Bowmans membran, som ligger under epitelet. Denna skada uppträder omedelbart hos människor

och är särskilt vanlig när epitelet skadats och underliggande vävnad blottats. Framför allt vid utdragen exponering noteras allvarligare skador med penetration och grumling ännu djupare i hornhinnans vävnad (stromat), som uppträder omedelbart vid pH 12 och högre samt medför förlust av substanser i hornhinnan. Skador av denna omfattning kan även medföra förändringar i det djupast liggande skiktet (endotelet). Vid kraftiga frätskador försvinner känseln i hornhinnan under många dagar. Kalciumjonen har betydelse för grumling av hornhinnan vid lindriga skador då ett tunt skikt av kalcifierat material bildas i Bowmans membran samt vid plackbildning efter svåra skador. Sådan grumling är sporadiskt förekommande hos människor. Vid den allvarligaste typen av frätskada blir grumlingen av hornhinnans stroma fullständig och permanent. Kalciumhydroxid penetrerar sällan in i ögat med skador på lins och iris. Glaukom finns dock rapporterat efter svåra skador. I några av fallen uppträdde detta efter några timmar, medan det i andra fall dröjde sex-tolv veckor. Enbart sköljning av ett exponerat öga kan vara otillräcklig för att avlägsna all kalciumhydroxid. Även mekanisk rengöring kan behövas (7).

Effekter på experimentella testsystem eller djur:

När hornhinneepitelet hos kaniner avlägsnats fann man att alkalier vid kort exponering (10 minuter) och upp till pH 11 endast gav lätta, reversibla skador i stromat. En kraftig ökning av skadans svårighetsgrad sker mellan pH 11-12 och vid högre pH-värden sker en kraftig grumling av hornhinnan. Hos vissa djurarter sker en omedelbar, kraftig grumling av stromat i hornhinnan (7). Kaniner exponerade för pasta av kalciumhydroxid under 1 minut fick en gradvis minskning av mukopolysackarider i hornhinnan, mest uttalat efter 1 dygn och inte normaliserat ännu efter tre månader (18). I en annan studie fick kaniner 0,01, 0,03 eller 0,10 ml 100 %-ig kalciumhydroxid i ena ögat med uppföljning under tre veckor. Vid de två högsta doserna fick försöket avbrytas efter 14 respektive sju dagar på grund av den kraftiga irritationen. Dessutom bedömdes att skadan skulle kvarstå. Vid den lägsta koncentrationen kvarstod viss irritation ännu efter tre veckor (8).

Hud

Effekter på människa:

Kalciumoxid är starkt irriterande och frätande på huden och kan ge upphov till sår. Även exponering för våt cement, som innehåller kalciumhydroxid kan orsaka sådana sår. Tre faktorer bidrar till utvecklingen av cementfrätskador, nämligen alkaliniteten med pH omkring 12, den mekaniska nötningen av partiklar i cement samt varaktigheten av hudkontakten. Två-tre timmars exponering kan ge svåra frätskador. Brännande känsla kan uppstå först flera timmar efter kontakten och skadorna tycks vara progressiva trots sköljning. Detta skulle kunna bero på svårigheterna att avlägsna alla alkalier (17,27). En cementfrätskada läker ofta med ärrbildning i huden. Vid två cementfabriker i Australien fann man att 5 av 117 anställda hade en yrkesrelaterad icke-allergisk dermatit (26).

Effekter på djur:
Inga relevanta data har återfunnits.

Luftvägar

Effekter på människa:

Kalciumoxid är starkt irriterande och frätande på luftvägarna. Inflammation i luftvägarna, ulceration och perforation av nässeptum samt lunginflammation har kopplats till inandning av damm. I ett odaterat meddelande från hälsodepartementet i Pennsylvania angavs att kraftig nasal irritation noterades vid exponering för 25 mg/m^3 men inte vid $9\text{-}10 \text{ mg/m}^3$ (2). I den tidigare refererade svenska studien fann man ett sänkt nasalt clearance bland femton kalciumoxidexponerade svenska pappersmassarbetare jämfört med matchade (ålder, kön och rökvanor) oexponerade kontroller (25). Efter reduktion av totaldamhalten från $1,2 \text{ mg/m}^3$ till $0,1 \text{ mg/m}^3$ observerades en signifikant förbättring av nasalt clearance hos de exponerade och skillnaden gentemot de oexponerade försvann. Förbättringen tolkades som huvudsakligen en effekt av minskad dammexponering, även om en viss påverkan av en samtidig sänkning av temperaturen (42°C till 28°C) i arbetsmiljön inte kunde uteslutas. Ingen skillnad i lungfunktion mellan grupperna noterades. Luftflödet genom näsan mätt med PEF var något lägre bland exponerade både före och efter åtgärder. Inflammatoriska förändringar i näsan tenderade att vara vanligare bland exponerade före sänkningen av damhalten. Symtom och inflammatoriska markörer i nässköljvätska visade dock ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. Resultaten måste dock tolkas med försiktighet med hänsyn till studiens storlek.

I en opublicerad rapport från NIOSH var irritation i näsa och hals ett samstämmigt klagomål i en industri där halterna av kalciumoxid uppmättes till $0,4\text{-}5,8 \text{ mg/m}^3$ (9). Studier av cementarbetare visade ingen överrisk för lungsjukdomar (13,16). Hos arbetare i en polsk cementfabrik observerades framför allt slemhinneatrofi i näsa och svalg (19).

Exponering för kalciumhydroxid kan orsaka akuta symtom, t ex irritation, hosta, smärta och möjligen frätskador i slemhinnorna. Vid kraftiga exponeringar kan lungödem och chocktillstånd inträda (18). Det föreligger inga data om samband mellan exponeringsnivåer av kalciumhydroxid och symtom.

Effekter på djur:
Inga relevanta data har återfunnits.

Teratogenicitet, mutagenicitet, carcinogenicitet

Effekter på människa

En studie av den vanligaste cancerformen bland invånare i Papua Nya Guinea, skiv-epitelcancer i munhålan, visade att placeringen av kalciumhydroxid och tumörlokaliseringen överensstämde väl (samma sida i 106 av 162 fall) bland pan masalattuggarna (24).

Vid studier av cementarbetare fann man förhöjd risk för magsäckscancer (16) respektive högersidig tjocktarmscancer (13). En ökad risk för cancer i lungor, bronker och luftstrupe respektive urinblåsa iaktogs bland murare (21). Dessa fynd skulle möjligen kunna förklaras av kvarts- och/eller kromexponering.

Effekter på experimentella system eller djur

Kalciumhydroxid visade ingen cytotoxicitet på humanceller vid 800 µg/ml. Vid 50-800 µg/ml noterades 20-40% fler celler efter fem dagars odling jämfört med obehandlade celler och DNA-syntesen var 23% högre vid 100 µg/ml. Ingen genotoxicitet mätt som DNA-strängsbrott uppträdde vid högsta testade koncentrationen, 3 mg/ml (14). En studie av hamstrar exponerade för 4 mg kalciumhydroxid fem gånger i veckan upp till 14 månader visade både hyperplasi och papillära bildningar i munslemhinnan (3). Liknande resultat refereras från andra studier, t ex epitelatypier i kindpåsar hos hamstrar efter exponering för kalciumhydroxid (10). Hos råttor som fått kalciumhydroxid applicerad i munslemhinnan uppträdde hyperplasi i varierande grad hos alla och förtjockning av slemhinnan (hyperkeratos) hos de flesta. Däremot påvisades ingen malignitet under upp till tolv månaders uppföljning (22).

Dos-respons/dos-effekt samband

För exponering av hud och ögon är det svårt att ange den minsta dos, som ger upphov till en påvisbar effekt. Exponering av hud eller slemhinna medför ofta en frätskada. pH-värden över 11 ökar skadornas svårighetsgrad och penetrationen i vävnaden avsevärt. Hud exponerad för cement i två-tre timmar kan få kraftiga frätskador. Sänkt nasalt clearance noterades bland exponerade för kalkdamm, framför allt kalciumoxid, där geometriska medelvärdet för totaldamm var 1,2 mg/m³ (25). I övrigt medger inte underlaget fastställande av dos-responssamband för varken kalciumoxid eller kalciumhydroxid.

Slutsatser

Damm av kalciumoxid och damm eller lösning av kalciumhydroxid kan orsaka akuta frätskador vid direktkontakt med framför allt öga, men även hud och slemhinnor. Den kritiska effekten vid exponering för kalciumoxid och kalciumhydroxid är sänkt nasalt clearance och luftvägsirritation, med kalciumoxid som den mest irriterande substansen. Inga slutsatser kan dras om ämnenas carcinogena effekter.

Referenser

1. ACGIH. Calcium hydroxide. *Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices*, 6th ed. American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc, Cincinnati, Ohio 1991:199.

2. ACGIH. Calcium oxide. *Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices*, 6th ed. American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc, Cincinnati, Ohio 1991:200-201.
3. Agrawal RC, Sarode AV, Bhide SV. Histopathology of hamster cheek & liver following topical application of lime. *Indian J Med Res* 1986;84:542-547.
4. Boiesen J, Brodin P. Neurotoxic effect of two root canal sealers with calcium hydroxide on rat phrenic nerve in vitro. *Endod Dent Traumatol* 1991;7:242-245.
5. Burke ME, Romano F. Calcium hydroxide uses in dentistry. *J Conn State Dent Assoc* 1989;63:334-336.
6. Foreman PC, Barnes IE. A review of calcium hydroxide. *Int Endod J* 1990;23:283-297.
7. Grant WM, Schuman JS. *Toxicology of the eye*, 4th ed. Springfield, Illinois: CC Thomas Publ, 1993:82-86,298-304.
8. Griffith JF, Nixon GA, Bruce RD, Reer PJ, Bannan EA. Dose-response studies with chemical irritants in the albino rabbit eye as a basis for selecting optimum testing conditions for predicting hazard to the human eye. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;55:501-513.
9. Gunter BJ, Schulenberg MK. *Health hazard evaluation report: CF & I Steel Corporation*. NIOSH, 1981. (HETA 81-115-967).
10. IARC. Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing; and some related nitrosamines. In: *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 37. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1985.
11. IPCS. Calcium hydroxide. *International Programme on Chemical Safety (IPCS)*. WHO, Geneva 1993. (2 sidor)
12. IPCS. Calcium oxide. *International Programme on Chemical Safety (IPCS)*. WHO, Geneva 1993. (2 sidor)
13. Jakobsson K, Horstmann V, Welinder H. Mortality and cancer morbidity among cement workers. *Br J Ind Med* 1993;50:264-272.
14. Jeng JH, Kuo ML, Hahn LJ, Kuo MYP. Genotoxic and non-genotoxic effects of betel quid ingredients on oral mucosal fibroblasts in vitro. *J Dent Res* 1994;73:1043-1049.
15. Mann JH, Jr. An industrial hygiene evaluation of beet sugar processing plants. *Am Ind Hyg Assoc J* 1990;51:313-318.
16. McDowall ME. A mortality study of cement workers. *Br J Ind Med* 1984;41:179-182.
17. Peters WJ. Alkali burns from wet cement. *Can Med Assoc J* 1984;130:902-904.
18. Pierce J O. Alkaline materials. In Clayton G D, Clayton F E eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 4th ed, Vol 2a. New York: John Wiley, 1993:762-765.
19. Pilch J. Changes in nasopharyngeal mucosa in people exposed to cement dust. *Otolaryng Pol* 1986;40:9-16 (på polska, engelsk abstract).
20. Puza V, Novak L. Veränderungen von Zellen und Zellorganellen nach der Einwirkung von Kalziumhydroxid. *Dtsch Stomatol* 1991;41:203-206.
21. Rafnsson V, Johannesdottir SG. Mortality among masons in Iceland. *Br J Ind Med* 1986;43:522-525.
22. Sirsat SM, Kandarkar SV. Histological changes in the oral mucosa of the Wistar rat treated with commercial lime (calcium hydroxide) - an optical and submicroscopic study. *Br J Cancer* 1968;22:303-315.
23. Smyth HF, Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Range-finding toxicity data: list VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 1969;30:470-476.
24. Thomas SJ, MacLennan R. Slaked lime and betel nut cancer in Papua New Guinea. *Lancet* 1992;340:577-578.
25. Torén K, Brisman J, Hagberg S, Karlsson G. Improved nasal clearance among pulp-mill workers after the reduction of lime dust. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:102-107.

26. Varigos GA, Dunt DR. Occupational dermatitis. An epidemiological study in the rubber and cement industries. *Contact Dermatitis* 1981;7:105-110.
27. Wilson GR, Davidson PM. Full thickness burns from ready-mixed cement. *Burns* 1985;12:139-144.

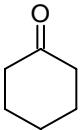
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Cyklohexanon

1999-02-24

Underlaget baserar sig på tidigare publicerade underlag (4, 54), originallitteratur från perioden 1987-1998 samt komplettering av äldre litteratur.

Kemisk-fysikaliska egenskaper och användning

CAS-nr	108-94-1
Synonymer	Cyklohexylketon, ketohexametylen, pimelin-ke-ton
Summaformel	$C_6H_{10}O$
Strukturformel	
Molvikt	98,14
Densitet: vätska	0,95 (20°C)
ånga	3,4 (luft = 1)
Kokpunkt	155,6°C
Smältpunkt	-32,1°C
Flampunkt	44°C (öppet kärl), 54°C (slutet kärl)
Ångtryck	0,69 kPa (25°C)
Fördelningskvot	
olivolja/luft	3,83 (30°C) (1)
olivolja/vatten	0,79-1,23
Omräkningsfaktor	1 ppm = 4 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,249 ppm (25°C; 101,3 kPa)
Lukttröskel	0,88 ppm (2)

Cyklohexanon är en alicyklisk keton som vid rumstemperatur är en färglös, oljig vätska och med en lukt som påminner om pepparmint och aceton. Cyklohexanon används vid framställning av polyamid (nylon), som lösningsmedel för färg och lack, trycksvärta, gummi, vax, olika slags hartser (vinyl, cellulosacetat, nitro-cellulosa), lim och insekticider samt för polyvinylklorid (PVC). PVC används i mängden medicinsk utrustning och man kan befara att restmängder cyklohexanon

kan läcka från polymeren. Små mängder cyklohexanon har också uppmätts i intravenösa lösningar som förvarats i PVC-påsar (30, 57, 62). Även läckage från dialysslangar har rapporterats (58). På senare år har användningen av cyklohexanon som lösningsmedel vid audio- och videobandstillverkning ökat. Cyklohexanon har identifierats som emissionsprodukt vid termisk nedbrytning av PVC vid 170°C. Elektromagnetisk svetsning av PVC kan därför tänkas ge upphov till emission av cyklohexanon (3). Cyklohexanon används också som monomer vid framställning av cyklohexanoharts.

Upptag, biotransformation och utsöndring

Upptag

Djurexperimentella studier visar att cyklohexanon tas upp via lungor, mage-tarm och hud. Fördelningskvoten blod/luft är 2150 vilket indikerar högt upptag via andningsvägarna (26). Detta har också bekräftats i en inhalationsstudie på människa som anger ett relativt upptag på 57-59% vid vila. Hudupptaget av vätskeformig cyklohexanon hos personer (n=3) som under 30 minuter hade ena handen nedsänkt i rent lösningsmedel upp till handleden uppskattades till 1-2% av den dos som absorberas vid 8 timmars inhalation av cyklohexanon vid 200 mg/m³ (50 ppm) (40).

Biotransformation och utsöndring

Vid inhalationsförsök på människa (100-400 mg/m³, 8 tim, n=8) svarade 1,2- och 1,4-cyklohexandiol i urin för 56-62% av upptagen mängd. Endast 1% utsöndrades som cyklohexanol (40). Liknande resultat erhöles vid exponering av 3 försökspersoner för 415 mg/m³ i 8 timmar. Cyklohexanol och 1,2-cyklohexandiol utsöndrades företrädesvis som glukuronider medan 1,4-diolen endast utsöndrades i okonjugerad form. Studien indikerade även att cyklohexandiol i urin förekommer nästan uteslutande som *trans*-isomer (12). Upprepad exponering för cyklohexanon-ånga (200 mg/m³, 8 tim/d, 5 d) resulterade i successivt ökad utsöndringshastighet av cyklohexandiol, åtminstone under de första dagarna (40).

Nyfödda som fått intravenösa näringslösningar kontaminerade med cyklohexanon utsöndrade framför allt okonjugerad *trans*-1,2-cyklohexandiol, samt små mängder av 1,3- och 1,4-isomererna. Även *cis*-formen av 1,2-cyklohexandiol detekterades i några prover (38).

I motsats till ovannämnda studier resulterade akut förgiftning av en man i stora mängder glukuroniderad cyklohexanol. Halveringstiden för cyklohexanol i plasma var 4,75 timmar (50). Cyklohexanol har även identifierats i urin hos yrkesexponerade (43, 44).

Hos människa har huvudmetabolismvägen föreslagits vara initial reduktion via alkoholdehydrogenas till cyklohexanol samt efterföljande cytokrom P-450-beroende hydroxylering till cyklohexandiol som utsöndras i urin (38). Med nuvarande data går det inte att avgöra om glukuroniden av 1,2-diolen bildas uteslutande genom

glukuronidering av diolen eller om oxidation av glukuroniderad cyklohexanol också sker.

Hos försöksdjur har man påvisat reduktion av cyklohexanon till cyklohexanol som konjugerar med glukuronsyra och utsöndras i urinen. Hos kanin utsöndrades 66% av en oral dos som glukuronider, huvudsakligen av cyklohexanol (11). Hos beagle-hundar svarade den totala utsöndringen av cyklohexanol för 74-100% av given dos, varav merparten (60% av dosen) som glukuronid. Mindre än 1% av dosen utsöndrades i urin som okonjugerad cyklohexanon och cyklohexanol. Upprepad exponering för cyklohexanon påverkade inte den fraktion av dosen som omvandlas till cyklohexanol (34). Hos Wistar- och Gunn-råttor som givits en intravenös infusion på 50 mg/kg utgjorde konjugat av cyklohexanol 15-20% (Wistar) respektive 19-29% (Gunn) av dosen. Efter en dosering på 100 mg/kg var motsvarande siffror 17-25% respektive 24-34% (17). Spårmängder av *cis*-2-hydroxicyklohexylmerkaptursyra i urin har påvisats efter oral tillförsel av cyklohexanon till kanin (1,9 mmol/kg) och råttor (2,5 mmol/kg) (28).

För beagle-hundar som erhållit intravenösa bolusdoser (284 mg/kg/d, 18 d) applicerades en tvåkompartiment-modell för cyklohexanon i plasma. Halveringstiderna var 6,6 minuter respektive 81 minuter (31).

Eftersom alkoholdehydrogenas katalyserar både reduktion av cyklohexanon till cyklohexanol och oxidation av etanol till acetaldehyd så kan man förvänta interaktioner mellan etanol och cyklohexanon. En man som intagit 720 ml saké med 10% (w/v) etanol, ca 40 g cyklohexanon samt aceton och metyletylketon uppvisade enligt författarna ovanligt snabb elimination av etanol samt låga nivåer av cyklohexanon i plasma (50). Kaniner som fått cyklohexanon och etanol, både separat och tillsammans (4,8 mmol/kg), uppvisade accelererad metabolism av båda substanserna vid samtidig administrering (51). Anledningen till dessa resultat är troligen att metabolism av den ena substansen genererar rätt oxidationstillstånd av cofaktorn $\text{NAD}^+ / \text{NADH}$ för metabolism av den andra substansen.

Cyklohexanon inducerar cytokrom P-450-systemet och har visats potentiella andra kemikaliers levertoxicitet (5).

Toxiska effekter

Humandata

Ett tiotal försökspersoner av båda könen som exponerats för cyklohexanon-ånga under 3-5 minuter fick skatta graden av ögon- näsa- och halsirritation samt också ange om de bedömde att de kunde arbeta i den aktuella atmosfären under 8 timmar. Resultaten anges som den koncentration som en majoritet av personerna angivit som irriterande respektive acceptabel. Ögon- näsa- och halsirritation rapporterades efter exponering för 75 ppm cyklohexanon. Exponering för 50 ppm "tolerades inte" framför allt på grund av irritation i halsen. Den högsta koncentration som skattades som acceptabel under en tänkt 8-timmars exponering var 25 ppm (42).

Allergiskt kontakteksem är rapporterat efter exponering för färger innehållande cyklohexanonharts medan cyklohexanon ensamt saknade sensibiliserande förmåga

på marsvin (6). En senare fallrapport beskriver emellertid allergiskt kontakteksem orsakat av cyklohexanon (53).

Ett par förgiftningsfall är rapporterade. Det första gäller en man som druckit 720 ml 10% sprit och 100 ml av en lösning till PVC innehållande 39% cyklohexanon, 18% aceton och 28% metyletylketon. Mannen blev medvetslös. Man konstaterade metabolisk acidosis och sänkt syrgashalt i blodet. Under de följande dagarna uppträdde stegrad blodsockerhalt troligen orsakad av aceton och senare även förhöjda serumnivåer av transaminaser (leverenzym). Baserat på kinetiken för de tre lösningsmedlen och tidsförloppet för medvetslösheten pekade cyklohexanol ut som trolig orsak till medvetslösheten. Det framgår inte om mannen blev återställd (50).

En 15-årig pojke som intagit cyklohexanon utvecklade en påverkan på sinnestillståndet, chock, metabolisk acidosis, kemisk hepatit, njurinsufficiens samt muskelnedbrytning (muskelvärk, förhöjda serumnivåer av kreatinfosfokinas och myoglobulinuri) (63).

Yrkesarbetande (n=75) i en möbelfabrik som beströk trä med cyklohexanon rapporterade oftare symptom som humörstörningar, irritabilitet, minnessvårigheter, sömnstörningar och huvudvärk än kontrollgruppen (n=85). Även irritation i ögon, övre luftvägar och på hud var vanligare bland exponerade än hos kontrollerna, liksom värk i leder, muskler och ben. Den statistiska analysen (om sådan gjorts) av symptomdata är dock inte angiven. Signifikanta effekter på såväl centrala som perifera nervsystemet påvisades. Nedsatt nervledningshastighet konstaterades i alla tre studerade nerver (medianus-, ulnaris- samt peroneus-nerven). Även latenstider och amplitud var påverkade. När det gäller CNS-funktion iaktogs förlängda reaktionstider oavsett om stimuleringen gavs via syn- eller hörselsinnet. Den genomsnittliga exponeringstiden var 14 ± 3 (\pm SD) år (39). Exponeringsmätningar utfördes enligt författarna i början, mitten och slutet av tolv på varandra följande 8-timmarsskift och på olika ställen där cyklohexanon användes. De uppmätta lufthalterna låg i intervallet 162-368 mg/m³ (40-92 ppm). Annan exponering kan ej uteslutas. Kontrollgruppen var matchad med avseende på socioekonomiska faktorer, arbetstygnd och skiftgång.

Yrkesarbetande (n=23) som exponerats under fyra år för cyklohexanon (150-630 mg/m³ eller 37-158 ppm, oklart vad intervallen avser), metyletylketon samt lägre halter toluen och aceton uppvisade försämrad uppmärksamhet och försämrat verbalt minne i psykologiska test (37).

En fallrapport beskriver en 58-årig man med livslång exponering för lösningsmedel, huvudsakligen cyklohexanon, lacknafta och isopropanol. Under nästan 30 års tid hade mannen ofta återkommande epilepsilikhande anfall med nedsatt medvetandegrad och ibland fullständig medvetslöshet. Kramper förekom aldrig. När mannens exponering för lösningsmedel upphörde, upphörde anfällen inom ett år. Fyra år senare exponerades mannen igen för höga nivåer (ej närmare preciserade) under tre dagar och fick ett enstaka anfall liknande de han haft tidigare (27).

Förlust av luktsinne, slemhinneirritation, aptitlöshet, huvudvärk, yrsel, koncentrationsstörningar och alkoholintolerans är rapporterat hos en man som under ca

20 år exponerats för diklormetan, tetrahydrofuran, metyletylketon, cyklohexanon samt mindre mängder dimetylformamid. Luktsinnesstörningen kvarstod efter 15 månader utan exponering (41).

Djurdata

Den akuta toxiciteten hos cyklohexanon är låg eller måttlig. Rapporterade LD₅₀-värden ligger i intervallet 0,9-2,2 g/kg (20, 29, 61) beroende på art och administreringsätt. Vid exponering av råttor för 4000 ppm i 4 timmar dog samtliga djur (n=6) (56). I en senare studie på råttor angavs 4000 ppm som den nivå där mortalitet först observerades (approximativ letal koncentration) (29).

Samtidig administrering av cyklohexanon och (opreciserad) oxim ökade toxiciteten, mätt som LD₅₀, för honråttor (23). Oxim förekommer tillsammans med cyklohexanon vid framställning av kaprolaktam som vid upphettning övergår i polyamidfiber.

Marsvinshonor (n=10) exponerade för 4000 ppm under 6 timmar fick andningspåverkan, sjunkande rektaltemperatur och efter ca 1,5 tim exponering även sjunkande puls (59).

Daglig intravenös injicering av cyklohexanon på hundar (284 mg/kg/d, 18-21 d) resulterade i andningspåverkan, "vocalization", stimulerad urin- och salivutskötsel, ökat tårflöde samt ataxi (försämrad samordning av muskelrörelser). Effekten ökade med ökad koncentration och infusionshastighet. Trots dessa tecken på CNS-påverkan kunde inga histologiska skador på hjärnan detekteras. De hundar som fått dosen som 6% lösning, 75 ml/min fick avlivas efter 18 d. Hos dessa djur noterades metabolisk acidosis, förhöjd absolut och relativ levervikt med uttömning av glykogen i levern, plasmacellsinfiltrat runt lever-venerna, förekomst av hemosiderin-depåer (upplagring av järn utanför blodet) i lever, mjälte och lymfknotor, vidare mild extramedullär blodbildning samt benmärgshyperplasi. En ökning av antal vita blodkroppar, en minskning av antal erythrocyter och minskad hemoglobinkoncentration påvisades också liksom i några fall förhöjda halter hemoglobin i plasma. Dessa fynd tillsammans med förstörade och förtjockade epitelceller och proteindroppar i njuren antyder hemolys. Inga patologiska fynd på lever, njure eller mjälte gjordes hos de grupper av hundar som fått samma dygnsdos men som mer utspädd lösning (0,75%) (31).

Oral tillförsel av höga doser (1000-1600 mg/kg) cyklohexanon till kanin gav uttalade skador på lungor, hjärtmuskel, lever, mjälte och njurar. Vid upprepad applikation av höga doser cyklohexanon på huden noterades en uttalad sänkning av rektaltemperaturen samt kramper och narkos (61).

Lätt narkos, andningspåverkan, koordinationsstörningar och ökad salivutskötsel observerades hos kaniner som exponerats för 3000 ppm cyklohexanon-ångor (6 tim/d, 5 d/v, 3 v). Ögonirritation observerades vid 300 men inte vid 190 ppm (10 v). Efter exponeringen för 190 ppm observerades låggradiga degenerativa förändringar på lever och njure. Man kunde inte påvisa någon effekt på hemoglobinhalt eller antal röda och vita blodkroppar vid någon av dosnivåerna (60).

Hos möss som inhalerat 19 000 mg/m³ (4730 ppm) av cyklohexanonångor upp till 2 timmar observerades ödem och lokal blodutgjutning i lungorna, andningspåverkan och CNS-depression. Överlevnadstiden var ca 100 min. Möss som överlevt exponeringen uppvisade hyperplasi i mjältens vita mærg vid avlivning efter 7 dagar. I samma studie observerades en koncentrationsberoende försvagning av hjärtats kontraktionsförmåga i hjärtpreparat av kanin efter exponering för 1,93-19,3 mM (perfusat, 30 min). En koncentrationsberoende ögon- respektive hudirritation observerades hos kanin som fått cyklohexanon i olja instillerat i ena ögat (5-40%) respektive applicerat på huden under ocklusion (12,4-99%) (20).

Grupper om 10 nyfödda råttor som fått upprepade intravenösa injektioner av cyklohexanon (1, 10 och 25 mg/kg/d, 18 d) uppvisade inga histopatologiska (hjärna, hjärta, lungor, lever, mjälte, njurar, ögon, mage, tolvfinger- och blindtarm) förändringar som kan relateras till cyklohexanon. Inte heller påvisades någon påverkan på kliniskt kemiska eller hematologiska parametrar (16).

Efter intravenös tillförsel av cyklohexanon (0, 50 och 100 mg/kg/d) under 28 dagar på hanråttor (Wistar och Gunn) noterades ingen påverkan på viktökning, hematologiska eller kliniskt kemiska parametrar förutom signifikant sänkta nivåer av serum-kalcium. Inga makroskopiskt patologiska (hjärta, lunga, lever, mjälte och njurar) eller histopatologiska (mjälte, skelettmuskel, njure, lunga, lever, mage, tolvfingertarm, bukspottskörtel, urinblåsa, hjärna och ögon) förändringar rapporterades. Man såg heller ingen påverkan på ögats lins (17).

I en annan studie rapporterades däremot linsgrumling hos 3 av 12 marsvin efter upprepad applicering av cyklohexanon direkt på huden. Hos kontrollgruppen sågs inga effekter (49). Resultaten kunde dock inte bekräftas i en senare studie på marsvin och kanin (18). I sistnämnda studie rapporterades förändringar på linsen efter intravenös (0,5 och 5 mg/kg) och perkutan (0,5 ml) tillförsel (3 ggr/v, 3 v) av cyklohexanon i alla marsvinsgrupper inklusive kontrollgruppen. Hos exponerade kaniner noterades inga förändringar. Författarna menade därför att de förändringar som observerats hos marsvin är en inneboende egenskap hos arten vilket gör den olämplig som försöksdjur i dessa sammanhang.

Inga skador på perifera nervsystemet kunde konstateras hos försöksdjur som fått cyklohexanon intraperitonealt 200 mg/kg, 2 ggr/d, 5d/v, 13 v (46).

Varaktigheten av en elektriskt framkallad muskelkontraktion hos hanråttor efter exponering 4 timmar för cyklohexanonångor mättes i förhållande till en oexponerad kontrollgrupp. Den lufthalt som förkortade kontraktionen tidsmässigt med 30% bestämdes till 440 ppm. Hos honmöss som exponerats 2 timmar mättes tiden till maximal kontraktion efter elektrisk stimulering. Exponering för 490 ppm minskade hastigheten till kontraktion med 30%, dvs latenstiden ökade (13).

Mekanismen för cyklohexanons neurotoxicitet undersöktes i en studie genom att förmågan att ge eller förhindra kramper studerades. Cyklohexanon gav ej upphov till kramper efter intraperitoneal tillförsel på honmöss utan hade en antikonvulsiv förmåga. Cyklohexanon förhindrade såväl kemiskt som elektriskt inducerade kramper. De doser som gav effekt hos 50% av djuren (ED₅₀) var 238 respektive 397 mg/kg. Cyklohexanon verkade även som kompetitiv hämmare för en ligand

specifik för pikrotoxin-receptorn vilket antyder att cyklohexanon utövar sin verkan via denna mekanism (24).

Vuxna hanrättor som exponerats för cyklohexanon (8 ppm) kontinuerligt i 10 veckor (45) samt unga rättor som exponerats för 2 ppm cyklohexanon kontinuerligt i 3 veckor (48) fick morfologiska förändringar av celler i luktbulben. Även exponering för helt luktfri luft gav upphov till likartade förändringar, hos de vuxna djuren dock inte lika uttalade. Resultaten får anses bero på en adaptation till exponering med ensidig stimulans.

Cyklohexanon (0,01 M) minskade upptaget av ³H-tymidin i odlade humana lymfocyter (47) och var cytotoxiskt för mus-fibroblastceller i kultur (20). En koncentration på 0,02 M i mediet minskade celltillväxten med 50%.

Hos möss orsakade 4 timmars exponering för cyklohexanonånga (184, 255, 282, 334 och 577 ppm) förändrat beteende vid simning som följde omedelbart efter exponeringen. Effekten var dosberoende men reversibel (9). Mätningen skiljer ej på effekter på centrala nervsystemet och på andra organ.

Teratogenicitet, mutagenicitet, carcinogenicitet

Teratogenicitet

Efter intraperitoneal tillförsel av cyklohexanon till honmöss (50 mg/kg/d, 28 d) påvisades ingen effekt på fertiliteten (21).

Exponering av Sprague-Dawley-rättor för 100, 250 och 500 ppm ångformigt cyklohexanon 7 tim/dag från dag 5 till 20 under dräktigheten gav inga signifikanta effekter på avkommans födelsevikt och könsfördelning, resorptionsställen eller fosterdöd jämfört med kontroller. Ingen signifikant ökning av missbildningsfrekvensen noterades men däremot en svag ökning av andelen rudimentära revben per kull i de grupper som exponerats för 250 och 500 ppm. I frånvaro av konventionella tecken på embryotoxicitet ansågs det lilla antalet missbildningar som noterades i cyklohexanon-gruppen inte bero på exponeringen (52).

Oral tillförsel av cyklohexanon till dräktiga möss (800 mg/kg, d 8-12) påverkade inte kullstorlek eller avkommans vikt dag 1 och 3 (7) eller avkommans rörelseförmåga i labryntförsök dag 21, 58 och 200 (15).

Däremot befanns cyklohexanon (2200 mg/kg/d oralt, d 8-12) ge upphov till signifikant lägre födelsevikt hos avkomman i ett screening-test på dräktiga möss (n=28). Behandlingen var letal för 6 av de 28 mössen (55).

Tillväxten hos befruktade kycklingägg som exponerades för ospecificerad halt cyklohexanonånga var fördröjd och kycklingarnas neuromotoriska förmåga var sämre än kontrollernas (19).

1% cyklohexanon i fodret till honmöss under dräktighet och laktation gav minskad tillväxt och ökad dödlighet hos avkomman (14).

Mutagenicitet, carcinogenicitet

Cyklohexanon befanns inte mutagent för *Salmonella typhimurium* (22) eller i "L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay" varken med eller utan metabolt system närvarande (36). I en annan studie var däremot cyklohexanon

positivt i Ames-test med *Salmonella typhimurium*. Även antalet framåt-mutationer hos *Bacillus subtilis* var förhöjt (35). Studien har kritiserats på flera punkter; den spontana mutationsfrekvensen var förhöjd, antalet kontroller litet och försöken genomförda endast en gång (10).

Cyklohexanon (0,1-10 mM) inducerade kromosomaberrationer i odlade human-leukocyter (8, 32).

I en 2-årsstudie på råttor och mus rapporterades några cancerformer med förhöjd incidens hos de exponerade. Eftersom förväntat dos-responsförhållande saknades bedömdes evidensen för carcinogenicitet som minimal och effekten, om alls någon, som svag (33).

IARC gjorde år 1989 bedömningen att cyklohexanon inte går att klassificera vad avser carcinogeniciteten för människa (grupp 3). Bevisen för carcinogenicitet för försöksdjur bedömdes otillräckliga. Humandata saknades (25). Några senare studier har inte återfunnits i litteraturen.

Dos-respons/dos-effektsamband

Dos-respons/dos-effekt-samband vid administrering (inhalation respektive övriga administrationssätt) av cyklohexanon till försöksdjur sammanfattas i tabell 1-2. Hos yrkesexponerade konstaterades påverkan på nervsystemet samt irritation vid lufthalter på 40-92 ppm. En majoritet av försökspersoner exponerade för cyklohexanonångor under 3-5 minuter rapporterade halsirritation vid exponering för 50 ppm, vid 75 ppm dessutom irritation i ögon och näsa. Den högsta koncentration som majoriteten skattade som acceptabel för en tänkt 8-timmars exponering var 25 ppm.

Hos råttor observerades inga effekter vid 100 mg/kg. I en studie på kanin observerades marginell lever- och njurpåverkan vid 190 ppm (760 mg/m³) samt ögonirritation vid 300 ppm (1200 mg/m³).

Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för cyklohexanon bedöms vara påverkan på nervsystemet. Yrkesexponerade (40-92 ppm) rapporterade symptom bl a på CNS-effekter och irritation. Halsirritation observerades hos försökspersoner som exponerades under några minuter för 50 ppm.

Tabell 1. Dos-effekt, dos-respons samband hos försöksdjur vid inhalation av cyklohexanon

Art	Exponering (ppm)	Exponeringstid	Effekt	Ref
Mus	4730	104 min	2 av 5 djur dog	(20)
Mus	4730	78 min	CNS-påverkan, irritation, andningspåverkan, lungödem	(20)
Marsvin	4000	6 tim	andningsdepression, sänkt puls och rektaltemp. 3 av 10 dog efter 4 dagar	(59)
Råtta	4000	4 tim	alla djur dog (n=6)	(56)
Råtta	2000	4 tim	1 av 6 dog	(56)
Kanin	3000	90 tim (6h/d, 5d/v; 3v)	2 av 4 djur dog, lätt narkos, andningspåverkan, försämrad koordinationsförmåga, ökad salivutsöndring, konjunktival kärldilatation och irritation, viktninskning	(60)
Kanin	1400	300 tim (6h/d,5d/v;10v)	sänkt medvetandegrad, konjunktival kärldilatation och irritation	(60)
Kanin	760	300 tim (6h/d,5d/v;10v)	Något ökad salivutsöndring, lätt konjunktival kärldilatation	(60)
Apa	600	300 tim (6h/d, 5d/v;10v)	Lätt konjunktival kärldilatation	(60)
Kanin	300	300 tim (6h/d, 5d/v;10v)	Mycket lätt konjunktival kärldilatation	(60)
Kanin	190	300 tim (6h/d, 5d/v;10v)	Knappt påvisbara degenerativa förändringar i lever och njure	(60)
Mus	184-575	4 tim	Beteendepåverkan vid simning	(9)

Tabell 2. Dos-effekt, dos-responssamband vid administrering (ej inhalation) av cyklohexanon till försöksdjur

Art	Dos (mg/kg/d)	Administrering	Effekter	Ref
Kanin	1600-1900	oral	narkos	(61)
Mus	2200	oral	6/28 dräktiga möss dog. Reducerad födelsevikt hos avkomman	(55)
Mus	800	oral	Ingen effekt på avkommans lokomotoriska aktivitet	(15)
Mus	800	oral, d 8-12	Ingen effekt på kullstorlek eller avkommans vikt	(7)
Råtta	200 5d/v, 13 v	intraperitoneal	Ingen effekt på nervledningshastighet i perifera nerver	(46)
Hund	284	intravenös, 18-21 d 6% lösning, 75 ml/min	CNS-effekter som ökade med ökande koncentration och tillförselhastighet, andningspåverkan, ökning av lever- och binjurevikt, metabolisk acidosis	(31)
Hund	284	intravenös, 18-21 d 0,75% lösning 5 ml/min	hypoaktivitet, vidgning av pupiller	(31)
Råtta	0, 50, 100	intravenös, 28 d	Inga histopatologiska förändringar i hjärna, ingen påverkan på klin kem-parametrar	(17)
Råtta	1, 10, 25	intravenös, 18 d	inga effekter på hematologi, kemi, histopatologi eller organvikter	(16)
Kanin	12,4-99%	epidermal	koncentrationsberoende hudirritation, från svag till mycket kraftig	(20)
Kanin	5-40%	instillation, ögon	koncentrationsberoende ögonirritation, svag till kraftig	(20)
Kanin	2,5%	instillation, ögon	ingen ögonirritation	(20)

Referenser

1. Alarie Y, Schaper M, Nielsen GD, Abraham MH. Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants. *Arch Toxicol* 1998;72:125-140.
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;3:272-289.
3. Andersson B. Thermal degradation of weldable poly(vinyl chloride) samples at low temperature. *J Chrom* 1988;445:353-361.
4. Anonymous. Underlag för hygieniska gränsvärden. 3. Arbete och Hälsa 1982;23:65-68.
5. Brondeau MT, Ban M, Bonnet P, Guenier JP, de Ceaurriz J. Acetone compared to other ketones in modifying the hepatotoxicity of inhaled 1,2-dichlorobenzene in rats and mice. *Toxicol Lett* 1989;49:69-78.
6. Bruze M, Boman A, Bergqvist-Karlsson A, Björkner B, Wahlberg JE, Voog E. Contact allergy to a cyclohexanone resin in humans and guinea pigs. *Contact Derm* 1988;18:46-49.
7. Chernoff N, Kavlock RJ. A teratology test system which utilizes postnatal growth and viability in the mouse. *Environ Sci Res* 1983;27:417-427.
8. Collin JP. Effet cytogénétique du cyclamate de soude, de la cyclohexanone et du cyclohexanol. *Diabète* 1971;19:215-221.
9. de Ceaurriz J, Desiles JP, Bonnet P, Marignac B, Muller J, Guenier JP. Concentration-dependent behavioral changes in mice following short-term inhalation exposure to various industrial solvents. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;67:383-389.
10. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Cyclohexanon*. Weinheim: VCH-Verlagsgesellschaft 1994:14 sidor.
11. Elliot TH, Parke DV, Williams RT. Studies in detoxication. 79. The metabolism of cyclo[¹⁴C]hexane and its derivatives. *Biochem J* 1959;72:193-200.
12. Flek J, Sedivec V. Identifikace a stanovení metabolitu cyklohexanonu v lidské moči. (Identification and determination of metabolites of cyclohexanone in human urine). *Pracov Lék* 1989;41:259-263. (English abstract)
13. Frantík E, Hornychová M, Horváth M. Relative acute neurotoxicity of solvents: isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. *Environ Res* 1994;66:173-185.
14. Gondry E. Recherches sur la toxicité de la cyclohexylamine, de la cyclohexanone et du cyclohexanol, métabolites du cyclamate. *Eur J Toxicol Environ Hyg* 1972;4:227-238.
15. Gray LE, Kavlock RJ, Ostby J, Ferrell J, Rogers J, Gray K. An evaluation of figure-eight maze activity and general behavioral development following prenatal exposure to forty chemicals: Effects of cytosine arabinoside, dinocap, nitrofen, and vitamin A. *Neurotoxicol* 1986;7:449-462.
16. Greener Y, Gillies B, Wienckowski D, Schmitt D, Woods E, Youkilis E. Assessment of the safety of chemicals administered intravenously in the neonatal rat. *Teratol* 1987;35:187-194.
17. Greener Y, Martis L, Indacochea-Redmond N. Assessment of the toxicity of cyclohexanone administered intravenously to Wistar and Gunn rats. *J Toxicol Environ Health* 1982;10:385-396.
18. Greener Y, Youkilis E. Assessment of the cataractogenic potential of cyclohexanone in guinea pigs and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1984;4:1055-1066.
19. Griggs JH, Weller EM, Palmisano PA, Niedermeier W. The effect of noxious vapors on embryonic chick development. *Ala J Med Sci* 1971;8:342-345.
20. Gupta PK, Lawrence WH, Turner JE, Autian J. Toxicological aspects of cyclohexanone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;49:525-533.

21. Hall IH, Carlson GL, Abernethy GS, Piantadosi C. Cycloalkanones. 4. Antifertility activity. *J Med Chem* 1974;17:1253-1257.
22. Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen* 1983;5 Suppl 1:3-38.
23. Henkel W, Rublack H. Kombinierte Wirkung von Cyclohexanon und Oxim - Bewertung der Kombinationswirkung. *Z Ges Hyg* 1976;22:234-235.
24. Holland KD, Naritoku DK, McKeon AC, Ferrendelli JA, Covey DF. Convulsant and anticonvulsant cyclopentanones and cyclohexanones. *Mol Pharmacol* 1990;37:98-103.
25. IARC. Cyclohexanone. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 47*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1989;47:157-169.
26. Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, Capodaglio E. Urine/air partition coefficients for some industrially important substances. *G Ital Med Lav* 1985;7:133-140.
27. Jacobsen M, Baelum J, Bonde JP. Temporal epileptic seizures and occupational exposure to solvents. *Occup Environ Med* 1994;51:429-430.
28. James SP, Waring RH. The metabolism of alicyclic ketones in the rabbit and rat. *Xenobiotica* 1971;1:573-580.
29. Kennedy G, Graepel J. Acute toxicity in the rat following either oral or inhalation exposure. *Toxicol Lett* 1991;56:317-326.
30. Khalfi F, Dine T, Luyckx M, et al. Determination of cyclohexanone after derivatization with 2,4-dinitrophenyl hydrazine in intravenous solutions stored in PVC bags by high performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr* 1998;12:69-72.
31. Koefler M, Miller T, Fisher J, Martis L, Garvin P, Dorner J. Influence of concentration and rate of intravenous administration on the toxicity of cyclohexanone in beagle dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;59:215-229.
32. Lederer J, Collin JP, Pottier-Arnould A-M, Gondry E. L'action cytogénétique et tératogène du cyclamate et de ses métabolites. *Thérapeutique* 1971;47:357-363.
33. Lijinsky W, Kovatch R. Chronic toxicity study of cyclohexanone in rats and mice. *JNCI* 1986;77:941-949.
34. Martis L, Tolhurst T, Koefler M, Miller T, Darby T. Disposition kinetics of cyclohexanone in beagle dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;55:545-553.
35. Massoud AA, Ali AMM, Shafik HM. Mutagenic-carcinogenic effects of cyclohexanone in *Bacillus subtilis* and *Salmonella typhimurium*. *Egypt J Microbiol* 1983;18:213-224.
36. McGregor D, Brown A, Cattanach P, et al. Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1988;12:85-154.
37. Milanovic L, Spilich G, Vucinic G, Knezevic S, Ribaric B, Mubrin Z. Effects of occupational exposure to organic solvents upon cognitive performance. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:657-660.
38. Mills G, Walker V. Urinary excretion of cyclohexanediol, a metabolite of the solvent cyclohexanone, by infants in a special care unit. *Clin Chem* 1990;36:870-874.
39. Mitran E, Callender T, Orha B, Dragnea P, Botezatu G. Neurotoxicity associated with occupational exposure to acetone, methyl ethyl ketone and cyclohexanone. *Environ Res* 1997;73:181-188.
40. Mráz J, Gálová E, Nohová H. Uptake, metabolism and elimination of cyclohexanone in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66:203-208.
41. Muttray A, Konietzko J. Störungen des Riechvermögens durch und für Arbeitsstoffe. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1994;29:409-413.
42. Nelson KW, Ege JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L. Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 1943;25:282-285.

43. Ong C, Chia S, Phoon W, Tan K, Kok P. Monitoring of exposure to cyclohexanone through the analysis of breath and urine. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:430-435.
44. Ong CN, Sia GL, Chia SE. Determination of cyclohexanol in urine and its use in environmental monitoring of cyclohexanone exposure. *J Anal Toxicol* 1991;15:13-16.
45. Panhuber H, Mackay-Sim A, Laing DG. Prolonged odor exposure causes severe cell shrinkage in the adult rat olfactory bulb. *Dev Brain Res* 1987;31:307-311.
46. Perbellini L, De Grandis D, Semenzato F, Bongiovanni LG. Studio sperimentale sulla neurotossicità del cicloesanol e del cicloesanone. *Med Lavoro* 1981;2:102-106.
47. Perocco P, Bolognesi S, Alberghini W. Toxic activity of seventeen industrial solvents and halogenated compounds on human lymphocytes cultured in vitro. *Toxicol Lett* 1983;16:69-75.
48. Rehn B, Panhuber H, Laing DG, Breipohl W. Spine density on olfactory granule cell dendrites is reduced in rats reared in a restricted olfactory environment. *Dev Brain Res* 1988;40:143-147.
49. Rengstorff RH, Petralli JP, Sim VM. Cataracts induced in guinea pigs by acetone, cyclohexanone, and dimethyl sulfoxide. *Am J Optom Arch Am Acad Optom* 1972;49:308-319.
50. Sakata M, Kikuchi J, Haga M. Disposition of acetone, methyl ethyl ketone and cyclohexanone in acute poisoning. *Clin Toxicol* 1989;27:67-77.
51. Sakata M, Take J, Watanabe T, Sakata K, Wada K, Haga M. Metabolic interaction of ethanol and cyclohexanone in rabbits. *J Toxicol Environ Health* 1993;38:33-42.
52. Samimi B, Harris S, de Peyster A. Fetal effects of inhalation exposure to cyclohexanone vapor in pregnant rats. *Toxicol Ind Health* 1989;5:1035-1043.
53. Sanmartín O, de la Cuadra J. Occupational contact dermatitis from cyclohexanone as a PVC adhesive. *Contact Derm* 1992;27:189-190.
54. Savolainen H. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 63. Cyklohexanon och cyklopentanon. *Arbete och Hälsa* 1985;42:1-33.
55. Seidenberg JM, Anderson DG, Becker RA. Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1986;6:361-374.
56. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Ass J* 1969;30:470-476.
57. Snell R. Capillary GC analysis of compounds leached into parenteral solutions packaged in plastic bags. *J Chrom Sci* 1989;27:524-528.
58. Snell R. Gas chromatographic determination of cyclohexanone leached from hemodialysis tubing. *J AOAC Int* 1993;76:1127-1132.
59. Specht H, Miller J W, Valaer P J, Sayers R R. Acute response of guinea pigs to the inhalation of ketone vapors. *National Institute of Public Health Bulletin No 176*. US Government Printing Office, Washington, DC 1940:1-66.
60. Treon JF, Crutchfield WE, Kitzmiller KV. The physiological response of animals to cyclohexane, methylcyclohexane, and certain derivatives of these compounds. II Inhalation. *J Ind Hyg Toxicol* 1943;25:323-347.
61. Treon JF, Crutchfield WE, Kitzmiller KV. The physiological response of rabbits to cyclohexane, methylcyclohexane, and certain derivatives of these compounds. I. Oral administration and cutaneous application. *J Ind Hyg Toxicol* 1943;25:199-214.
62. Ulsaker GA, Korsnes RM. Determination of cyclohexanone in intravenous solutions stored in PVC bags by gas chromatography. *Analyst* 1977;102:882-883.
63. Zuckerman GB, Lam SC, Santos SM. Rhabdomyolysis following oral ingestion of the hydrocarbon cyclohexanone in an adolescent. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1998;17:11-15.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Några Laktatestrar

1999-06-02

Underlaget baserar sig i huvudsak på ett kriteriedokument framtaget i samarbete med den holländska expertgruppen (9). Det dokumentet baserar sig i sin tur på två nyligen publicerade översiktsartiklar (5, 6). Kriteriegruppen har tidigare avgivit ett underlag om laktatestrar (8). Det nu föreliggande underlaget behandlar följande laktatestrar: metyllaktat, etyllaktat, isopropyllaktat, isobutyllaktat, n-butyllaktat, 2-etylhexyllaktat, myristyllaktat och cetyllaktat. En del information om några andra laktatestrars ges i kriteriedokumentet (9).

Laktater existerar i två enantiomera former (spegelbilder), D- och L-form. Ofta förekommer formerna blandade och bildar så kallad DL-form. 2-Etylhexyllaktat bildar även olika diastereoisomera former.

Kemisk-fysikaliska data. Användning

Metyllaktat

CAS nr	547-64-8 (DL-form) 27871-49-4 (L-form)
Formel	$C_4H_8O_3$
Stukturformel	$CH_3CH(OH)COOCH_3$
Molvikt	104,1
Smältpunkt	- 66 °C
Kokpunkt	144 °C
Flampunkt	57 °C
Täthet	1,092 g/ml (20 °C)
Ångtryck	0,34 kPa (20 °C) 23 kPa (100 °C)
Mättnadskoncentration	3302 ppm (20 °C)
Fördelningskoefficient ($\log P_{\text{octanol/vatten}}$)	- 0,53
Omräkningsfaktorer (20 °C; 101,3 kPa)	1 ppm = 4,3 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,23 ppm

Metyllaktat är en färglös transparent vätska. Den är löslig i / blandbar med vatten vid rumstemperatur. Metyllaktat är även löslig i alkohol och eter. Metyllaktat används som lösningsmedel för cellulosacetat.

Etyllaktat

CAS nr	97-64-3 (DL-form) 687-47-8 (L-form)
Formel	$C_5H_{10}O_3$
Stukturformel	$CH_3CH(OH)COOCH_2CH_3$
Molvikt	118,1
Smältpunkt	- 25 °C
Kokpunkt	153 °C
Flampunkt	61 °C
Täthet	1,033 g/ml (20 °C)
Ångtryck	0,22 kPa (20 °C) 17 kPa (100 °C)
Fördelningskoefficient (log $P_{\text{octanol/vatten}}$)	0,06
Omräkningsfaktorer (20 °C; 101,3kPa)	1 ppm = 4,9 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,20 ppm

Etyllaktat är vid rumstemperatur en färglös vätska med mild karakteristisk lukt. Luktgränsen har rapporterats vara 0,89 mg/m³ och luktobehagsgränsen 65 mg/m³ (5). Etyllaktat är blandbar med vatten, alkoholer, ketoner, estrar, kolväten och etrar. Etyllaktat förekommer naturligt bl a i flera olika frukter. Etyllaktat används som lösningsmedel för nitrocellulosa, cellulosaacetat och många cellulosaetrar. Estern används i lack, färg, polermedel samt i olika kosmetiska produkter. Det används som ersättningsmedel till trikloretylen som fettlösande rengöringsmedel (9). Vid ett svenskt företag som använde etyllaktat för metallavfettning uppmättes en luftkoncentration på 0,6 ppm. Vid vissa moment förekom toppar på 10 ppm och ett 8 timmars medelvärde beräknades till 4,2 ppm (4).

Isopropyllaktat

CAS nr	617-51-6 (DL-form) 63697-00-7 (L-form)
Formel	$C_6H_{12}O_3$
Stukturformel	$CH_3CH(OH)COOCH(CH_3)_2$
Molvikt	132,2
Kokpunkt	157 °C
Flampunkt	60 °C
Täthet	0,991 g/ml (20 °C)
Ångtryck	0,17 kPa (20 °C) 15 kPa (100 °C)
Fördelningskoefficient (log $P_{\text{octanol/vatten}}$)	0,39
Omräkningsfaktorer (20 °C; 101,3 kPa)	1 ppm = 5,5 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,18 ppm

Isopropyllaktat är löslig i vatten, alkohol, eter och bensen.

Isobutyllaktat

CAS nr	585-24-0 (DL-form) 702-84-0 (L-form)
Formel	$C_7H_{14}O_3$
Stukturformel	$CH_3CH(OH)COOCH_2CH(CH_3)_2$
Molvikt	146,2
Kokpunkt	182 °C
Flampunkt	76 °C
Täthet	0,979 g/ml (20 °C)
Ångtryck	0,05 kPa (20 °C)
Fördelningskoefficient (log $P_{\text{octanol/vatten}}$)	1,10
Omräkningsfaktorer (20 °C; 101,3 kPa)	1 ppm = 6,1 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,165 ppm

Isobutyllaktat är lösligt i vatten. Vid 20 °C löser sig 5,1 g i 100 ml vatten.

n-Butyllaktat

CAS nr	138-22-7 (DL-form) 34451-19-9 (L-form)
Formel	$C_7H_{14}O_3$
Stukturformel	$CH_3CH(OH)COO(CH_2)_3CH_3$
Molvikt	146,2
Smältpunkt	- 43 °C
Kokpunkt	187 °C
Flampunkt	79 °C
Täthet	0,984 g/ml (20 °C)
Ångtryck	0,03 kPa (20 °C) 4,7 kPa (100 °C)
Fördelningskoefficient (log $P_{\text{octanol/vatten}}$)	1,10
Omräkningsfaktorer (20 °C; 101,3 kPa)	1 ppm = 6,1 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,165 ppm

n-Butyllaktat är vid rumstemperatur en vattenliknande vätska med mild lukt. Den är blandbar med många lösningsmedel. I 100 ml vatten löser sig 4,5 g butyllaktat. Estern är blandbar med alkohol och eter. I syror och alkalier hydrolyseras den till mjölksyra och butylalkohol. Luktgränsen har angetts till 0,095 mg/m³ i en källa (5) men till 7 ppm (42,6 mg/m³) i en annan källa (2). Luktobehagsgränsen har angetts till 9 mg/m³. Butyllaktat har använts som lösningsmedel för syntetiska polymerer, lacker, färger mm. Det förekommer i låga koncentrationer (upp till 0,03 %) i kosmetiska produkter (9).

2-Etylhexyllaktat

CAS nr	6283-86-9 (DL-form) 186817-80-1 (L-form)
Formel	$C_{11}H_{22}O_3$
Stukturformel	$CH_3CH(OH)COO-$ $-CH_2CH(C_2H_5)(CH_2)_3CH_3$
Molvikt	202,3
Kokpunkt	246 °C
Flampunkt	113 °C
Täthet	0,940 g/ml (20 °C)
Ångtryck	0,002 kPa (20 °C) 0,6 kPa (100 °C)
Fördelningskoefficient (log $P_{\text{octanol/vatten}}$)	3,17
Omräkningsfaktorer (20 °C; 101,3kPa)	1 ppm = 8,4 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,12 ppm

Lösligheten av 2-etylhexyllaktat i vatten har angetts till 30 mg/100 ml. Lukttröskeln har rapporterats vara 0,45 mg/m³ och luktobehagströskeln 40 mg/m³ (5). Etylhexyllaktat har använts som avfettningsmedel.

Myristyllaktat

CAS nr	1323-03-1 (DL-form)
Formel	$C_{17}H_{34}O_3$
Stukturformel	$CH_3CH(OH)COO(CH_2)_{13}CH_3$
Molvikt	286,5
Täthet	0,892-0,904 (25 °C)
Omräkningsfaktorer (20 °C; 101,3 kPa)	1 ppm = 11,9 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,08 ppm

Myristyllaktat är en vit till gulaktig vätska eller mjukt fast ämne. Ämnet är lösligt i etanol och propylenglykol men olösligt i vatten och glycerin. Myristyllaktat används som mjukgörare i flera kosmetiska produkter, vanligtvis i en koncentration på 5 - 10% (6).

Cetyllaktat

CAS nr	35274-05-6 (DL-form)
Formel	$C_{19}H_{38}O_3$
Stukturformel	$CH_3CH(OH)COO(CH_2)_{15}CH_3$
Molvikt	314,4
Smältpunkt	23 - 41 °C
Kokpunkt	170 °C (vid 2, 10 ⁻³ kPa)
Täthet	0,893 - 0,905 (25 °C)
Omräkningsfaktorer (20 °C; 101,3 kPa)	1 ppm = 13,05 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,077 ppm

Cetyllaktat är en vit till gul mjuk vaxartad substans med en svag karakteristisk behaglig doft. Ämnet är lösligt i etanol och propylenglykol. Cetyllaktat används som icke-jonisk mjukgörare i farmaceutiska preparat och kosmetiska produkter, vanligtvis i en koncentration på 1 - 5 % (9).

Upptag biotransformation utsöndring

Det saknas kvantitativa data avseende upptag av laktatestrar. När [¹⁴C]-märkt etyllaktat applicerats på rått hud återfanns radioaktiviteten efter 24 timmar i talgkörtlar, hårfolliklar, epidermis och dermis (11).

Hydrolys av laktatestrar till mjölksyra och alkohol har rapporterats förekomma efter applikation på hud eller oral administration (3). Mjölksyra är en naturligt förekommande metabolit. Mjölksyrans toxicitet beror huvudsakligen på aciditeten. Koncentrerad mjölksyra är irriterande för hud och ögon. Vid in vitro studier hydrolyserades 80 % etyllaktat i rått plasma inom 60 minuter. Liknande resultat har visats i homogenat av nässlemhinna, lever och hud från rått (5).

Det föreligger inte några kvantitativa data över utsöndring av laktatestrar. Då hydrolys av laktatestrar är relativt snabb är eliminationsvägarna troligen desamma som för mjölksyra och alkohol.

Toxiska effekter

Humandata

Ett enskilt fall av allergisk kontaktdermatit har rapporterats. Etyllaktat förekom som komponent (10 %) i ett läkemedel (gel) mot akne och medlet gav en akut hudrodnad. Test sex veckor senare gav ett positivt svar på gelen och på 1 % etyllaktat i petrolatum (10).

Opublicerade rapporter avseende n-butyllaktat refererade i ACGIHs dokumentation anger att yrkesmässig exponering för 43 mg/m³ (ca 7 ppm) med korta toppar på ca 67 mg/m³ (11 ppm) gav upphov till huvudvärk och slemhinneirritation med hosta. En del symptom förekom även vid exponering för 24 mg/m³ (4 ppm), medan man inte hade några symptom när koncentrationen var lägre än 8 mg/m³ (1,4 ppm). I en senare, likaledes opublicerad, rapport anges att 7 ppm gav en klart obehaglig lukt men gav inga skador och kunde accepteras (1).

Djurdata

Ögonirritation har påvisats in vivo på kanin när laktatestrar droppats i ögat. Testade estrar som gav positivt utslag var etyl-, n-propyl-, n-butyl-, lauryl- och myristyllaktat. Däremot klassades metyllaktat som icke irriterande (5, 6, 7, 12).

En 50 % lösning av etyllaktat gav inte upphov till hudirritation på kanin, men utspädd butyllaktat gav upphov till mild till måttlig hudrodnad, Mild hudirritation erhöles av kosmetiska formuleringar innehållande upp till 12 % lauryllaktat eller myristyllaktat (5).

Hos möss beräknades RD₅₀ vara 750-800 mg/m³ för etyl- och butyllaktat (5). (RD₅₀ anger den dos vid vilken andningsfrekvensen minskar med 50%.)

Kosmetiska formuleringar innehållande små mängder lauryl- eller cetyllaktat testades på marsvinshud enligt Magnusson och Kligman. Båda bedömdes som icke sensibiliserande (6).

Vid inhalationsstudier på råttor exponerades grupper av båda könen under 28 dagar, 5 dagar/vecka, 6 timmar per dag. För etyllaktat var exponeringsnivåerna 0, 25, 75, 150, 200, 600 eller 2500 mg/m³. I de två högsta dosgrupperna sågs degenerativa förändringar av luktepitelet och hyperplasi i bägarceller. Liknande effekter sågs i högdosområdet när djuren exponerades för isobutyllaktat eller n-butyllaktat. För dessa tre laktat är NOAEL 200 mg/m³. För ytterligare detaljer se tabell 1 (9).

Vid samma laboratorium gav inhalationsexponering av råttor med 2-etylhexyllaktat liknande effekter även i den lägsta exponeringsdosen 75 mg/m³. Detta gällde oavsett om exponeringen skedde för estern i gasfas eller som aerosol. Se även tabell 1 (9).

Grupper av råttor, båda könen, gavs oralt dagliga doser på 0, 0,5, 2,5 eller 5,0 mg myristyllaktat/kg kroppsvikt 5 dagar i veckan i 13 veckor. I de båda högsta dosgrupperna förekom ökad relativ levervikt och förstoring och förtjockning av väggarna i magsäck och tolvfingertarm. Vid mikroskopisk undersökning noterades diffus hyperplasi i tolvfingertarmslemhinnan. Vid den lägsta dosen sågs inte dessa förändringar (6).

Mutagenicitet Carcinogenicitet Teratogenicitet

Etyllaktat har testats med flera olika stammar av *Salmonella typhimurium* såväl med som utan närvaro av metaboliserande system. Ingen mutagen aktivitet observerades. Inte heller har någon mutagen aktivitet noterats när 2-etylhexyllaktat testats med *Salmonella* och *E coli* bakterier (5).

Några carcinogenicitetsstudier med laktatestrar har inte återfunnits.

När etyllaktat applicerades på huden av gravida råttor dagligen under dag 6 till 15, noterades lätt rodnad på applikationsstället. Doserna var 0, 517, 1551 eller 3619 mg/kg kroppsvikt. Inga kliniska effekter noterades på mödrar och några effekter på avkomman observerades inte (5).

Gravida råttor exponerades för en 2-etylhexyllaktat aerosol. Djuren exponerades 6 timmar dagligen för 0, 200 eller 600 mg/m³ under dag 6 till 15. I den högsta dosgruppen noterades minskat födoämnesintag men några toxiska effekter noterades inte hos mödrarna. En försenad förbening noterades i båda dosgrupperna. Detta ansågs vara orsakat av stress snarare än beroende på toxicitet orsakad av laktatestern (5).

Dos-respons/dos-effektsamband

För de flesta laktatestrar saknas data för att fastställa ett dos-respons- eller dos-effekt samband. Detta gäller i synnerhet humandata.

Data från inhalationsexponering med råttor visas i tabell 1.

Tabell 1. Effekt av några laktatestrar hos råtta exponerad 28 dagar, 5 dagar/vecka, 6 timmar/dag (från refs 5 och 9)

Laktat	Exponering		Effekt
	mg/m ³	ppm	
etyl (gas)	2500	500	minskad kroppstillväxt minskad absolut levervikt minskat födointag ökad blodglukoshalt degenerativa förändringar av luktepitel hyperplasi i bägarceller
	600	120	degenerativa förändringar av luktepitel hyperplasi i bägarceller
	200	40	NOAEL
n-butyl (gas)	600	99	Lätt fokal hyperplasi i nosepitelet
	200	33	NOAEL
isobutyl (gas)	800	132	”disarrangement” av luktepitel hyperplasi i respiratoriskt epitel i nos
	400	66	hyperplasi i respiratoriskt epitel i nos
	200	33	NOAEL
2-etylhexyl (aerosol)	1800	216	histopatologiska förändringar i nos, larynx, trakea och lungor ökad peroxisomproliferation
	600	72	histopatologiska förändringar i andningsvägar
	200	24	histopatologiska förändringar i andningsvägar
	75	9	histopatologiska förändringar i näshåla LOAEL
(gas)	75	9	Fokal hyperplasi i andningsepitel i nos LOAEL

Myristyllaktat som givits oralt till råttor ökade levervikten vid en daglig dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt eller däröver. NOAEL i denna studie var 0,5 mg/kg kroppsvikt (6).

Slutsatser

Den kritiska effekten för yrkesmässig exponering för laktatestrar bedöms vara irritation av slemhinnor. Likheten i svar för olika estrar antyder att mjölksyra troligen är orsaken till effekter. I råttor är NOAEL för flera testade laktatestrar 200 mg/m³. För 2-etylhexyllaktat ses effekter redan vid 75 mg/m³. Enligt opublicerade humandata avseende n-butyllaktat anges effekter uppträda vid exponering för 7 ppm (43 mg/m³) eller högre.

Referenser

1. ACGIH. N-Butyl lactate. In: *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. 6th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. 1992:182.
2. Amooore 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. Boggs A. A comparative risk assessment of casting solvents for positive photoresist. *Appl Ind Hyg* 1989;4:81-87.
4. Carlsson H, Andersson Sköld Y, Janhäll S, Solyom P, Ancker K. *Rengöring med laktater. Miljöteknisk utvärdering*. IVL Rapport B 1160. Stockholm: IVL:1995.
5. Clary JJ, Feron VJ, van Velthuijsen JA. Safety assessment of lactate esters. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998;27:88-97.
6. Cosmetic Ingredient Review Panel. Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and TEA-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. *Int J Toxicology* 1998;17 suppl 1:1-241.
7. Latven AR, Molitor H. Comparison of the toxic, hypnotic and irritating properties of eight organic solvents. *J Pharm Exp Ther* 1939;65:89-94.
8. Lundberg P (red) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden. 16. Arbete och Hälsa 1995;18:70-75.
9. Lundberg P. DECOS and SCG Basis for an Occupational Standard. Lactate Esters. Arbete och Hälsa 1999;9:1-21.
10. Marot L, Grosshans E. Allergic contact dermatitis to ethyl lactate. *Contact Dermatitis* 1987;17:45-46.
11. Prottey C, George D, Leech RW et al. The mode of action of ethyl lactate as a treatment for acne. *Br J Dermatol* 1984;110:475-485.
12. Sanderson DM. A note on glycerol formal as a solvent in toxicity testing. *J Pharm Pharmacol* 1959;11:150-155.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Etylenglykolmetyleter och Etylenglykolmetyleteracetat

1999-06-02

Detta underlag baseras på ett kriteriedokument publicerat i Arbeta och Hälsa 1999 (22).

Kemisk-fysikaliska egenskaper, användning

Etylenglykolmetyleter (EGME)

CAS-nr	109-86-4
Synonymer	glykolmetyleter, 2-metoxietanol, metylglykol
Strukturformel	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$
Molvikt	76,09
Densitet	0,96 (20°C)
Kokpunkt	124°C
Smältpunkt	-85,1°C
Ångtryck	1,3 kPa (9,7 mm Hg) (20°C)
Avdunstningshastighet	0,5 (butylacetat=1)
Mättnadskoncentration	12 800 ppm (25°C)
Relativ täthet (luft=1)	2,6
Omvandlingsfaktorer	1 ppm = 3,11 mg/m ³ (20°C) 1 mg/m ³ = 0,322 ppm (20°C)

Etylenglykolmetyleteracetat (EGMEA)

CAS-nr	110-49-6
Synonymer	etylenglykolmonometyleteracetat, 2-metoxietylacetat, metylglykolacetat
Strukturformel	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$
Molvikt	118,13
Densitet	1,005 (20°C)
Kokpunkt	145°C
Smältpunkt	-65°C
Flampunkt	55,6°C (open cup)
Ångtryck	0,27-0,50 kPa (2,0-3,7 mm Hg) (20°C)
Avdunstningshastighet	0,3 (butylacetat=1)
Mättnadskoncentration	3 100-6 000 ppm (25°C)
Relativ täthet (luft=1)	4,07
Omvandlingsfaktorer	1 ppm = 4,90 mg/m ³ (20°C) 1 mg/m ³ = 0,200 ppm (20°C)

EGME och EGMEA är vid rumstemperatur lättantändliga, färglösa, flyktiga vätskor med svag, söttaktig lukt och bitter smak. Ämnena har mycket goda löslighets-egenskaper och är helt blandbara med såväl vatten som polära och opolära lösningsmedel.

EGME framställs genom att låta metanol reagera med etylenoxid. EGMEA framställs från EGME genom konventionell förestring. Kända föroreningar i EGME anges vara max 0,1% metanol, max 0,1% dietylenglykolmetyleter och max 0,02% etylenglykol (22).

EGME och EGMEA förekommer inte naturligt. Internationellt rapporterade användningsområden för de båda glykoletrarna är i färger, lacker, bläck, plastförpackningar avsedda för livsmedel, färger använda vid silkscreentryckning, fotografiska och fotolitografiska processer, bland annat vid framställning av offsetplåtar, CD-skivor, kretskort och integrerade kretsar, rengöringsmedel för konsument- och industribruk, samt antifrysmedel i hydraulvätskor och flygplansbränsle. EGME fanns år 1993 i 23 svenska kemiska produkter med en total årsförbrukning av cirka 260 ton rent ämne. EGMEA fanns ej i produktregistret. Det viktigaste användningsområdet för EGME angavs vara lösningsmedel, men ämnet förekom även i färger och lacker. År 1997 förekom EGME i 27 produkter med en årlig förbrukning på 19 ton, varav merparten som fotoresist i telekommunikationsindustrin. EGMEA förelåg i 3 produkter med en årlig användning på mindre än 0,1 ton. Sedan 1994 klassas EGME och EGMEA som reproduktionsstörande ämnen av EU och är inte tillåtna i konsumentprodukter (22).

Rapporterade genomsnittliga exponeringsnivåer varierar från <0,1 till 23 mg/m³ EGME och från <0,1 till 143 mg/m³ EGMEA. Exponering har rapporterats från halvledar- och kretskortstillverkning, tryckning, målning (bland annat billackering, möbellackering och fartygsmålning), färgtillverkning och bilreparation (22). Data över exponeringsnivåer i svenska arbetsmiljöer har ej återfunnits.

Upptag, biotransformation, utsöndring

Den kemiska strukturen och de goda löslighetsegenskaperna indikerar att EGME och EGMEA absorberas effektivt via alla upptagsvägar och snabbt distribueras till kroppens olika vävnader. Upptaget via andningsvägarna har uppmätts till 76% av inhalerad mängd (22).

Upptaget av EGME via isolerad, fryst och tinad human epidermis var 2,8 mg/cm²/tim (12). I en *in vivo*- studie med frivilliga erhöles upptagshastigheten 2,9 mg/cm²/tim för EGME i vätskeform, med stora interindividuella variationer. Exponering av händer och underarmar för EGME i vätskeform beräknades ge hundra gånger högre absorptionshastighet än exponering för 5 ppm i luften. Vidare beräknade författarna att vid helkroppsexponering för EGME-ånga sker 55% av det totala upptaget via huden (24).

EGME fördelas förhållandevis jämnt mellan blod och andra vävnader, med undantag för en låg löslighet i fettväv. Även metoxiättiksyra (MAA) distribueras förhållandevis jämnt mellan vävnaderna (22).

EGMEA hydrolyseras effektivt till EGME av karboxylesteraser i nässlemhinna, lever, njurar, lungor och blod. Den viktigaste metabolismvägen för EGME är oxidation via metoxiacetaldehyd (MALD) till MAA. Metabolismen kan inhiberas av etanol och betydelsen av enzymet alkoholdehydrogenas illustreras av att metabolismen av EGME inhiberas nästan fullständigt hos råttor som förbehandlats med pyrazol. Hos män exponerade för 5 ppm EGME under 4 tim vila uppskattades den totala mängden MAA utsöndrad i urin till 86% av inhalerad mängd. Halveringstiden för MAA i serum och plasma har angivits till omkring 6 tim hos mus, 20 tim hos apa och 77 tim i urin hos människa (22).

Vid NMR-analys (kärnmagnetisk resonansspektrometri) av urinprover från möss och råttor doserade med kol-13 märkt EGME identifierades, förutom MAA, metoxietylglukuronid, metoxietylsulfat, etylenglykol, glykolsyra, glycin, metoxiacetylglukuronid, metoxiacetylglycin, metoxicitrat och metoxibutensyra. Samtidig dosering av djuren med acetat, ett endogent bildat ämne och en precursor i citronsyrcykeln, ökade andelen EGME-relaterade och minskade andelen MAA-relaterade metaboliter. Resultaten visar dels att eterklyvning kan ske, och dels att EGME efter oxidation kan bilda metoxiacetyl-coenzym A. Det har spekulerats i att detta "falska substrat" i citronsyrcykeln kan ha samband med de reproduktionstoxiska effekterna av EGME (22).

Mekanismstudier

Inkubering av humana erythrocyter med EGME gav ingen effekt medan 0,5 mM MAA medförde ökad osmotisk fragilitet. Vid inkubering av humana erythrocytmembran (ghosts) inhiberades membranbundet acetylkolinesteras ($IC_{50}=5,5$ mM) och ATPas ($IC_{50}=1,4$ mM) av MAA men inte av EGME (26).

Samtidig dosering med en rad ämnen (format, acetat, glycin, glukos, serin, sarcosin) som är involverade i bildningen av pyridin och purin, vilka i sin tur behövs vid DNA- och RNA-syntesen, reducerar eller eliminerar helt de missbildningar och skador på spermiebildningen som EGME ger upphov till på försöksdjur (22).

Tillsats av 10 μ M MAA, men ej 1 μ M, gav minskad proliferativ kapacitet i form av sänkt inmärkning med tritiummärkt tymidin hos fetala musleverceller *in vitro*. Dock sågs ingen påverkan på levercellernas överlevnad (20).

Toxiska effekter

Djurdata

Den akuta toxiciteten av EGME och EGMEA är måttlig. LD_{50} -värden för EGME på mellan 0,9 och 3,4 g/kg kroppsvikt har rapporterats beroende på djurart och administrationssätt. LC_{50} -värdet vid inhalation anges till 4600 mg/m³ (1480 ppm). Fyra timmars exponering av hanråttor för 1000 ppm gav spermieatrofi och 625 ppm gav skadade spermater inom ett dygn. För EGMEA har LD_{50} -värden mellan 1,3 och 5,6 g/kg rapporterats. Det orala LD_{50} -värdet för MAA i vattenlösning har angivits till 1 - 1,5 g/kg (22).

Korttidsexponering via sondmatning, hudapplicering, föda och inhalation ger likartade effekter hos flera djurslag och inkluderar minskad tymus-, mjält- och testikelvikt, nedsatt antal vita och röda blodkroppar och blodplättar, minskad hematokrit, hemoglobinnivå, och benmärgcellularitet, ökat antal omogna granulocyter, samt störd spermiebildning. Spermatogenesisen slås ut i en speciell fas, sen pachyten, och detta yttrar sig senare i nedsatt antal eller helt uteblivna spermier. Toxiciteten är likartad oavsett om exponeringen skett via sondmatning, dricksvatten, hudapplicering eller inhalation (22).

Efter test på kanin har EGME och EGMEA bedömts som icke hudirriterande och EGME som icke ögonirriterande enligt EECs kriterier (22).

Humandata

I äldre studier rapporteras upprepad yrkesmässig exponering för produkter innehållande EGME ge huvudvärk, svaghet, yrsel, ataxi, toxisk encefalopati och nedsatta reflexer (22). Ytterligare fallrapporter redovisas i Tabell 1.

I en tvärsnittstudie av 65 arbetare sysselsatta med tillverkning och förpackning av EGME uppmättes luftnivåer på 4-20 ppm och vid personburen mätning 5,4 - 8,5 ppm (tidsvägda medelvärden). Icke signifikanta tendenser till minskat antal vita blodkroppar och nedsatt hemoglobin sågs hos 40 exponerade jämfört med 25 oexponerade. En undergrupp på 6 exponerade och 9 oexponerade personer studerades mer utförligt och därvid sågs icke signifikanta tendenser till minskat antal vita blodkroppar, nedsatt hemoglobin, minskad testikelstorlek, minskat spermieantal, ökad nivå gulekroppshormon (LH), samt minskade nivåer av testosteron och follikelstimulerande hormon (FSH) i serum (7).

Av 73 målare vid skeppsvarv uppvisade 10% anemi och 5% granulocytopeni, jämfört med 0% i en oexponerad kontrollgrupp. Inga andra hematologiska skillnader sågs mellan grupperna. Exponeringsnivåerna uppmättes till 0-5,6 (medel 0,8; median 0,4) ppm EGME och 0-21,5 (medel 2,6) ppm etylenglykoletyler (EGEE). Genomgång av medicinska journaler visade att anomalierna uppkommit under anställningen som målare. Författarna listade ett sextiotal ämnen för vilka målare vid skeppsvarv kan vara exponerade, av dessa ämnen bedömdes bly, bensen och glykoletrar kunna påverka blodbildande organ. Samtliga blodblynivåer var lägre än 40 µg/dl och flertalet lägre än 20 µg/dl. Luftmätningar och produktgenomgång indikerade försumbar bensenexponering. Författarna drog slutsatsen att exponering för bly eller bensen inte kunde förklara de hematologiska effekterna (33).

Inga rapporter om hudirritation, ögonirritation eller sensibilisering har påträffats.

Mutagenicitet

Med undantag av de studier som refereras nedan var EGME och dess metabolit MAA negativa i alla genotoxicitetstest inklusive Ames test i alla testade Salmonella-stammar, med eller utan tillsats av metaboliserande system (för översikt se McGregor 1996 (25)).

EGME gav upphov till mutationer i gpt-genen i en cellinje från kinesisk hamster, men inga mutationer i hprt-genen i en annan cellinje. Metaboliten MALD var svagt

mutagen i Salmonella (TA 97a) och gav upphov till ökat antal mutationer, systerkromatidutbyten och kromosomaberrationer hos kineshamsterceller *in vitro* i koncentrationsintervallet 5-40 mM. Kromosomskador av MALD sågs även hos humana lymfocyter efter 1 timme vid 40 mM och efter 24 timmar vid 2,5 mM. Inga kromosomskador sågs hos möss som sondmatats med upp till 1000 mg/kg MALD eller upp till 2500 mg/kg EGME (22).

EGME och dess metaboliter testades för genotoxiska och epigenetiska effekter i olika testsystem. Ökat antal mikrokärnor och mitosstörningar *in vitro* sågs vid 65 mM EGME, 0,12 mM MALD och 3,2 mM MAA. Ökad mutationsfrekvens sågs vid 1-10 mM, ökat antal systerkromatidutbyten och kromosomaberrationer vid 0,1-1 mM och ökat antal morfologiska transformationer vid 0,1-0,3 mM MALD. Författarna bedömer resultaten som svagt positiva för EGME och MAA och klart positiva för MALD (13).

Efter testning med en rad Salmonella-stammar, med och utan metabolisk aktivering, i två olika laboratorier bedömdes EGMEA som svagt respektive tveksamt mutagen (36).

Carcinogenicitet

Inga djurexperimentella cancerstudier av EGME eller EGMEA har rapporterats. McGregor har gjort bedömningen att, utöver enstaka positiva fynd i Ames test (se avsnittet mutagenicitet), finns inget experimentellt stöd för att ämnena skulle vara carcinogena (25).

I en fransk fall-kontrollstudie undersöktes 198 fall av akut myeloisk leukemi (AML). Exponering för olika typer av glykoletrar och potentiell exponeringsnivå bedömdes blint av en expertpanel. Inga samband mellan AML och glykoletrar sågs (21).

Reproduktionstoxicitet

Djurdata

Ett stort antal djurstudier ger en samstämmig och tydlig bild av reproduktionstoxiska effekter hos båda könen. Hos handjur ses i lägre doser minskad testikelvikt, histologiska förändringar i testikel och minskat spermieantal, i högre doser testikelatrofi och avsaknad av spermier. Effekterna är övergående. Hos honor uppkommer minskad fertilitet samt ökat antal döda och resorberade foster. Hos avkomman ses minskad postnatal överlevnad samt ökad frekvens av skelettala variationer, extremitetsmissbildningar och grava missbildningar. Fosterpåverkan uppträder redan vid doser där maternell påverkan inte ses. I högre doser ses 100% embryodödlighet. Graden av fosterpåverkan är mycket känslig för tidpunkten för exponering. Effekterna har visats för alla administrationsätt och i flera olika arter (22). Ett snävt urval av senare års studier sammanfattas nedan.

Kaniner erhöll 12,5 - 50 mg/kg/d EGME via dricksvattnet under 12 veckor (5 d/v). Med tiden sågs en dosberoende nedgång i spermiekvalitet mätt med en rad olika mått. Effektmåtten var signifikanta vid 37,5 och 50 mg/kg och den mest

markanta effekten var minskat antal spermier per ejakulat. Histologiskt sågs vid 25 något nedsatt och vid 37,5 mg/kg kraftigt störd spermatogenes (antal runda spermatiser per Sertolicell). Vid 50 mg/kg slogs spermiebildningen ut nästan helt hos 5 av 7 kaniner. Ingen påverkan sågs på libido eller fertilitet hos de kaniner som fortfarande hade fungerande spermieproduktion. Inte heller sågs andra patologiska eller histopatologiska effekter. Författarna konkluderar att spermatogenesen hos kanin är omkring 10 gånger känsligare för EGME än hos råtta och mus (4, 16).

Daglig dosering av honråttor med 300 mg EGME per kg kroppsvikt gav totalt utslagen estruscykel i form av inhiberad ovulation, gulekroppshypertrofi, permanent förhöjda progesteronnivåer samt permanent låga nivåer av estradiol, FSH, gulekroppshormon (LH) och prolaktin. Tillsats av MAA till odlade gulekroppsceller (luteal cells) medförde ökade progesteron-nivåer i odlingsmediet redan vid den lägsta testade koncentrationen 1 mM (9). MAA testades även i ett system med odlade humana gulekroppsceller (luteinized granulosa cells) *in vitro*. Inkubering med 0-5 mM MAA under 6-48 tim gav tids- och koncentrationsberoende ökning av progesteron. Effekten var signifikant vid 1 mM men tendenser sågs även vid 0,1 och 0,5 mM MAA. De observerade effekterna motsvaras enligt författarna av påverkan på äggstockarnas funktion och menstruationscykeln hos människa (1).

Dräktiga apor (*Macaca fascicularis*) sondmatades under organogenesen (dag 20-45) med 12, 24 eller 36 mg/kg EGME per dag. Behandlingen gav maternell påverkan i alla dosgrupperna i form av måttligt till kraftigt nedsatt aptit, samt viktminskning. De flesta djuren i de två högsta dosgrupperna sondmatades därför med näringsvätska och/eller elektrolyter. Vid kejsarsnitt efter 100 dagar var samtliga 8 embryon döda eller resorberade i den högsta dosgruppen, 3 av 11 i mellangruppen och 4 av 14 i lågdosgruppen. Detta kan jämföras med den obehandlade kontrollgruppen (0 av 6) och en kontrollgrupp enbart behandlad med 0,47 mmol/kg/d etanol (0 av 3 döda eller resorberade). Författarna noterade att de döda embryonas utseende skiljde sig från vad som ses vid spontan, läkemedels- eller etanolinducerad embryonaldöd och drog därav slutsatsen att effekten inte var sekundär till maternell toxicitet utan en direkt effekt av EGME. Hos ett av de döda embryona i den högsta dosgruppen sågs missbildningar i form av avsaknad av tår på frambenen. Missbildning av denna typ hade inte tidigare setts hos apa, men var av samma typ som tidigare setts hos EGME-behandlade möss och kaniner. Även andra missbildningar observerades men det kunde inte uteslutas att dessa var sekundära till embryonas död. Inga missbildningar sågs hos levande foster (31).

Humandata

Vid undersökning av spermiekvalitet hos målare vid skeppsvarv fann man att dessa oftare hade nedsatt spermieantal (oligospermi, 10/79 jämfört med 0/40 i kontrollgruppen) och avsaknad av spermier (azoospermi, 4/79 jämfört med 0/40) samt en tendens till minskat antal spermier per ejakulat. Exponeringen hos målarna var i medeltal 0,8 ppm EGME och 2,6 ppm EGEE. Urinanalyser med avseende på etoxiättiksyra indikerade betydande exponering via huden (34).

En kvinna som arbetat med att skölja laboratorieglass i EGMEA under två graviditeter födde vid båda tillfällena pojkar med genitala missbildningar (hypospadi, micropenis, kluven pung). Författarna kunde inte finna några andra faktorer i arbetsmiljö, hemmiljö eller arv som kunde förklara missbildningarna (5).

Fyrtiofyra patienter i Matamoros, Mexico, uppvisade ett syndrom med karaktäristiska ansiktsmissbildningar och mental retardation. Samtliga fall var födda 1971-1977 och barn till mödrar som under graviditeten arbetat på en fabrik där man tillverkade kondensatorer. Det finns inga kvantitativa uppgifter om exponeringen, men kvinnorna hade under arbetet bland annat doppat händerna i en lösning som till största delen bestod av EGME och etylenglykol. Ventilation saknades och man använde inte skyddshandskar eller andningsskydd. Tecken på akut förgiftning med trötthet, yrsel, illamående och kräkningar förekom under arbetet. En närmare undersökning av 28 missbildningsfall visade att samtliga även hade muskuloskelettala defekter och att ungefär hälften uppvisade ögon- och öronmissbildningar. Ingen släktskap förelåg mellan fallen och inga tidigare missbildningar förekom i de drabbade familjerna (30).

En förhöjd frekvens av spontanaborter sågs hos kvinnor i halvledarindustrin, och var särskilt förknippade med arbetsmomenten diffusion/dopning och fotolitografi jämfört med oexponerade kontroller (för en kortfattad beskrivning av tillverkning av integrerade kretsar, se t.ex. Britannica Online (6)). Exponering angavs föreligga för glykoletrar, xylene, toluen och hexametyldisilazan vid arbete i det fotolitografiska momentet och arsin, fosfin, diboran i diffusionsmomentet. Inga exponeringsmätningar utfördes (27). Denna rapport medförde att flera epidemiologiska studier utfördes i halvledarindustrin.

I en studie av kvinnor i 14 halvledarföretag undersöktes 904 graviditeter och 113 kliniska missfall bland 6088 anställda. Efter kontroll för ålder, rökning, etnicitet, utbildning, inkomst, tidpunkt för graviditet och stressnivå sågs en tendens till högre andel missfall bland kvinnor i tillverkningen jämfört med andra anställda. Signifikant högre frekvens sågs bland kvinnor som arbetade med maskering (masking). Inom denna grupp sågs den högsta risken för missfall vid etsningsmomentet (etching) (3). I en andra delstudie undersöktes utfallet av 891 graviditeter uppdelade efter exponering under första trimestern. Kvinnor i det fotolitografiska momentet exponerade för bland annat etylenglykoletrar (EGME, EGEE och deras acetater) och fluorider hade en signifikant högre risk för missfall (32).

I en prospektiv studie vid samma företag följdes totalt 403 kvinnor under sex månader genom analys av koriongonadotropin i urin. Efter kontroll för möjlighet till befruktning, p-pillerbruk och ålder sågs en signifikant sänkt fruktbarhet hos kvinnor i dopningsmomentet och samma tendens hos glykoleterexponerade (14). Dessutom sågs en signifikant riskökning för spontanaborter hos kvinnor inom, jämfört med utanför produktionen. Bland de kvinnor som var exponerade för etylenglykoletrar slutade samtliga 3 graviditeter med spontanabort (14). Samma grupp av kvinnor fick även föra dagbok om sin menstruation. Förlängd menscykel sågs hos kvinnor som arbetade med dopning, medan förkortad cykel och ökad förekomst av oregelbunden menstruation sågs i fotolitografi-gruppen (17).

I parallellt utförda yrkeshygieniska mätningar angavs att 15-20% av anläggningarna använde fotokemialier (negative photoresist) med ett innehåll av vanligen 3% EGME. Samtliga personburna mätningar gav nivåer under 10 ppb EGME, medan medexponeringen för etylenglykoleteracetat (EGEEA) var 22 ppb och för 1-metoxipropylacetat 8 ppb (18). Exponering för glykoletrar korrelerar starkt med exponering för xylen och n-butylacetat (19).

I en studie av 454 graviditeter bland 1368 kvinnor anställda i halvledarindustrin sågs en tendens till ökad risk för spontanaborter vid chipstillverkning och vid kemisk exponering utanför chipstillverkningen, jämfört med icke exponerade. Även andelen dödfödslar visade en ökad tendens i de två exponerade grupperna. Chipsarbetet innebär enligt författarna exponering för glykoletrar och rad andra namngivna lösningsmedel men inga exponeringsmätningar utfördes (29).

I en annan studie i halvledarindustrin undersöktes dels anställda kvinnor (561 graviditeter), dels fruar till anställda män (589 graviditeter). Bland de anställda kvinnorna sågs en signifikant ökad risk för spontanaborter och subfertilitet bland dem med högst potential för exponering för etylenglykoletrar. Bland fruarna till anställda män sågs ingen ökad frekvens spontanaborter men en tendens till ökad andel subfertila. Inga personburna exponeringsmätningar utfördes och detaljerade uppgifter om exponeringsnivåer saknas. Enstaka mätningar gav glykoleternivåer under 0,2 ppm i den högst exponerade gruppen. De glykoletrar som särskilt nämns i studien är dietylenglykoldimetyleter (DEGDME) och etylenglykoleteracetat (EGEEA), medan EGME inte omnämns. Samtidig exponering för glykoletrar och hexametyldisilazan förelåg. Ingen överfrekvens av de studerade effekterna sågs vid exponering för n-butylacetat, N-metyl-2-pyrrolidon och xylen utan samtidig exponering för glykoleter (8).

Gemensamt för de epidemiologiska undersökningarna i halvledarindustrin är att det föreligger knapphändiga uppgifter om exponeringsnivåer. I en separat studie med analys av omkring 400 luftprover har genomsnittliga nivåer på 0,1 ppm EGME och 0,01 ppm EGMEA uppmäts (28). Gemensamt är också att det enligt författarna inte förelåg någon känd exponering för andra reproduktionstoxiska faktorer än glykoletrar.

Immunotoxicitet

Djurdata

Hos hanrättor som fått subkutana injektioner av humana leukemiceller försvann alla kliniska, morfologiska och histologiska tecken på leukemi vid daglig tillsats av 2,5 mg/ml EGME i dricksvattnet. Tillsats av 0,25 mg/ml, motsvarande en daglig dos av 15 mg/kg, halverade leukemiresponsen. Även EGEE bromsade leukemiresponsen men var 10 gånger mindre potent än EGME. Sju andra testade glykoler och glykoletrar var verkningslösa. Försök *in vitro* med samma cellinje visade koncentrationsberoende minskning i antal celler i dosintervallet 1-100 µM EGME. Metaboliten MAA var ungefär hälften så effektiv, vilket enligt författarna tyder på att

den celldelningshämmande effekten av EGME inte enbart sker via en cytotoxisk mekanism (11).

Hos möss som sondmatats med 500 eller 100 mg/kg/d EGME under 5 till 10 dagar sågs atrofi och nedgång i mogna tymocyter i tymusbarken, medan medulla var intakt (23).

Honrättor exponerade för 2000 eller 6000 mg/L EGME i dricksvattnet (motsvarande 161 respektive 486 mg/kg/d) under 21 dagar uppvisade dosberoende minskad tymusvikt, ökad aktivitet av mördarceller, minskad antikroppsproduktion och minskat antal celler i mjälten. Vidare sågs minskad produktion av gamma-interferon vid 6000 mg/L. Hanrättor exponerade för 1600 eller 4800 ppm (200 respektive 531 mg/kg/d) uppvisade samtliga dessa effekter och dessutom minskad testikelvikt vid båda dosnivåerna. Vid den högre dosen sågs därutöver tymusatrofi och minskad interleukin-2-produktion (15).

Orala engångsdoser på 125 och 500 mg/kg medförde 3 respektive 8 gånger högre apoptosindex (programmerad celledöd) i tymus, jämfört med oexponerade rättor. Parallellt sågs en ökad kapacitet hos levern att metabolisera MALD till MAA. Förbehandling med fenobarbital gjorde att effekten försvann nästan helt (2).

Immunsvaret studerades hos råttor och mus efter administrering av EGME, EGMEA, MALD och MAA. Dagliga doser på 50 - 400 mg/kg gavs oralt under 10 dagar. De fyra ämnena gav likartad immunosuppression i form av nedsatt tymus- och mjältvikt samt minskat PFC-svar (antibody plaque-forming cell response) på råttor. Signifikanta effekter sågs redan vid lägsta dosnivån och ekvimolära doser av ämnena gav ekvivalent immunosuppression. Vid förbehandling med 4-metylpirazol uteblev effekterna vilket tyder på att immunpåverkan förutsätter metabolisk aktivering. I en artjämförande studie sågs immunosuppression i alla studerade rättstammar men inte i någon av musstammarna. Inte heller MAA i subkutana doser upp till 1920 mg/kg/d gav immunosuppression hos mus, vilket tyder på att artskillnaderna inte kan förklaras av skillnader i biotillgänglighet eller metabolismhastighet (22).

Atrofi, dosberoende minskad cellularitet samt ändrat tymocytmonster, tydande på störd mognad av tymocyterna sågs i tymus från avkomman till möss behandlade med 100 - 200 mg/kg/d EGME under dag 10-17 av dräktigheten (20).

Ett antal ytterligare djurstudier stödjer fynden kring immunotoxiska effekter av EGME (22).

Humandata

Påverkan på olika vita blodkroppar sågs hos nio parketläggare jämfört med en oexponerad, matchad kontrollgrupp. Ändringarna bestod i minskat antal eosinofiler, segmentkärniga neutrofiler men ökat antal stavkärniga neutrofiler och lymfocyter. Bland lymfocyterna sågs minskat antal T-celler och hjälparceller men ökat antal NK- och B-celler. Lymfocytmonstret liknade enligt författarna det man ser vid immunbristsjukdom. Dessutom sågs tendenser till sänkt hemoglobinvärde och minskat antal erythrocyter. Exponering för ett antal lösningsmedel förelåg, däribland EGME (medel 6,1, max 150 mg/m³), EGEE, EGBE, butanol, isobutanol, toluen, xylene,

metyletylketon och metylisobutylketon. Baserat på lösningsmedelsnivåer i blod utgjorde EGME den dominerande exponeringen (10).

Dos-effekt och dos-responssamband

Nedsatt celledelningsförmåga har visats för fetala leverceller *in vitro* vid tillsats av 10 μM MAA (20), vilket enligt en toxikokinetisk modell motsvarar 8 timmars inhalationsexponering för 1 ppm EGME (35).

Ökad fosterdöd sågs hos apa efter oral exponering under dräktigheten för 12 mg per kg och dag (31). Vid 25 mg/kg/d sågs testikel- och spermiepåverkan hos kanin (4, 16) samt hos råttor förlängd dräktighet, minskad kullstorlek och missbildningar. Doser på 50 mg/kg/d ger tymuspåverkan, immunosuppression, fostertoxicitet och missbildningar hos gngare och helt utslagen spermieproduktion hos kanin. Doser omkring 100 mg/kg/d ger betydligt kraftigare effekter i dessa avseenden, och dessutom benmärgsdepression, störd blodbildning och nedsatt fertilitet. Inhalationsexponering av gngare för 50 ppm ger fostertoxicitet, skelettala variationer och missbildningar. Notabelt är att flertalet effekter ses i samtliga arter och vid alla exponeringsvägar, även om erforderlig exponeringsnivå varierar. Dessa variationer kan troligen delvis förklaras av olikheter i studiedesign. Det är därför svårt att ange en enskild kritisk effekt. Immunologiska effekter har inte studerats efter inhalationsexponering med moderna metoder.

Samband mellan yrkesmässig exponering och hälsoeffekter hos människa anges i tabell 1. På grund av osäkerheter i exponeringssituationen, särskilt avseende hudexponering, är det svårt att dra kvantitativa slutsatser om dos-effekt eller dos-responssamband från humandata.

Påverkan på blodbild, immunsystem, testiklar och spermiebildning har setts vid yrkesmässig exponering vid luftnivåer av EGME på mellan 0,4 och 10 ppm och med okänt, troligen betydande, inslag av hudexponering. Dessa observationer överensstämmer väl med fynden i djurförsök och bör tillskrivas EGME, även om andra agens inte helt kan uteslutas.

I två fallrapporter (5, 30) beskrivs 44 respektive 2 missbildade barn, där mödrarna under graviditeten varit massivt exponerade för EGME och där det inte förefaller finnas andra förklaringar till missbildningarna.

Påverkan på menstruationscykeln, nedsatt fertilitet och ökad missfallsfrekvens har påvisats för kvinnor inom halvledartillverkning. Även dessa fynd överensstämmer med EGMEs effekter i djurförsök och etylenglykoletrar anges av författarna som enda identifierade troliga agens. Betydelsen av EGME i förhållande till andra glykoletrar är oklar. I den mån exponering för EGME förekommer torde luftnivåerna i detta sammanhang ligga under 1 ppm.

Tabell 1. Rapporter om hälsoeffekter kopplade till yrkesmässig exponering för EGME.

Nivå, ppm	Exponeringssituation	Antal personer	Observerade effekter	Ref
medel 0,8 median 0,4	Fartygsmålare, betydande hudexponering, även EGEE (medel 2,6 ppm)	73 män	10% anemi, 5% granulocytopeni (0% i kontrollgruppen), nedsatt spermieantal	33, 34
medel 2 max 48	Parkettläggare, även exponering för EGEE och andra lösningsmedel	9 män	Ökat antal stavkärniga neutrofiler, lymfocyter, NK- och B-celler. Minskat antal eosinofiler, segmentkärniga neutrofiler, T- och hjälparceller. Tendenser till sänkt hemoglobinvärde och minskat antal erythrocyter.	10
5-9	Tillverkning och förpackning av EGME	65 män	Tendenser till nedsatt antal vita blodkroppar, Hb-värde, testikelstorlek, spermieantal, samt testosteron- och FSH-nivåer i serum. Tendens till ökad serumnivå av gulekroppshormon (studerat i olika undergrupper).	7
cirka 8	Manuell rengöring, hudexponering	2 män	Benmärgsdepression, pancytopeni	22
18-58	Tillverkning och rengöring av mikrofilm	1 man	Apati, trötthet, ökat sömnbehov. Låga värden på antal röda och vita blodkroppar, blodplättar, Hb-värde, hematokrit.	22
60-4000 (rekonstruktion)	Rengöring av tryckeri, stora ytor, hudexponering	6 män	Förgiftningssymtom, centralnervösa effekter. Hypocellulär benmärg (endast undersökt på en av männen).	22

Slutsatser

Baserat på erfarenheter från såväl yrkesmässig exponering som djurdata är kritisk effekt av etylenglykolmetyleter (EGME) skador på reproduktion eller blodbildning.

EGME och dess acetatester (EGMEA) absorberas effektivt både via inandning och hud. Hudpenetration kan svara för en betydande del av det totala upptaget om huden exponeras för vätskor eller ångor med innehåll av EGME eller EGMEA. EGMEA ombildas snabbt till EGME i kroppen och i djurförsök är ämnena lika toxiska. Därför bör EGMEA betraktas som likvärdig med EGME avseende hälsorisker.

Påverkan på blodbild, testiklar och spermiebildning har setts hos yrkesmässigt exponerade män vid luftnivåer av EGME på mellan 0,4 och 10 ppm, och med sannolikt betydande hudexponering. Kraftiga missbildningar och störd blodbildning har kopplats till yrkesmässig exponering för EGME och EGMEA i okända, troligen höga nivåer. Fosterdöd hos apor och nedsatt spermiebildning hos kanin har setts efter dagliga orala doser på 12 respektive 25 mg per kg kroppsvikt.

I flera studier har ökad frekvens spontanaborter, störd menstruation och nedsatt fertilitet påvisats för kvinnor i halvledarindustrin. Betydelsen av EGME i förhållande till andra agens är oklar.

Referenser

1. Almekinder JL, Lennard DE, Walmer DK, Davis BJ. Toxicity of methoxyacetic acid in cultured human luteal cells. *Fundam Appl Toxicol* 1997;38:191-194.
2. Balasubramanian H, Kaphalia L, Campbell GA, Moslen MT. Induction of apoptosis in the rat thymus by 2-methoxyethanol is decreased by phenobarbital pretreatment. *Occup Hyg* 1995;2:275-281.
3. Beaumont JJ, Swan SH, Hammond SK, et al. Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the semiconductor health study: Epidemiologic methods and analyses of risk in fabrication overall and in fabrication work groups. *Am J Ind Med* 1995;28:735-750.
4. Berndtson WE, Foote RH. Disruption of spermatogenesis in rabbits consuming ethylene glycol monomethyl ether. *Reprod Toxicol* 1997;11:29-36.
5. Bolt HM, Golka K. Maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether acetate and hypospadias in offspring: a case report. *Br J Ind Med* 1990;47:352-353.
6. Britannica Online. Electronics: Principal devices and components: Integrated circuits: Manufacturing technology. 1999: <http://www.eb.com>
7. Cook RR, Bodner KM, Kolesar RC, et al. A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. *Arch Environ Health* 1982;37:346-351.
8. Correa A, Gray RH, Cohen R, et al. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol* 1996;143:707-717.
9. Davis BJ, Almekinder JL, Flagler N, Travlos G, Wilson R, Maronpot RR. Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxy acetic acid in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;142:328-337.
10. Denkhau W, Steldern D, Botzenhardt U, Konietzko H. Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1986;57:109-115.
11. 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.
12. 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.
13. Elias Z, Danière MC, Marande AM, Poirot O, Terzetti F, Schneider O. Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: Results of different short-term tests. *Occup Hyg* 1996;2:187-212.
14. Eskenazi B, Gold EB, Samuels SJ, et al. Prospective monitoring of early fetal loss and clinical spontaneous abortion among female semiconductor workers. *Am J Ind Med* 1995;28:833-846.
15. Exon JH, Mather GG, Bussiere JL, Olson DP, Talcott PA. Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol: thymic atrophy and immunotoxicity. *Fundam-Appl-Toxicol* 1991;16:830-840.
16. Foote RH, Farrell PB, Schlafer DH, et al. Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits. *Reprod Toxicol* 1995;9:527-539.
17. Gold EB, Eskenazi B, Hammond SK, et al. Prospectively assessed menstrual cycle characteristics in female water-fabrication and nonfabrication semiconductor employees. *Am J Ind Med* 1995;28:799-815.
18. Hammond SK, Hines CJ, Hallock MF, Woskie SR, Kenyon EM, Schenker MB. Exposures to glycol ethers in the semiconductor industry. *Occup Hyg* 1996;2:355-366.
19. Hines CJ, Selvin S, Samuels SJ, et al. Hierarchical cluster analysis for exposure assessment of workers in the semiconductor health study. *Am J Ind Med* 1996;28:713-722.
20. Holladay SD, Comment CE, Kwon J, Luster MI. Fetal hematopoietic alterations after maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether: Prolymphoid cell targeting. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;129:53-60.

21. Hours M, Dananche B, Caillat-Vallet E, et al. Glycol ethers and myeloid acute leukemia: A multicenter case control study. *Occup Hyg* 1996;2:405-410.
22. Johanson G. SCG basis for an occupational health standard - Ethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether acetate. *Arbete o Hälsa* 1999;13:1-43.
23. Kayama F, Yamashita U, Kawamoto T, Kodama Y. Selective depletion of immature thymocytes by oral administration of ethylene glycol monomethyl ether. *Int J Immunopharmacol* 1991;13:531-540.
24. Kezic S, Mahieu K, Monster AC, de Wolff FA. Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occup Environ Med* 1997;54:38-43.
25. McGregor D. A review of some properties of ethylene glycol ethers relevant to their carcinogenic evaluation. *Occup Hyg* 1996;2:213-235.
26. Mori K, Kaido M, Fujishiro K, Inoue N. Testicular toxicity and alterations of glutathione metabolism resulting from chronic inhalation of ethylene oxide in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;101:299-309.
27. Pastides H, Calabrese EJ, Hosmer DW, Harris DR. Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers. *J Occup Med* 1988;30:543-551.
28. Paustenbach DJ. Assessment of the developmental risks resulting from occupational exposure to select glycol ethers within the semiconductor industry. *J Toxicol Environ Health* 1988;23:29-75.
29. Pinney SM, Lemasters GK. Spontaneous abortions and stillbirths in semiconductor employees. *Occup Hyg* 1996;2:387-401.
30. Saavedra D, Arteaga M, Tena M. Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage. *Ann N Y Acad Sci* 1997;837:126-137.
31. Scott WJ, Fradkin R, Wittfoht W, Nau H. Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratology* 1989;39:363-373.
32. Swan SH, Beaumont JJ, Hammond SK, et al. Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the semiconductor health study: Agent-level study. *Am J Ind Med* 1995;28:751-769.
33. Welch LS, Cullen MR. Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects. *Am J Ind Med* 1988;14:527-536.
34. Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 1988;14:509-526.
35. Welsch F, Blumenthal GM, Conolly RB. Physiologically based pharmacokinetic models applicable to organogenesis: extrapolation between species and potential use in prenatal toxicity risk assessments. *Toxicol Lett* 1995;82-83:539-547.
36. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: V. Results from testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1992;19:2-141.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Tiourinämne

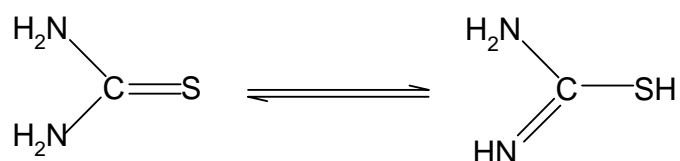
1999-06-02

Underlaget uppdaterar tidigare vetenskapligt underlag från 1987 (3).

Kemisk-fysikaliska data

CAS nr:	62-56-6
Namn:	Tiourinämne
Synonymer:	Tiokarbamid, tiourea
Kemisk formel:	$\text{NH}_2\text{-CS-NH}_2$
Molvikt:	76,12
Smältpunkt:	176-178 °C
Kokpunkt:	Sönderfaller innan kokpunkten uppnås
Densitet (g/cm ³):	1,405 (20 °C)
Löslighet:	136 g/l vatten (20 °C) 37 g/l etanol (20 °C)
Flyktighet:	Tiourinämne förflyktigas inte från en vattenlösning (10).

Tiourinämne är i rumstemperatur ett vitt, kristallint pulver. Föreningen förekommer i två tautomera former, vilket innebär att molekylen har tre olika reaktiva grupper; amino-, imino- och sulfhydrylgrupp.



Användning, förekomst

Tiourinämne har använts bl a som katalysator vid tillverkning av fumarsyra, som intermediär vid tillverkning av kemikalier såsom dioxiden av tiourinämne (formamidinsulfinsyra, FASA), tiouracil, tiobarbiturater och tiazolfärgämnen, vid metallraffinering och som antioxidant i fotokänsligt papper (diazopapper). Vissa

metallputsmedel innehåller tiourinämne. Tiourinämne har tidigare också använts terapeutiskt vid behandling av överfunktion av sköldkörteln (10).

Tiourinämne har påvisats som ett naturligt förekommande ämne i gullregn (14).

År 1994 uppgavs världsårsproduktionen till ca 10 000 ton, med Tyskland, Japan och Kina som stora producenter (10).

Luftmätningar under åren 1988-1991 på tyska arbetsplatser där tiourinämne användes visade på nivåer av tiourinämne från under detektionsnivån (ej specificerad) till 0,32 mg/m³, med ett medelvärde av 0,085 mg/m³ (10).

Upptag, distribution, utsöndring

Tiourinämne tas snabbt och fullständigt upp från mag-tarmkanalen, både i djur och människa (84). Efter oralt intag av 200 mg tiourinämne uppnåddes maximal koncentration i blod hos människa redan efter 30 min. Vid denna tidpunkt kunde tiourinämne också påvisas i urinen.

Studier av hudupptag på kanin visade att 4% togs upp om tiourinämne (2,0 g/kg) var löst i vatten, medan endast 0,1% togs upp när tiourinämne applicerades på huden som fast substans (10). I ett försök på människa där tiourinämne (4 µg/cm², löst i aceton) applicerades på underarmen (total exponerad yta = 13 cm²), som inte fick tvättas på 24 timmar, och upptaget mättes genom bestämning av urinutsöndringen inom 5 dygn togs mindre än 1% upp (20). I en *in vivo* studie på hårlösa råttor bestämdes flödet av tiourinämne genom stratum corneum till 3,5 nmol/cm²/h (66). En rysk studie på råttor visade systemiska effekter på sköldkörteln efter engångsexponering för 500 mg tiourinämne per kg kroppsvikt applicerat i form av en 3%-ig vattenlösning på ryggen. Hur stort upptaget var bestämdes inte (45).

Tiourinämne sprids snabbt till kroppens olika vävnader. En helkroppsaurodiografistudie på mus (¹⁴C-tiourinämne, i.v.-tillförsel) visade att radioaktiviteten anrikades i sköldkörteln redan efter 5 min och förblev högre i denna vävnad än i något annat organ under hela observationsperioden om 4 dagar. En förhöjd koncentration syntes också i de stora blodkärlens väggar, binjurebarken och bröstvävnad, liksom i lever, lunga och njure. Tiourinämne passerar placentan och anrikas i sköldkörteln även hos fostret (74). I röda blodkroppar (25) samt lunga (33, 34) finns proteiner som binder tiourinämne med hög affinitet. Tiourinämne tycks även anrikas i melanom hos mus, i samband med nysyntes av melanin (52). En äldre studie på råttor visade att ca 2% av den injicerade (i.p.) dosen av ³⁵S-märkt tiourinämne ansamlades i sköldkörteln i form av sulfat (56%) samt bundet till protein (13%) (36).

Halveringstiden i blodplasma bestämdes till 3,3 timmar i ett försök på råttor där tiourinämne (100 mg/kg) injicerats intraperitonealt (25).

Tiourinämne utsöndras huvudsakligen via njurarna. 98% av radioaktiviteten från ³⁵S-märkt tiourinämne (råttor, 1 mg i.p.) utsöndrades i urinen inom 2 dygn, huvudsakligen som oomvandlad substans, medan 6% återfanns som oorganiskt sulfat och ytterligare 6% i form av eter-sulfat (68). När ¹⁴C-märkt tiourinämne (0,6 mg/kg) injicerades (i.p.) på råttor återfanns 80-90% av radioaktiviteten i urinen inom 24 tim-

mar (35). Hos 12 friska försökspersoner som givits 500 mg tiourinämne intravenöst återfanns ca 1/3 av dosen i urinen inom 24 timmar. Endast några få procent utsöndrades det följande dygnet och inget därefter (84).

Tiourinämne har påvisats i urinen från koldisulfid-exponerade arbetare (58).

Biotransformation

Som tidigare nämnts utsöndras tiourinämne i huvudsak oförändrat, men en viss metabolisk omvandling kan dock äga rum (se Fig 1). Det mikrosomala flavin-innehållande monooxygenaset (FMO) katalyserar NADPH- och O₂-beroende S-oxidation av tiourinämne till formamidinsulfinsyra (FASA), med motsvarande sulfensyra som mellanprodukt (60). Detta innebär bildning av en mer toxisk produkt (86, 88). Tiourinämne kan också autooxideras till FASA (88). Oxidationen av tiourinämne kan också innebära en ökad bildning av oxiderat glutation (GSSG) i cellen eftersom reducerat glutation (GSH) kan återreducera sulfensyran till tiourinämne (46). Cyanamid och urea är andra möjliga metaboliter av tiourinämne (86). FMO förekommer som multipla isoenzymer hos däggdjur. Hos människa har 5 olika isoenzymer av FMO identifierats. I lever uttrycks FMO3 samt FMO5, medan FMO1 förekommer i njure. Det är oklart vilka isoenzymer som oxiderar tiourinämne. FMO1 från råttan (37) och mus (38) har *in vitro* visats använda tiourinämne som substrat. Hämningsförsök har visat att tiourinämne sannolikt är substrat för FMO3 från mus och människa (18).

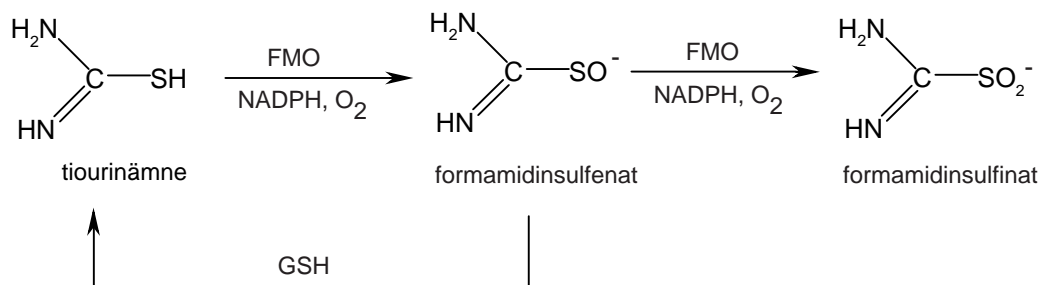


Fig 1. Metabolism av tiourinämne.

Tiourinämne fungerar som en antioxidant och har förmåga att fånga hydroxyl- och superoxid-radikaler samt väteperoxid (42) liksom peroxyinitrit (83). Försök på jäst antyder att tiourinämne också kan generera syreradikaler (9).

Toxiska effekter

Humandata

Bland 525 patienter som använt tiourinämne terapeutiskt (som tyreostatikum), i doser upp till 2-3 g/dag initialt, fick 9% biverkningar i form av bl. a. feber och mag/tarmstörningar (78). Som underhållsdos vid behandling av sköldkörtelöverfunktion gavs 25-70 mg dagligen, medan 10-15 mg tiourinämne saknade effekt (refererad i (15)).

En kvinna som behandlades med totalt 83 g tiourinämne under 5 veckor fick kraftigt sänkta nivåer av trombocyter och granulocyter. Den toxiska effekten på benmärgen var reversibel (54).

I en rysk studie på arbetare sysselsatta med produktion av tiourinämne observerades tecken på nedsatt sköldkörtelfunktion. Studien omfattade 45 exponerade och 20 oexponerade kontroller. Lufthalten av tiourinämne rapporterades vara mellan 0,6 och 12 mg/m³. Mitt i lokalen var lufthalten 3,9±1,0 mg/m³, medan halterna vid lastning och städning var högre (9,0±0,9 mg/m³). Exponeringstiden bland arbetarna var 9,5±1,1 år; 73% hade exponerats under minst 5 år. 54,5% av arbetarna var äldre än 40 år. Halterna av tyreoideahormonen T₄ och T₃ var signifikant lägre bland arbetarna jämfört med kontrollerna (T₄: 78,0±5,2 vs 109,4±2,0 nmol/l, p<0,05; T₃: 1,2±0,1 vs 3,8±0,1 nmol/l, p<0,001). Hos 17 av de 45 exponerade arbetarna observerades sköldkörtelhyperplasi. Halterna av T₄ och T₃ i denna undergrupp var 80,6±1,8 respektive 0,9±0,1 nmol/l (76).

I en studie på arbetare i en engelsk textilfabrik, där tiourinämne, men även resorcinol (som också kan hämma sköldkörtelns funktion) användes, observerades en ökad prevalens av hypotyreoidism, dvs nedsatt sköldkörtelfunktion, speciellt bland män. Studien påbörjades pga upptäckten av fyra fall av klinisk hypotyreoidism, varav tre var män i 40-årsåldern, som inträffat under en 6-årsperiod i fabriken. I en uppföljande kartläggning av 189 män och 48 kvinnor (44% av de anställda; 115 processarbetare och 122 från kontor, ledning och laboratorier) påvisades 12 nya fall av hypotyreoidism av varierande grad (klassificering enligt Evered). De flesta av fallen kom från gruppen som bedömts som oexponerade. Lufthalten av tiourinämne i processlokalen, uppmätt i närheten av ventilationsutsuget, uppgavs vara ca 5 µg/m³, dvs mycket lågt. Även halten av resorcinol var låg; 20 µg/m³. Författarna antyder möjligheten till exponering för kemikalier utanför processlokalerna (63). Deltagarfrekvensen var låg, exponeringssituationen var oklar och något dos-respons-samband observerades inte.

Ett antal fallrapporter visar att kontakt med fotokopieringspapper innehållande tiourinämne (diazopapper) kan ge upphov till kontaktallergi, ibland i kombination med ljus (fotokontaktallergi) (16, 24, 41, 55). Ett fall av kontakt- och fotokontaktallergi efter exponering för tiourinämne i silverputsmedel finns också beskrivet (17). I förhållande till användningen är antalet rapporterade fall av kontaktallergi mot tiourinämne lågt (29, 39).

Exponering för tiourinämne i silverputsmedel som möjlig orsak till ett fall av hepatit har nyligen föreslagits (11).

Djurdata

LD₅₀ för tiourinämne bland olika försöksdjur (mus, råtta, kanin) har varierat mellan 125 och 10 000 mg/kg vid oral exponering och mellan 4 och 1340 mg/kg vid intraperitoneal administrering på råttor av olika stammar (15). Det föreligger alltså stora skillnader i känslighet för tiourinämne mellan olika arter och stammar. LC₅₀ (råtta, inhalation 4 h) är högre än 170 mg/m³ (10, 14).

Tiourinämne tycks inte irritera hud eller ögon nämnvärt (14).

För studier av lungskada har bl a kemiska substanser som innehåller en tiourea-grupp kommit till användning. Intraperitoneal injektion av tiourinämne, 1,25 mg/kg, (LD₅₀ för tiourinämne i detta försök var 3,55 mg/kg) på råtta gav upphov till lungödem, sannolikt på grund av effekter på endotelet med ökad permeabilitet som följd (26). Ett flertal arbeten som studerat mekanismerna bakom denna effekt har bl. a. visat att unga råttor är mindre känsliga liksom att tolerans uppstår om djuren först behandlas med en lägre dos tiourinämne (35). Lungtoxiciteten är korrelerad till mängden tiourinämne som binds kovalent till proteiner i alveolväggarna (35, 69), liksom till histaminhalten i plasma (27, 28).

Upprepad exponering för tiourinämne hämmar sköldkörtelns funktion hos försöksdjur. Sekundärt till underfunktion av sköldkörteln har förstoring av hypofysen liksom förminskning av ovarier, livmoder och prostata observerats. Toxiska effekter på blodbildande organ har också rapporterats. Möss tycks vara mindre känsliga än råttor (15).

Unga honråttor (21-30 dagar gamla) exponerades under 10 dagar för olika mängder tiourinämne blandat i dricksvattnet (2-4 djur per dos). Hämning av sköldkörtelns funktion registrerades i form av inducerad kompensatorisk tyreoida-hyperplasi. Djur som exponerades för 131 mg tiourinämne per kg kroppsvikt och dag (0,1% i dricksvattnet) fick maximalt förstörd sköldkörtel (hyperplasi). Exponering för 1% i dricksvattnet (1,17 g/kg) gav samma effekt på sköldkörteln. En svag effekt observerades av 21 mg/kg, medan 12 mg/kg saknade effekt (5).

En studie på råtta (Sprague-Dawley), där tiourinämne gavs i dricksvattnet (0,02-2,5 ppm) under 13 veckor visade inga kliniska eller histopatologiska effekter (refererad i (10)).

Långtidsexponering (3 till 63 veckor) av 11 månader gamla honmöss för tiourinämne (0,25-0,375% i födan) gav upphov till förändringar i binjure, hypofys, äggstockar, livmoder samt blodkärl, förutom effekterna på sköldkörteln (13).

Genotoxicitet, mutagenicitet

Resultat från ett stort antal försök där tiourinämne testats för genotoxisk/mutagen aktivitet har nyligen sammanfattats i en tysk rapport (4). Sammanfattningsvis konstateras att tiourinämne antingen inte är genotoxiskt eller är endast svagt genotoxiskt.

Det finns inga tydliga data från bakteriella system som tyder på genotoxicitet (53, 85). Tiourinämne var heller inte genotoxiskt i *Aspergillus nidulans* (12). En svag mutagen effekt observerades i V79-celler (87) liksom i ett "host-mediated" test-

system (72). Tiourinämne var positivt i ett DNA-reparationstest i *E.coli*, utan metabolisk aktivering (31), liksom i ett *in vitro* mikrokärntest (22). Ett celltransformationstest på embryonala hamsterceller bedömdes som negativt eftersom en positiv effekt endast syntes vid den lägsta dosen (59). Resultat av olika test för DNA-skada och reparation i råttleverceller har varit motsägande (1, 19, 47, 73, 87).

Svagt positiva eller positiva effekter (inter- och intrakromosomal rekombination), ibland vid toxiska koncentrationer, har observerats på jäst (23, 67). Bildning av fria radikaler tycks ha betydelse för rekombinationseffekten i jäst (9). Vissa *in vivo* studier över genotoxicitet på *Drosophila* har givit positiva resultat (8, 81), medan andra tester på *Drosophila* har varit negativa (6, 7, 64). Tiourinämne var inte klastogent i *in vivo* mikrokärntest på råttor (studie refererad i (4)). Resultat från muslymfom-test (*in vivo*) är motsägande (48, 51, 82).

Det är inte klarlagt på vilket sätt tiourinämne kan vara genotoxiskt, men troligen krävs metabolism till ett mer reaktivt ämne. Formamidinsulfinat, FASA (se avsnittet om biotransformation), är en tänkbar kandidat. FASA har visats vara genotoxiskt i olika *in vitro*-försök (88). Kemisk oxidation av ¹⁴C-märkt tiourinämne med H₂O₂ i närvaro av kalvtymus-DNA gav upphov till bildning av FASA, cyanamid och urea, liksom till kovalent bindning av radioaktivitet till DNA (88).

Carcinogenicitet

Tiourinämne har testats för carcinogen aktivitet i ett flertal äldre studier. Resultaten från dessa studier är väl sammanfattade av IARC (36) samt den tyska arbetsgruppen för MAK-värden (15). IARC har placerat tiourinämne i grupp 2B, dvs möjligen cancerframkallande för människa. EU har gjort en liknande bedömning och placerat tiourinämne i kategori 3 ("Ämnen som möjligen är cancerframkallande hos människor") enligt direktiv 67/548/EEC. Det finns ingen studie beskriven där tiourinämne har testats på försöksdjur enligt protokoll som idag är praxis för cancertester på djur (se Tabell 1).

Peroral administration av tiourinämne till råttor har givit upphov till tumörer i sköldkörtel (61), lever (21), örongång (Zymbalkörteln) och Meiboms körtel i ögonlocket (65). De olika tumörlokaliseringarna har i huvudsak observerats i skilda studier. I en 2-årsstudie på råttor där tiourinämne (80 ppm) blandats i fodret sågs ingen ökning av tumörfrekvensen (62).

Tiourinämnes förmåga att orsaka tumörer i sköldkörteln anses bero på hormonella störningar. Råttor betraktas som en känslig art i detta avseende. Tiourinämne hämmar enzymet tyreoida-peroxidase, vilket får till följd att halterna av sköldkörtelhormon (T₃ och T₄) i serum sjunker. Detta leder i sin tur till en stimulering av hypotalamus och hypofysen, varvid mer tyreoida-stimulerande hormon (TSH) bildas. TSH har en tillväxtstimulerande effekt på sköldkörteln och kroniskt förhöjda nivåer av TSH i serum kan ge upphov till sköldkörtelhyperplasi, som så småningom kan utvecklas till tumörer (2, 30, 32).

Tabell 1. Cancerstudier på råtta

Stam	Antal	Dos, adm.väg	Tid	Lokalisation	Respons (djur med tumör)	Ref
Lokal albino (R. norw), hannar, honor Wistar, hannar	3 x 10	0,25% i dricksvatten Inga kontroller	5-24 mån	Sköldkörtel	<12 mån: 0/5 >12 mån: 22/25	61
Albino	8 x 18	0 0,01% i diet 0,025 0,05 0,1 0,25 0,5 1%	Upp till 2 år	Lever	Kontroller: 0/18 Överlevande 2 år: 14/29 (ej dosberoende) 3/5 4/8 2/8 5/8 ≥0,25%: alla djur dog inom 17 mån (1 levertumör)	21, 36
Albino (Hebrew univ), hannar	12 kontr 16 (a) 19 (b)	(a) 4 ml 10% lösn. ip, 3ggr/v, 6 mån + därefter 0,2% i dricksvatten (b) 0,2% i dricksvatten	Upp till 26 mån	Nässlemhinna Ögonlock (Meiboms körtel) Öra	Kontroll: 0/12 (a): 2-11mån: 0/4 som dog >12 mån: 10/12 (b): 18/19	65
Osborne-Mendel, hannar + honor	4 x 30	0 ppm 80 ppm i födan	24 mån	Många olika	Hannar: 3 malign/30 (1 lunga, 2 subkutan) Honor: 6 malign (lever, lunga, tarm, bröst, binjura, lymfnod-metastas) + 6 benign (bröst)/30 Hannar: 1 benign (testis+subkutan)/30 Honor: 1 malign (lunga + bröst) + 10 benign (9 bröst + 1 binjura)/30	62

En medellång studie på råtta (upp till 26 veckors exponering för tiourinämne, 0,25% i dricksvattnet; bör ha motsvarat ca 200 mg/kg/dag) visade att tiourinämne hade en promotiv effekt på bildningen av sköldkörteltumörer efter initiering med en nitrosamin. De hormonella förändringarna var större hos de initierade djuren jämfört med de som enbart fått tiourinämne (40). Förhöjda TSH nivåer tycks vara viktigast under de tidigaste stadierna av tumörutvecklingen (57, 71). I en liknande promotionsstudie (initiering med en nitrosamin, därefter 0,2% tiourinämne i dricksvattnet under 19 veckor) visades att samtidig exponering för stora mängder vitamin A förstärkte effekten av tiourinämne på nivåerna av T₃, T₄ och TSH i serum (49). En möjlig förklaring till detta kan vara induktionen av UDP-glukuronyltransferas,

ett enzym som medverkar i metabolismen av sköldkörtelhormon (32), som observerades i levern hos de djur som behandlats med både tiourinämne och vitamin A. Denna behandling (0,2% tiourinämne i dricksvattnet ± vitamin A) ökade också nivån av CYP2E1 i levern (75).

I ett leverfoci-test på råttor hade tiourinämne ingen initierande eller promoverande förmåga. Behandling med 0,05-0,2% tiourinämne i dricksvattnet under 51-70 dagar minskade i stället antalet och volymen av foci (som saknade ATPas) hos dietyl-nitrosamin-initierade han- och honråttor (Sprague-Dawley) (56). I en annan studie på råttor (F344, hannar, initiering med en annan nitrosamin) ökade tiourinämne (0,1% i dricksvattnet under 19 veckor) antalet GSTP-positiva foci. Denna behandling gav också noder och neoplasier i sköldkörteln. En viss synergistisk effekt av tiourinämne och fenobarbital när det gäller leverfoci noterades (70).

Tyreoidea-tumörer har inte observerats på mus efter exponering för tiourinämne. I en studie på mus, där tiourinämne gavs oralt (5g/kg i dieten), observerades benigna bentumörer i skallbenet. Enligt författarna uppstod bentumörerna troligen som en sekundär effekt av en direkt toxisk effekt på hypofysen (50). En äldre studie på C3H möss visade att höga doser tiourinämne hämmade uppkomsten av spontana brösttumörer hos de djur som överlevde, sannolikt pga tiourinämnes toxiska effekt på äggstockarna i denna musstam, med minskad östrogenproduktion som följd (79).

En epidemiologisk fall-kontroll-studie visade ingen signifikant förhöjd riskkvot (relativ risk 1,2; 95% konfidensintervall 0,4-3,3) för blåscancer vid exponering (uppskattad utifrån bransch eller yrke) för tiourinämne (80).

Teratogenicitet

Oral administration av tiourinämne i hög dos till gravida honor visade att tiourinämne var fetotoxiskt, mätt som ökat antal resorberade foster, både för råttor (1 resp 2 g/kg, dag 12) och mus (1 g/kg, dag 10). Ingen viktminskning och inga missbildningar observerades hos de foster som överlevde (77).

När gravida råttor exponerades för tiourinämne (0,2% i dricksvattnet) under den tredje eller den andra och tredje graviditetsveckan påverkades fostrens (dag 20) och de nyfödda rättornas, liksom mödrarnas, sköldkörtlar. Behandlingen påverkade inte moderns kroppsvikt. Exponering under hela dräktigheten var alltför toxiskt för fostren. Ökad sköldkörtelvikt och minskat jodinhåll observerades också hos avkomman då honorna exponerades för samma dos av tiourinämne under digivningsperioden. Effekterna på sköldkörteln var reversibla (44). I en annan studie från samma forskargrupp exponerades honorna (0,2% tiourinämne i dricksvattnet) under de första 14 dagarna av dräktigheten. Exponeringen gav upphov till missbildningar i skelett och nervsystem hos fostren. Allmänna blödningar observerades också (43).

Dos-effekt/dos-respons förhållanden

Yrkesmässig exponering för tiourinämne har i en studie visats ge upphov till nedsatt sköldkörtelfunktion, mätt som sänkta halter av sköldkörtelhormonen T_3 och T_4 . Uppmätta lufthalter i fabriken rapporterades vara mellan 0,6 och 12 mg/m³. Hos 17 av 45 arbetare observerades sköldkörtelhyperplasi (76). Om man antar att arbetarna vägde 70 kg, andades 1 m³ per timme, 8 timmar /dag och upptaget var fullständigt motsvarar denna yttre exponeringen doser mellan 0,07 och 1,4 mg tiourinämne per kg kroppsvikt och dag. Data från terapeutisk användning av tiourinämne har visat att en daglig oral dos på 10-15 mg (ca 0,1-0,2 mg/kg/dag) inte påverkar sköldkörteln, medan 25-70 mg/dag (ca 0,4-1,0 mg/kg/dag) hade effekt (15).

Den holländska expertgruppen har angivit ett NOEL på 4 mg/kg (80 ppm i dieten, Osborne-Mendel-råttor) för den tumörframkallande effekten på råttor efter oral exponering (14, 62). Ett LD₅₀-värde av samma storlek (3,55 mg/kg) har angivits för Sprague-Dawley-råttor efter intraperitoneal injektion av tiourinämne (26).

NOEL för tiourinämne i dricksvatten (13 veckors studie) har bestämts till >2,5 ppm för råttor (10), vilket bör ha motsvarat en dos i storleksordningen >0,25 mg/kg/dag.

Slutsatser

Den kritiska effekten för tiourinämne är hämningen av sköldkörtelns funktion vilket har rapporterats vid yrkesmässig exponering. Tiourinämne är tumörframkallande på försöksdjur. Förutom sköldkörteltumörer, som sannolikt orsakats av hormonella störningar för vilka de använda försöksdjuren är speciellt känsliga, har tumörer i bl. a. lever, örongång och ögonlock observerats. Dokumentationen av den cancerframkallande förmågan är dock svag. Resultaten från tester för genotoxicitet är motsägelsefulla. Hudkontakt med tiourinämne kan ge upphov till kontaktallergi och fotokontaktallergi. Tiourinämne har förmågan att passera placentan.

Referenser

1. Althaus FR, Lawrence SD, Sattler GL, Longfellow DG, Pitot HC. Chemical quantification of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes as an assay for the rapid screening of potential chemical carcinogens. *Cancer Research* 1982;42:3010-3015.
2. Andrae U, Greim H. Initiation and promotion in thyroid carcinogenesis. In: Dekant W, Neumann H, eds. *Tissue specific toxicity: Biochemical mechanisms*. London: Academic press, 1992:71-93.
3. Anonymous. Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. Lundberg p (ed). Tiourinämne. *Arbete och Hälsa* 1988;31:78-84.
4. Anonymous. Thioharnstoff. *Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie*, Heidelberg, Deutschland, 1995, Nr 251, Ausgabe 06/95.
5. Astwood E. The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. *J Pharmacol Exp Ther* 1943;78:79-89.

6. Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, Marcos R. Further studies with the somatic *white-ivory* system of *Drosophila melanogaster*: Genotoxicity testing of ten carcinogens. *Environ Mol Mutagen* 1994;24:143-147.
7. Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, Marcos R. Genotoxic evaluation of ten carcinogens in the *Drosophila melanogaster* wing spot test. *Experientia* 1995;51:73-76.
8. Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, Marcos R. Genotoxicity studies with the unstable *zeste-white (UZ)* system of *Drosophila melanogaster*: Results with ten carcinogenic compounds. *Environ Mol Mutagen* 1991;18:120-125.
9. Brennan RJ, Schiestl RH. Free radicals generated in yeast by the Salmonella test-negative carcinogens benzene, urethane, thiourea and auramine O. *Mutat Res* 1998;403:65-73.
10. BUA (Beratungsgremium für Umweltrelevante Altstoffe). *Thioharnstoff. BUA-Stoffbericht 179 (Oktober 1995)*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1996.
12. Crebelli R, Bellincampi D, Conti G, Conti L, Morpurgo G, Carere A. A comparative study on selected chemical carcinogens for chromosome malsegregation, mitotic crossing-over and forward mutation induction in *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res* 1986;172:139-149.
13. Dalton A, Morris H, Dubnik C. Morphologic changes in the organs of female C3H mice after long-term ingestion of thiourea and thiouracil. *J Natl Cancer Inst* 1948;9:201-223.
14. DECOS. *Health-based recommended occupational exposure limits for thiourea*. Dutch expert committee for occupational standards. Directorate general of labour, the Netherlands, 1990 (RA 11/90).
15. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. Thioharnstoff. Senatskommission der DFG zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Weinheim: VCH-Verlagsgesellschaft, 1988.
16. Dooms-Goossens A, Chrispeels M, De Veylder H, Roelandts R, Willems L, Degreef H. Contact and photocontact sensitivity problems associated with thiourea and its derivatives: a review of the literature and case reports. *Br J Dermatol* 1987;116:573-579.
17. Dooms-Goossens A, Debusschère K, Morren M, Roelandts R, Coopman S. Silver polish: another source of contact dermatitis reactions to thiourea. *Contact Dermatitis* 1988;19:133-135.
18. Falls J, Cherrington N, Clements KM, Philpot RM, Levi PE, Rose RL, Hodgson E. Molecular cloning, sequencing, and expression in *Escherichia coli* of mouse flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3): comparison with the human isoform. *Arch Biochem Biophys* 1997;347:9-18.
19. Fautz R, Forster R, Hechenberger CMA, Hertner T, von der Hude W, Kaufmann G, Madle H, Madle S, Miltenburger HG, Müller L, Pool-Zobel BL, Puri E, Schmezer P, Seeberg AH, Strobel R, Suter W, Baumeister M. Report of a comparative study of DNA damage and repair assays in primary rat hepatocytes with five coded chemicals. *Mutat Res* 1991;260:281-294.
20. Feldmann R, Maibach H. Absorption of some organic compounds through the skin in man. *J Invest Dermatol* 1970;54:399-404.
21. Fitzhugh O, Nelson A. Liver tumors in rats fed thiourea or thioacetamide. *Science* 1948;108:626-628.
22. Fritzenschaf H, Kohlpoth M, Rusche B, Schiffmann D. Testing of known carcinogens and noncarcinogens in the Syrian hamster embryo (SHE) micronucleus test in vitro; correlations with in vivo micronucleus formation and cell transformation. *Mutat Res* 1993;319:47-53.
23. Galli A, Schiestl R. *Salmonella* test positive and negative carcinogens show different effects on intrachromosomal recombination in G₂ cell cycle arrested cells. *Carcinogenesis* 1995;16:659-663.
24. Geier J, Fuchs T. Contact allergy due to 4-N,N-dimethylaminobenzene diazonium chloride and thiourea in diazo copy paper. *Contact Dermatitis* 1993;28:304-305.
25. Giri S, Combs A. Thiourea binding by rat erythrocyte, resistant to trichloroacetic acid denaturation of protein. *Chem Biol Interactions* 1972;5:97-105.

26. Giri S, Hollinger M, Cross C, Dungworth D. Effects of thiourea on pulmonary edema, pleural and peritoneal effusions and toxicity in rats pretreated with Actinomycin D. *Toxicology* 1974;2:211-222.
27. Giri S, Hollinger M, Rice S. Effects of thiourea on pulmonary vascular permeability and on lung and plasma histamine levels in rats. *Toxicol Lett* 1991;57:283-290.
28. Giri SN, Hollinger MA, Rice SA. Effects of thiourea tolerance on plasma histamine, and lung vascular permeability. *Arch Toxicol* 1991;65:603-605.
29. Greim H. Thioharnstoff. In Greim H, ed. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. Weinheim: VCH, 1997;24:1-5.
30. Hard GC. Recent Developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1998;106:427-436.
31. Hellmer L, Bolcsfoldi G. An evaluation of the E. coli K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. I. In vitro sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutat Res* 1992;272:145-160.
32. Hill R, Crisp T, Hurley P, Rosenthal S, Singh D. Risk assessment of thyroid follicular cell tumors. *Environ Health Perspect* 1998;106:447-457.
33. Hollinger M, Giri S. Interaction of thiourea with rat lung protein. *Toxicology* 1990;60:245-251.
34. Hollinger M, Giri S. Non-enzymatic covalent binding of radioactivity from [¹⁴C]thiourea to rat lung protein. *Toxicol Lett* 1990;52:1-5.
35. Hollinger M, Giri S, Budd E. A pharmacodynamic study of [¹⁴C]thiourea toxicity in mature, immature, tolerant and nontolerant rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976;37:545-556.
36. IARC. Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemicals. Thiourea. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* 1974;7:95-109.
37. Itoh K, Kimura T, Yokoi T, Itoh S, Kamataki T. Rat liver flavin-containing monooxygenase (FMO): cDNA cloning and expression in yeast. *Biochim Biophys Acta* 1993;1173:165-171.
38. Itoh K, Nakamura K, Kimura T, Itoh S, Kamataki T. Molecular cloning of mouse liver flavin containing monooxygenase (FMO1) cDNA and characterization of the expression product: metabolism of the neurotoxin, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (TIQ). *J Toxicol Sci* 1997;22:45-56.
39. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis caused by thiourea compounds. *Contact Dermatitis* 1994;31:242-248.
40. Kanno J, Matsuoka C, Furuta K, Onodera H, Miyajima H, Maekawa A, Hayashi Y. Tumor promoting effect of goitrogens on the rat thyroid. *Toxicol Pathol* 1990;18:239-246.
41. Kellett J, Beck M, Auckland G. Contact sensitivity to thiourea in photocopy paper. *Contact Dermatitis* 1984;11:124.
42. Kelner M, Bagnell R, Welch K. Thioureas react with superoxide radicals to yield a sulfhydryl compound. *J Biol Chem* 1990;265:1306-1311.
43. Kern M, Tatar-Kiss Z, Kertai P, Foldes I. Teratogenic effect of 2'-thiourea in the rat. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 1980;28:259-267.
44. Kertai P, Remenar I. Effect of 2-thiourea administered to pregnant rats on the thyroid and the protein bound iodine content of the offspring. *Acta Med Acad Sci Hung* 1975;32:271-277.
45. Kosova L. On the toxic effects of thiourea and its dioxide after absorption through the skin (översatt från ryska). *Hygiene and Sanitation*. Washington, D.C.: Environmental Protection Agency and National Science Foundation, 1971;38-42.
46. Krieter PA, Ziegler DM, Hill KE, Burk RF. Increased biliary GSSG efflux from rat livers perfused with thiocarbamide substrates for the flavin-containing monooxygenase. *Mol Pharmacol* 1984;26:122-127.

47. Lonati-Galligani M, Lohman PH, Berends F. The validity of the autoradiographic method for detecting DNA repair synthesis in rat hepatocytes in primary culture. *Mutat Res* 1983;113:145-160.
48. Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ. Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environ Mol Mutagen* 1988;12 Suppl 13:37-101.
49. Mitsumori K, Onodera H, Takahashi M, Shimo T, Yasuhara K, Takegawa K, Takahashi M, Hayashi Y. Promoting effect of large amounts of vitamin A on cell proliferation of thyroid proliferative lesions induced by simultaneous treatment with thiourea. *Cancer Lett* 1996;103:19-31.
50. Muranyi-Kovacs I, Rudali G, Arnaud D. Effect of thiourea on intracranial bone tumour formation in AkR mice. *Hormone Res* 1979;10:79-87.
51. Myhr BC, Caspary WJ. Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ Mol Mutagen* 1988;12 Suppl 13:103-194.
52. Mårs U, Larsson B. Thiourea as a melanoma targeting agent. *Melanoma Res* 1996;6:113-120.
53. Nakamura SI, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K. SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in Salmonella typhimurium TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals [erratum published in *Mutat Res* 1988;207:213]. *Mutat Res* 1987;192:239-246.
54. Newcombe P, Deane E. Thiourea causing granulopenia and thrombopenia. *Lancet* 1944;246:179.
55. Nurse D. Sensitivity to thiourea in plan printing paper. *Contact Dermatitis* 1980;6:153-154.
56. Oesterle D, Deml E. Lack of initiating and promoting activity of thiourea in rat liver foci bioassay. *Cancer Lett* 1988;41:245-249.
57. Onodera H, Mitsumori K, Takahashi M, Shimo T, Yasuhara K, Kituara K, Takahashi M, Hayashi Y. Thyroid proliferative lesions induced by anti-thyroid drugs in rats are not always accompanied by sustained increases in serum TSH. *J Toxicol Sci* 1994;19:227-234.
58. Pergal M, Vukojevic N, Djuric D. Carbon disulfide metabolites excreted in the urine of exposed workers. II. Isolation and identification of thiocarbamide. *Arch Environ Health* 1972;25:42-44.
59. Pienta RJ, Poiley JA, Lebherz WB, 3rd. Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable in vitro bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int J Cancer* 1977;19:642-655.
60. Poulsen LL, Hyslop RM, Ziegler DM. S-Oxygenation of N-substituted thioureas catalyzed by the pig liver microsomal FAD-containing monooxygenase. *Arch Biochem Biophys* 1979;198:78-88.
61. Purves H, Griesbach W. Studies on experimental goitre. VIII. Thyroid tumors in rats treated with thiourea. *Br J Exp Pathol* 1947;28:46-53.
62. Radomski J, Deichmann W, MacDonald W, Glass E. Synergism among oral carcinogens. I. Results of the simultaneous feeding of four tumorigens to rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1965;7:652-656.
63. Roberts F, Wright A, O'Hagan S. Hypothyroidism in textile workers. *J Soc Occup Med* 1990;40:153-156.
64. Rodriguez-Arnaiz R. Genotoxic activation of hydrazine, two dialkylhydrazines, thiourea and ethylene thiourea in the somatic w/w+ assay of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 1997;395:229-242.
65. Rosin A, Ungar H. Malignant tumors in the eyelids and the auricular region of thiourea-treated rats. *Cancer Res* 1957;17:302-305.

66. Rougier A, Rallis M, Krien P, Lotte C. In vivo percutaneous absorption: a key role for stratum corneum/vehicle partitioning. *Arch Dermatol Res* 1990;282:498-505.
67. Schiestl R, Gietz R, Mehta R, Hastings P. Carcinogens induce intrachromosomal recombination in yeast. *Carcinogenesis* 1989;10:1445-1455.
68. Schulman Jr J, Keating R. Studies on the metabolism of thiourea. I. Distribution and excretion in the rat of thiourea labeled with radioactive sulfur. *J Biol Chem* 1950;183:215-221.
69. Scott A, Powell G, Upshall D, Curtis C. Pulmonary toxicity of thioureas in the rat. *Environ Health Perspect* 1990;85:43-50.
70. Shimo T, Mitsumori K, Onodera H, Yasuhara K, Takahashi M, Takahashi M, Ueno Y, Hayashi Y. Synergistic effects of phenobarbital and thiourea on proliferative lesions in the rat liver. *Cancer Lett* 1994;81:45-52.
71. Shimo T, Mitsumori K, Onodera H, Yasuhara K, Kitaura K, Takahashi M, Kanno J, Hayashi Y. Time course observation of thyroid proliferative lesions and serum TSH levels in rats treated with thiourea after DHPN initiation. *Cancer Lett* 1994;85:141-149.
72. Simmon VF, Rosenkranz HS, Zeiger E, Poirier LA. Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *J Natl Cancer Inst* 1979;62:911-918.
73. Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO. Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res* 1983;113:357-391.
74. Slanina P, Ullberg S, Hammarstrom L. Distribution and placental transfer of ¹⁴C-thiourea and ¹⁴C-thiouracil in mice studied by whole-body autoradiography. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973;32:358-368.
75. Takegawa K, Mitsumori K, Onodera H, Mutai M, Kitaura K, Takahashi M, Uneyama C, Yasuhara K, Takahashi M, Yanai T, Masegi T, Hayashi Y. UDP-GT involvement in the enhancement of cell proliferation in thyroid follicular cell proliferative lesions in rats treated with thiourea and vitamin A. *Arch Toxicol* 1997;71:661-667.
76. Talakin Y, Kolomoiskaya M, Melekhin V, Grishina R, Chernykh L, Kondratenko L. Functional status of the thyroid gland of workers employed in thiourea manufacture (på ryska). *Gig Tr Prof Zabol* 1985;9:50-51.
77. Teramoto S, Kaneda M, Aoyama H, Shirasu Y. Correlation between the molecular structure of N-alkylureas and N-alkylthioureas and their teratogenic properties. *Teratology* 1981;23:335-342.
78. Vanderlaan W, Storrie V. A survey of the factors controlling thyroid function, with especial reference to newer views on antithyroid substances. *Pharmacol Rev* 1955;7:301-334.
79. Vazquez-Lopez E. The effects of thiourea on the development of spontaneous tumours on mice. *Br J Cancer* 1949;3:401-414.
80. Vineis P, Magnani C. Occupation and bladder cancer in males: a case-control study. *Int J Cancer* 1985;35:599-606.
81. Vogel EW, Nivard MJ. Performance of 181 chemicals in a Drosophila assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 1993;8:57-81.
82. Wangenheim J, Bolcsfoldi G. Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis* 1988;3:193-205.
83. Whiteman M, Halliwell B. Thiourea and dimethylthiourea inhibit peroxy-nitrite-dependent damage: nonspecificity as hydroxyl radical scavengers. *Free Radical Biol & Med* 1997;22:1309-1312.
84. Williams R, Kay G. Absorption, distribution and excretion of thiourea. *Am J Physiol* 1945;143:715-722.

85. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1988;11 Suppl 12:1-157.
86. Ziegler DM. Intermediate metabolites of thiocarbamides, thioureylenes and thioamides: mechanism of formation and reactivity. *Biochem Soc Transact* 1978;6:94-96.
87. Ziegler-Skylakakis K, Rossberger S, Andrae U. Thiourea induces DNA repair synthesis in primary rat hepatocyte cultures and gene mutations in V79 Chinese hamster cells. *Arch Toxicol* 1985;58:5-9.
88. Ziegler-Skylakakis K, Nill S, Pan JF, Andrae U. S-Oxygenation of thiourea results in the formation of genotoxic products. *Environ Mol Mutagen* 1998;31:362-373.

Sammanfattning

Montelius J (ed). Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 20. Arbete och Hälsa 1999;25:1-114.

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 1998 - juni 1999.

Nyckelord: Cyanamid, Cyklohexanon, Dimetyladipat, Dimetylglutarat, Dimetylsuccinat, Etylenglykolmetyleter, Etylenglykolmetyleteracetat, Fosfortriklorider, Fosforpentaklorid, Fosforylklorid, Glutaraldehyd, Hygieniskt gränsvärde, Kalciumoxid, Kalciumhydroxid, Laktatestrar, Metyl-tert-butyleter, Pentafluoretan, Tiourinämne, Trifluoretan, Vetenskapligt underlag.

Summary

Montelius J (ed). Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. 20. Arbete och Hälsa 1999;25:1-114.

Critical review and 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 from July, 1998 through June, 1999.

Key Words: Calcium oxide, Calcium hydroxide, Cyanamide, Cyclohexanone, Dimethyl adipate, Dimethyl glutarate, Dimethyl succinate, Ethylene glycol monomethyl ether, Ethylene glycol monomethyl ether acetate, Glutaraldehyde, Lactate esters, Methyl tertiary-butyl ether, Occupational Exposure Limit (OEL), Pentafluoroethane, Phosphorus trichloride, Phosphorus pentachloride, Phosphoryl chloride, Scientific Basis, Thiourea, Trifluoroethane.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XX" is published in Arbete och Hälsa 1999:26.

BILAGA

Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH	(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 ₁₀ -C ₁₅	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)
Antrakinson	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)
eviderat	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)
Butylacetater	1998-02-11	1998:24	(19)
Butylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Butylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Cyanamid	1998-09-30	1999:25	(20)
Cyanoakrylater	1997-03-05	1997:24	(18)
Cykloalkaner, C ₅ -C ₁₅	1984-04-25	1984:43	(5)
Cyklohexanon	1982-03-10	1982:23	(3)
reviderat	1999-02-24	1999:25	(20)

Cyklohexanonperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Cyklohexylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Desfluran	1998-05-27	1998:24	(19)
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-Dietylaminioetanol	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietylglykol	1992-09-16	1993:36	(14)
Dietylglykoleter + acetat	1996-12-11	1997:24	(18)
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24	(17)
Dietylglykolmonobutyleter	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietyltriemin	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)
Diklorbensener	1998-02-11	1998:24	(19)
Diklordifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
1,2-Diklorethan	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)
Dimetyladipat	1998-12-09	1999:25	(20)
Dimetylamin	1997-12-10	1998:24	(19)
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)
Dimetylglutarat	1998-12-09	1999:25	(20)
Dimetylhydrazin	1993-01-27	1993:36	(14)
Dimetylsuccinat	1998-12-09	1999:25	(20)
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)
Eten (Etylen)	1996-12-11	1997:24	(18)
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)

Etylenglykolmetyleter + acetat	1999-06-02	1999:25	(20)
Etylenglykolmonoisopropyleter	1994-11-16	1995:18	(16)
Etylenglykolmonopropyleter + 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)
Fosforklorider	1998-09-30	1999:25	(20)
Fosforoxider	1998-02-11	1998:24	(19)
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)
Glutaraldehyd	1998-09-25	1999:25	(20)
Glykoletrar	1982-10-06	1983:35	(4)
Glyoxal	1995-09-13	1996:24	(17)
Grafit	1997-12-10	1998:24	(19)
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)
Kalciumhydroxid	1999-02-24	1999:25	(20)
Kalciumnitrid	1993-01-27	1993:36	(14)

Kalciumoxid	1999-02-24	1999:25	(20)
Kaliumaluminiumfluorid	1997-06-04	1997:24	(18)
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)
Kresol	1998-02-11	1998:24	(19)
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)
Laktatestrar	1999:06-02	1999:25	(20)
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)
reviderat	1997-06-04	1997:24	(18)
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)
Metyloamylketon	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)
reviderat	1998-09-30	1999:25	(20)
Mjöldamm	1997-12-10	1998:24	(19)

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)
Naftalen	1998-05-27	1998:24	(19)
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)
1,1,1,2,2-Pentafluoretan	1999-02-24	1999:25	(20)
Peroxider, organiska	1985-02-13	1985:31	(6)
Piperazin	1984-09-12	1985:31	(6)
Plastdamm, vissa	1986-12-16	1987:38	(8)
Platina	1997-06-04	1997:24	(18)
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)
Sevofluran	1998-05-27	1998:24	(19)
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)
Tetrakloretan	1997-06-04	1997:24	(18)
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)
reviderat	1999-06-02	1999:25	(20)
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-Trifluoretan	1999-02-24	1999:25	(20)
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)
Vätebromid	1998-02-11	1998:24	(19)
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 december 1999