

NR 2001:19

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 22

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden
Ed. Johan Montelius

ARBETE OCH HÄLSA | VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 91-7045-623-2 ISSN 0346-7821 <http://www.niwl.se/>



Arbetslivsinstitutet

Arbete och Hälsa

Arbete och Hälsa är en av Arbetslivsinstitutets vetenskapliga skriftserier. Serien innehåller arbeten av såväl institutets egna medarbetare som andra forskare inom och utom landet. I Arbete och Hälsa publiceras vetenskapliga originalarbeten, doktorsavhandlingar, kriteriedokument och litteraturöversikter.

Arbete och Hälsa har en bred målgrupp och ser gärna artiklar inom skilda områden. Språket är i första hand engelska, men även svenska manus är välkomna.

Instruktioner och mall för utformning av manus finns att hämta på Arbetslivsinstitutets hemsida <http://www.niwl.se/>

Där finns också sammanfattningar på svenska och engelska samt rapporter i fulltext tillgängliga från och med 1997 års utgivning.

ARBETE OCH HÄLSA

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

© Arbetslivsinstitutet & författare 2001
Arbetslivsinstitutet,
112 79 Stockholm

ISBN 91-7045-623-2
ISSN 0346-7821
<http://www.niwl.se/>
Tryckt hos CM Gruppen, Bromma

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 Arbetsmiljöverkets förslag till hygieniska gränsvärden. I de flesta fall sker framtagandet av underlag på beställning av Arbetsmiljöverket. 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 Arbetsmiljöverket.

Detta är den 22:a omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden juli 2000 till och med juli 2001. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 91). Redigering för tryckning har gjorts av Karin Sundström.

Johan Högberg
Ordförande

Johan Montelius
Sekreterare

Kriteriegruppen har följande sammansättning (juni 2001)

Maria Albin		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund
Olav Axelson		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Linköping
Sture Bengtsson		Industrifacket
Sven Bergström		LO
Anders Boman		Yrkes- och Miljödermatologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm
Christer Edling		Arbets- och Miljömedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Sten Flodström		Kemikalieinspektionen
Lars Erik Folkesson		Metallindustriarbetareförbundet
Johan Högberg	Ordförande	Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet
Anders Iregren		Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet
Bengt Järvalho		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjkh, Umeå
Kjell Larsson		Lung och Klimatprogrammet, Arbetslivsinstitutet
Carola Lidén		Yrkes- och Miljödermatologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm
Johan Montelius	Sekreterare	Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet
Bengt Olof Persson	Observatör	Arbetsmiljöverket
Bengt Sjögren		Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet
Harri Vainio		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Kerstin Wahlberg	Observatör	Arbetsmiljöverket
Olof Vesterberg		Lung och Klimatprogrammet, Arbetslivsinstitutet

Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden	
Etylentiourinämne ¹	1
Toluen-2,4-diamin och Toluen-2,6-diamin ²	26
α -Metylstyren ³	38
Cyanväte, natriumcyanid, kaliumcyanid ⁴	44
Toluendiisocyanat (TDI), difenylmetandiisocyanat (MDI), hexametylendiisocyanat (HDI) ⁵	61
Sammanfattning	90
Summary	90
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	91

¹ Utkast av Agneta Rannug, Margareta Warholm, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet/Arbetslivsinstitutet.

² Utkast av Ulla Stenius, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet/Arbetslivsinstitutet.

³ Utkast av Niklas Finnberg, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet.

⁴ Utkast av Birgitta Lindell, Toxikologi och Riskbedömning, Arbetslivsinstitutet

⁵ Utkast av Kjell Larsson, Lung- och Klimatprogrammet, Arbetslivsinstitutet;
Jan-Olof Levin, Kemisk yrkeshygien, Arbetslivsinstitutet (avsnittet ”Mätning av TDI, MDI och HDI i luft”);
Margareta Littorin, Yrkes- och miljömedicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund, och Staffan Skerfving,
Avdelningen för Yrkes- och miljömedicin, Institutionen för Laboratoriemedicin, Lunds Universitet (avsnittet
”Biologisk exponeringsmätning”).

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Etylentiourinämne

2000-09-27

Underlaget baseras till en stor del på ett vetenskapligt underlag från den holländska kriteriegruppen (15). Originallitteratur publicerad t o m år 1999 har använts. Den sista litteratursökningen gjordes i maj 2000.

Kemisk-fysikaliska data

CAS nr:	96-45-7
Namn:	Etylentiourinämne
Synonymer:	Etylentiourea, ETU, imidazolin-2-tiol, 2-imidazolidintion, 2-merkptoimidazolin
Kemisk summaformel:	$C_3H_6N_2S$
Strukturformel:	



Molvikt:	102,15
Smältpunkt:	203-204 °C
Relativ densitet (vatten=1):	1,4
Ångtryck:	0,0027 hPa (100 °C) (3)
Löslighet:	i vatten: 20 g/l (30 °C) i etanol: måttlig i aceton, eter, kloroform: olöslig

Etylentiourinämne (ETU) är i rumstemperatur ett vitt till ljus grönt, kristallint pulver med en svag aminliknande lukt och besk smak. ETU är tämligen stabilt gentemot hydrolys, men oxideras lätt i biologiska system liksom i luft under inverkan av ljus.

Användning, förekomst

Exponering för ETU kan äga rum i gummiindustrin, där ämnet används för vulkanisering av polyakrylatgummi samt som accelerator vid tillverkning av neoprengummi. ETU har också använts för framställning av antioxidanter och syntetiska hartser. Vidare kan exponering förekomma i skogs- och jordbruk där metallsalter av etylenbisditiokarbamat, t ex maneb, mancozeb och zineb, används som fungicid. Dessa produkter innehåller oftast ETU som förorening. Dessutom bildas ETU vid nedbrytning av etylenbisditiokarbamat i biologiska system.

ETU kan syntetiseras genom reaktion mellan etylendiamin och koldisulfid, följt av tillsats av saltsyra för att få ringslutning.

ETU förekommer inte naturligt i den yttre miljön. Genom att mäta koncentrationen av ETU i olika födoämnen har exponeringen hos allmänheten (i Polen) uppskattats vara mellan 0,01 och 1 µg/kg kroppsvikt och dag (33). Utsöndringen av ETU i urin hos befolkningen i fyra italienska städer uppmättes till mellan <0,1 och 8,3 µg/g kreatinin. I ett vindistrikt, där etylenbisditiokarbamat användes som bekämpningsmedel, var urinutsöndringen av ETU högre; upp till 61,4 µg/g kreatinin. De högsta värdena observerades hos rökare och vindrickare (5). I en experimentell studie på fem försökspersoner, där dietens innehåll av ETU analyserades, konstaterades att ETU i urin i huvudsak härstammade från intag av vin (4). ETU har påvisats i tobaksrök (8-27 ng/cigarett i 4 av 12 undersökta märken) (7). FAO/WHO har föreslagit 4 µg per kg kroppsvikt som ett acceptabelt dagligt intag av ETU (19). EUs gränsvärde för ETU i födoämnen har satts till 50 µg/kg (refererat i (17)).

I en finsk studie på grupper av lant- och skogsarbetare som använde mancozeb eller maneb (innehållande etylenbisditiokarbamat) som bekämpningsmedel uppmättes lufthalten av ETU vid besprutning till mellan 0,14 och 0,6 µg/m³ (medelvärden i grupperna). Vid vägningsarbete var luftnivåerna högre (högsta medelvärde 1,81 µg/m³). Den högsta uppmätta urinhalten av ETU var 23 µg/l (49). En annan finsk studie på 29 potatisodlare (troligen åtminstone delvis samma personer som ingick i den tidigare refererade studien) visade lufthalter mellan 0,004 och 3,3 µg/m³ i andningszonen och mellan 0,006 och 0,8 µg/m³ i traktorhytten. Under det första dygnet efter exponeringen uppmättes urinutsöndringen av ETU till mellan 0,09 och 2,5 µg/mmol kreatinin (52). Lufthalter mellan 120 och 160 µg/m³ uppmättes 1980 i en engelsk gummifabrik, där ETU användes i en dammande process (84). I en fabrik i England för framställning av ETU var luftnivåerna mellan 10 och 240 µg/m³, med ett enstaka värde på 330 µg/m³ vid personburen mätning (84).

Upptag, distribution, utsöndring

Data från djurförsök visar att ETU snabbt absorberas från magtarmkanalen. Enligt IPCS/WHO påvisades ETU i blodet hos råttor redan 5 min efter oral tillförsel av 100 mg ¹⁴C-ETU per kg kroppsvikt (33). En studie på marsvin, som refereras i (3), visade att upptaget av ETU genom intakt hud var relativt långsamt. 14% av ²⁻¹⁴C-

ETU (1 ml, 15 mg/ml, hudyta: 4 x 4 cm) resorberades inom 24 timmar. Om huden var skadad var upptaget 42% inom 24 timmar. Det finns endast opublicerade experimentella data på råtta som visar att ETU tas upp via lungorna (3). Kvantitativa data om upptag av ETU hos människa saknas. ETU har emellertid påvisats i urinen hos yrkesmässigt exponerade personer (49, 52). Halten av ETU i urin har visats vara korrelerad till mängden mancozeb och ETU på händerna hos arbetare sysselsatta med framställning av bekämpningsmedel (6). I denna arbetsmiljö uppskattades att exponeringen för ETU i huvudsak skedde genom hudupptag (6).

Oavsett vilken väg ETU absorberats sker en ackumulation av ETU i sköldkörteln (15). När ETU (20 mg/kg kroppsvikt, sondmatning) gavs som en engångsdos till råtta och marsvin fann man efter 96 timmar en kraftig ackumulering av ETU i sköldkörteln jämfört med lever, njure, hjärta och muskler, där halterna av ETU var likvärdiga (64). Tillförsel av $2\text{-}^{14}\text{C}$ -ETU till gravida råttor visade att radioaktiviteten var jämnt spridd i alla undersökta vävnader med undantag för sköldkörteln, där anrikningen var särskilt markant efter 24 timmar (>30 ggr). Efter 2 och 6 timmar var koncentrationen i sköldkörteln 2-3 gånger högre än i andra vävnader. Koncentrationen av ETU i fostervävnad var något lägre än hos modern. Denna studie visar också att ETU kan passera placentan (38). Hos rhesusapa (2 honor) som exponerats oralt (40 mg/kg kroppsvikt) sågs ingen ackumulering i sköldkörteln 48 timmar efter engångsadministrationen av ETU (1).

Grupper om 6 råttor av vardera könet tillfördes 0, 2, 20, 200, 1000 och 2000 μg ^{14}C -ETU/dag under 7 dagar. Detta motsvarar 0, 0,1, 1, 10, 50 och 100 ppm i födan. Mängden ^{14}C i sköldkörteln ökade med ökande dos, men endast upp till 50 ppm. 100 ppm gav ingen ytterligare ökning. Sjutton dagar efter den sista tillförseln av ETU hade ^{14}C -nivån i sköldkörteln reducerats med 80-94%, vilket visar att ETU och/eller dess metaboliter inte permanent ackumuleras i sköldkörteln (57).

ETU elimineras huvudsakligen genom utsöndring i urinen. I ett försök på rhesusapa, där två honor exponerades för ^{14}C -ETU (40 mg/kg kroppsvikt, sondmatning), återfanns 47 respektive 64% av radioaktiviteten i urinen inom 2 dygn. Avföringen innehöll mindre än 1,5% (1). Ett liknande försök på råtta och marsvin (20 mg/kg kroppsvikt) visade att 65% (61%) respektive 47% (45%) av radioaktiviteten återfanns i urinen inom 48 (24) timmar (64). En 28 dagars studie på råtta visade att den relativa urinutsöndringen av ETU ökade med ökad dos, vilket kan tyda på att metabolismen av ETU mätts. I medeltal utsöndrades 25%, 36% och 49% av dosen i urinen vid en daglig dos av ETU på 10,6, 17,6 och 23,4 mg/kg kroppsvikt (50).

IPCS/WHO angav halveringstiden för ETU och dess metaboliter till 28 tim hos apa (oral tillförsel, 9,3 mg $2\text{-}^{14}\text{C}$ -ETU), 9-10 tim hos råtta (oral tillförsel, 240 mg/kg kroppsvikt) och 5 tim hos mus (oral tillförsel, 240 mg/kg kroppsvikt) (33, 71). Halveringstiden i blod hos katt (2 honor) var 3,5 timmar efter intravenös tillförsel av ^{14}C -ETU (4 mg/kg kroppsvikt) (34). Hos människa har halveringstiden för elimination av ETU via njurarna uppskattats till mellan 32 och 100

timmar (49, 52). Det kan inte uteslutas att den långa halveringstiden beror på långsamt upptag genom huden (52).

Biotransformation

Efter oral exponering av råtta och katt för ¹⁴C-ETU (4 mg/kg kroppsvikt) var huvudprodukterna i 24-timmarsurin oförändrad ETU, etylenurinämne, 4-imidazolin-2-on samt imidazolin hos råtta, och S-metyl-ETU, oförändrad ETU samt etylenurinämne hos katt (34). Biotransformationen var mer omfattande hos katt än hos råtta (34). Hos råtta har mycket små mängder av 1-methylthiourea påvisats i plasma efter oral tillförsel av ETU (48). En studie på mus har visat att biotransformationen av ETU innefattar oxidation av svavelatomen med 2-imidazolin-2-yl-sulfenat som huvudprodukt (78). Det finns inga data som visar hur ETU metaboliseras hos människa.

Hos mus metaboliseras ETU huvudsakligen av det mikrosomala flavinnehållande monooxygenas-systemet (FMO) (30). Den FMO-beroende bindningen av ETU-metaboliter till proteiner i levern kan bidra till den kroniska levertoxicitet som observerats hos mus (15, 30). Mus har en snabbare metabolism av ETU jämfört med råtta, vilket kan förklara varför ETU är akuttoxiskt, men inte teratogent hos mus (se vidare nedan). Oral tillförsel av ETU (50-1000 mg/kg kroppsvikt) inducerade cytokrom P450 (anilinhydroxylasaktivitet; CYP2E1) hos mus (61), men minskade aktiviteten hos råtta (54, 61).

Nitrosering

En svavelinnehållande nitrosamid, *N*-nitroso-etyleniourinämne, kan bildas från ETU i sur miljö i närvaro av nitrit. Nitrosamider bryts spontant ner till karboniumjoner vid fysiologiska pH-nivåer och är mutagena utan metabolisk aktivering (47).

Natriumnitrit, som används för konservering av kött, är den främsta källan till intag av nitrit via födan. I Europa ligger det dagliga intaget av natriumnitrit på ca 4 mg per person. Nitrat kan också spela en roll eftersom de kan reduceras till nitrit i munhålan. Det genomsnittliga intaget av nitrat, främst från grönsaker, ligger på ungefär 100 mg/person och dag. Ca 6% kan beräknas omvandlas till nitrit (6 mg) och ökar därmed det dagliga intaget av nitrit till ca 10 mg/person (81). Vid exponering för ETU via inandning eller hudupptag torde dock sannolikheten för bildning av *N*-nitroso-ETU vara avsevärt lägre än vid peroral exponering.

Biologisk monitorering

Biologisk monitorering som speglar det senaste dygnets exponering kan, som tidigare nämnts, ske genom analys av ETU i urinprov. Analys av ETU bundet till hemoglobin har föreslagits som en metod för att uppskatta exponeringen under en längre tid (upp till 4 månader). Bland 15 arbetare yrkesmässigt exponerade för mancozeb hade 40% påvisbara Hb-addukter av ETU (0,5-1,42 pmol/mg Hb) (69). Försök på råtta har visat att ETU, efter metabolisk aktivering, antagligen till en

reaktiv sulfensyra (se avsnittet om biotransformation), binds kovalent till cystein i hemoglobin i form av en blandad disulfid. Eftersom glutation har samma förmåga att binda den reaktiva metaboliten av ETU binds endast en mycket liten del till Hb. Vid jämförbar exponering tycks fler Hb-addukter bildas hos människa jämfört med råttor (69).

Toxiska effekter

Humandata

I en engelsk studie från 1984 undersöktes sköldkörtelfunktionen (halter av tyroxin (T_4), TSH och TBG (tyroxinbindade globulin) i serum) hos 8 processarbetare från en fabrik som tillverkade ETU och hos 5 arbetare (blandare) från en annan fabrik där ETU användes vid gummiframställning (84). I den första fabriken var luft-halterna av ETU mellan 10 och 330 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, medan halterna i gummifabriken uppmättes till mellan 120 och 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Man fann att nivåerna av T_4 var lägre hos blandarna (geometriskt medelvärde; 80,5 nmol/l) jämfört med processarbetarna (geometriskt medelvärde; 96,4 nmol/l) och en oexponerad kontrollgrupp (geometriskt medelvärde; 105,7 nmol/l), men de individuella värdena låg inom det normala referensområdet för T_4 (50-150 nmol/l) (53). TSH- och TBG-nivåerna var normala förutom hos en blandare, som hade en förhöjd nivå av TSH (84).

I avsikt att studera en eventuell teratogen effekt av ETU identifierades 699 kvinnor i fertil ålder som hade kommit i kontakt med ETU på en gummifabrik i Birmingham, England. Av dessa spårades 255 individer som hade fött totalt 420 barn. Endast 59 kvinnor hade arbetat på fabriken under tidig graviditet och ingen av dessa hade fött ett skadat barn. I hela gruppen om 420 barn var 11 barn foster-skadade, vilket inte var fler än förväntat. Tre av dessa barn föddes innan modern börjat arbeta på gummifabriken och de övriga åtta föddes minst ett år efter att modern slutat sin anställning (83).

I en studie över incidensen av sköldkörtelcancer identifierades 1929 arbetare från flera gummifabriker och en fabrik för framställning av ETU i England. Inget fall av sköldkörtelcancer i denna grupp hade rapporterats till det regionala cancerregistret mellan år 1957 och 1971. Den förväntade frekvensen av sköldkörtelcancer var 2,6 per 100 000 individer (0,6 bland män och 2 bland kvinnor), vilket innebär mindre än ett fall (0,05) i den aktuella gruppen arbetare (83).

En icke-referee-granskad ekologisk studie (von Meyer WC, Philadelphia, PA: Rohm and Haas Company, 1977) refereras av Houeto och medarbetare (29). I denna undersökning observerades en (icke statistiskt signifikant) trend till ökad incidens av lever- och tyroidea-cancer i flera delar av USA, där användningen av ditiokarbamat-pesticider ökat.

En studie på 49 mexikanska arbetare som sysslade med besprutning av tomater med etylenbisditiokarbamat-fungicider, utan användande av personlig skyddsutrustning, visade på förhöjda TSH-nivåer ($2,13 \pm 0,15$ mIU/l jämfört med $1,61 \pm 0,19$ mIU/l hos 24 oexponerade kontroller). Nivåerna av T_4 var däremot inte påverkade och inga kliniska tecken på förändrad sköldkörtelfunktion observe-

rades, men någon klinisk undersökning gjordes inte. Exponeringen för ETU uppskattades genom mätning av koncentrationen av ETU i urin (morgonurin dagen efter blodprov använt för de övriga analyserna). Medelnivån bland de exponerade var 58 ± 26 ppb. Alla kontrollerna och 34% av de exponerade hade urinnivåer under detektionsgränsen (10 ppb). En cytogenetisk undersökning visade att de exponerade arbetarna hade signifikant förhöjda nivåer av systerkromatidutbyten samt kromosom-aberrationer i form av totala translokationer, men det går inte att avgöra om det är ETU eller andra substanser i fungiciderna som har orsakat skadorna (85). En tidigare studie på 44 mancozeb-exponerade personer visade också förhöjda frekvenser av kromosomaberrationer och systerkromatidutbyten (36).

Lapptestning med ETU (2% i vaselin) på 200 patienter på en polsk hudklinik gav ett positivt resultat hos en individ (0,5%) (74). Kontaktallergi hos en 53-årig kvinna som arbetat 13 år med tillverkning av gummiprodukter har rapporterats. Lapptestning visade ett positivt svar för ETU (1-0,01% i vatten). Tjugo kontrollpersoner var testnegativa (9). En positiv reaktion mot ETU har också rapporterats hos en tandläkare med kontakteksem på fingertopparna (37).

Bland 11 fall av kontaktallergi efter användning av ett värmeskydd av gummi visade lapptestning positivt utslag för ETU (1%) hos 6 av 7 testade patienter. Alla 7 visade dessutom en positiv reaktion mot difenyltiourinämne. Denna kemikalie kunde påvisas i värmedynorna och det är troligt att difenyltiourinämne orsakade kontaktallergin. ETUs roll är mer oklar eftersom denna substans inte kunde påvisas i värmedynorna (60).

Djurdata: Korttidseffekter (upp till ca 4 månader)

Den akuta toxiciteten av ETU är låg. Vid oral exponering av råttor har LD_{50} angivits till mellan 545 och 1830 mg/kg kroppsvikt. Hos mus och hamster är LD_{50} mer än 3000 mg/kg kroppsvikt vid oral tillförsel (58). Katt tycks vara en känsligare djurart (45). En ungefärlig letal dos vid hudexponering av gravida råttor har rapporterats vara 2250 mg/kg kroppsvikt (ETU löst i DMSO) (86).

Hud

Etylentiourinämne tycks inte irritera huden nämnvärt. Tröskelvärdet för en svag effekt av ETU på marsvinshud var $>10\%$ (vattenlösning) (59). Den allergiframkallande förmågan hos ETU har testats på marsvin (guinea pig maximization test) och bedömdes som svag (59).

Sköldkörtel

Upprepad exponering för ETU hämmar sköldkörtelns funktion hos försöksdjur (15). När råttor (Wistar, hannar) exponerades för ETU i dricksvattnet (0-300 mg/l, ad libitum) under 28 dagar sågs en dosberoende (11-23 mg/kg kroppsvikt och dag) hämning av utsöndringen av T_3 och T_4 och en tiofaldig ökning av TSH. Inga ljusmikroskopiskt detekterbara förändringar av sköldkörteln observerades, men elektronmikroskopi visade vissa förändringar i tyroideafolliklarna (51).

I en 13-veckors studie exponerades F344/N råttor (10/kön/grupp) för 60, 125, 250, 500 eller 750 ppm ETU i födan (66). Man fann histopatologiska förändringar i sköldkörteln och hypofysen hos både hanar och honor. Diffus hyperplasi i follikulära celler i sköldkörteln observerades hos båda könen vid samtliga doser. NOAEL angavs ligga på under 60 ppm, vilket beräknades motsvara 3,0 mg/kg kroppsvikt och dag för hanar och 4,3 mg/kg kroppsvikt och dag för honor (66).

I en 90-dagars studie exponerades råttor (Sprague-Dawley, båda könen, 12 per grupp) för 75 eller 100 ppm ETU i födan. Vid 100 ppm var serumnivån av T_4 sänkt och T_3/T_4 -kvoten samt TSH-nivåerna förhöjda hos hannarna, medan honorna var mindre påverkade. Vid 75 ppm var T_4 -nivåerna sänkta hos båda könen, men eftersom varken T_3 , TSH eller vikten på sköldkörteln var påverkade bedömdes djuren ha normal tyroideafunktion (67).

En 90-dagars studie på råttor visade att 125 mg ETU per kg föda (125 ppm) sänkte halterna av T_3 och T_4 och höjde TSH markant samt gav upphov till förstorade sköldkörtlar, medan 25 ppm gav en minskning av T_4 samt tyroidea-hyperplasi dag 60, vilket dock inte observerades dag 30 eller dag 90. Ett NOAEL för ETU i föda under 90 dagar angavs av författarna till 25 ppm (motsvarande 1,8-2,2 mg/kg kroppsvikt och dag) (22). Den holländska kriteriegruppen gjorde en annan bedömning och angav 5 ppm (i medeltal 0,4 mg ETU per kg kroppsvikt och dag) som NOAEL (15).

Grupper om 10 råttor (Osborne-Mendel, hannar) exponerades för ETU i födan (0, 50, 100, 500 och 750 ppm) upp till 120 dagar (25). Den relativa vikten på sköldkörteln var förhöjd vid alla tidpunkter (30, 60, 90 och 120 dagar) hos de djur som fått minst 100 ppm ETU i födan, men endast vid den sista tidpunkten hos gruppen som exponerats för 50 ppm. Viktförändringen av sköldkörteln var tämligen liten, om än signifikant förhöjd, vid de två lägsta doserna (som mest 133% av kontrollerna), medan vikten ökade ca 5 ggr bland djuren som exponerades för 500 eller 750 ppm. En funktionell påverkan på sköldkörteln, mätt som sänkt upptag av ^{131}I , observerades enbart i de två högsta dosgrupperna efter 4 timmar, men även i 100 ppm-gruppen efter 24 timmar. Inga histologiska förändringar i sköldkörteln observerades hos råttorna som fått 50 ppm ETU i födan (25). IARC (31) och den holländska kriteriegruppen (15) har gjort bedömningen att 50 ppm ETU i födan (ca 3,7 mg/kg kroppsvikt och dag enligt DECOS) är att betrakta som ett NOAEL-värde i denna studie.

Exponering av unga råttor (Wistar, hannar, 80-90 g) under 5 dagar för ETU i födan visade att 5 ppb, men inte 500 ppb, svagt men signifikant höjde TSH och sänkte den fria T_4 -nivån (63). Författarna spekulerar att detta omvända dos-respons-samband skulle kunna bero på toleransutveckling eller ökad avgiftning.

En ej publicerad rapport som refereras i (3) beskriver en inandningsstudie (exponering enbart via nosen) på råttor (Wistar) där grupper om 5 hannar och 5 honor exponerades under 4 veckor (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) för 0, 10, 40 eller 200 mg/m³ ETU. Partikelstorleken antydde att ETU trängde ner i lungorna. Djuren i de 2 högsta dosgrupperna hade sänkt kroppsvikt och minskat foderintag. I gruppen som exponerats för 200 mg/m³ var antalet retikulocyter halverat jämfört

med kontrollgruppen. Sköldkörteln var dosberoende (40 mg/m^3 och högre) påverkad (sänkt T_4 , histologiska förändringar). Hyperplasi i främre hypofysen samt mandibularkörteln observerades också. NOEL angavs till mellan 10 och 40 mg/m^3 .

För att studera mekanismen för ETUs påverkan på sköldkörteln utfördes en serie biokemiska försök som visade att ETU hämmar tyroideaperoxidas. Hämmningen ägde endast rum i närvaro av jodid och innebar samtidig oxidation av ETU till imidazolin och bisulfit. Hämmningen av tyroideaperoxidas upphörde när allt ETU oxiderats. ETU band inte kovalent till tyroideaperoxidas. Eftersom hämmningen var reversibel bör enstaka exponeringar för små mängder ETU inte nämnvärt påverka sköldkörtelns funktion (16).

Sammanfattningsvis visar olika kortidsstudier över sköldkörtelpåverkan att NOAEL på råttor är ca $0,4\text{-}4 \text{ mg/kg}$ kroppsvikt och dag. Mus, som är mindre känslig än råttor, har ett NOAEL för sköldkörtelpåverkan på ca 50 mg/kg kroppsvikt och dag (15).

Lever

Leverpåverkan (ökning av levervikt och triglycerider i levern samt steatos) observerades 24 timmar efter sondmatning av råttor med $920 \text{ mg ETU per kg}$ kroppsvikt (90). DECOS (15) citerar en studie på hanrättor, där ETU gavs i dricksvattnet upp till 8 månader. Morfologin i levern påverkades inte av 50 mg/l (motsvarande ca 15 mg per kg kroppsvikt och dag), medan 500 mg/l ökade mängden glatt endoplasmiskt retikulum.

Nervsystem

Påverkan på det perifera nervsystemet observerades hos råttor som exponerats för ETU i födan (600 ppm) under 4 veckor (90). Hos 4 av 7 dräktiga katter som fick 10 mg ETU per kg kroppsvikt/dag under 20 dagar observerades toxiska effekter på det centrala nervsystemet (45). Utifrån en studie på råttor där ETU administrerades i dricksvattnet ($0\text{-}300 \text{ mg/l}$) uppgav författarna att kolinerga, perifera nerver, snarare än CNS, var målorgan för ETUs neurotoxiska effekter (77).

Njure

I en 28-dagars-studie på råttor, där ETU gavs i dricksvattnet ($0, 100, 200$ och 300 mg/l , motsvarande i medeltal $0, 11, 18$ och 23 mg ETU per kg kroppsvikt och dag) studerades effekter på njurarna (50). I de båda högsta dosgrupperna sågs lägre viktökning än i kontrollgruppen, eventuellt pga lätt dehydrering då djuren drack mindre än normalt. Ljutmikroskopi visade inga histologiska förändringar i njurarna och ingen signifikant förändring av urinens sammansättning observerades (Na, K, äggvita, glukos, urinsyra, specifik vikt, vasopressin). Elektronmikroskopi visade däremot förändringar i proximala tubuli hos djur som exponerats för 300 mg/l . I en annan studie på råttor, där ETU tillfördes som engångsdos ($50\text{-}500 \text{ mg/kg}$ kroppsvikt) via sond, observerades dos-beroende tecken på njurskada (bl a protein i urin) från 100 mg/kg kroppsvikt (55).

Djurdata: Långtidseffekter

Mus och råttor

NTP utförde en studie av långtidsexponering av möss ($B_6C_3F_1$) och råttor (F344/N) via födan (66). Studien kombinerade en perinatal exponering med en traditionell uppläggning av NTP-studier av kronisk toxicitet. Långtidsexponering av möss gav upphov till icke-neoplastiska skador på sköldkörteln, levern och hypofysen (11, 66). Vakuolisering i cytoplasman i follikulära celler i sköldkörteln konstaterades hos både han- och honmöss vid exponering för 330 ppm ETU (ca 66 mg/kg kroppsvikt/dag) under 2 år (LOAEL). T_4 -nivåer var signifikant sänkta hos båda könen och TSH-nivåer var svagt förhöjda (11).

Skador på sköldkörteln hos ETU-exponerade råttor rapporterades, men inga icke-neoplastiska skador på lever och hypofys (11, 66). Hos både hon- och hanråttor iaktogs hyperplasi i sköldkörteln vid exponering för 83 ppm under 9 månader och signifikanta sänkningar av T_3 och T_4 och förhöjda värden på TSH observerades hos båda könen vid denna nivå. Även vid en lägre koncentration om 25 ppm iaktogs effekter på T_3 , T_4 och TSH hos djur som också varit exponerade perinatalt för 9 ppm. Vid avslutningen av studien efter två år finns inga histopatologiska observationer rapporterade från nivåer under 83 ppm, men vid 83 ppm och 250 ppm observerades hyperplasi i follikulära celler i sköldkörteln hos 60-90% av alla exponerade råttor (11).

I en fransk studie exponerades grupper om 20 hanråttor och 20 honråttor för 0, 5, 17, 60 och 200 ppm ETU via födan under två år (23). Påverkan på kroppsvikt, liksom minskat födointag, rapporterades vid nivåer från 17 ppm och över. Man observerade signifikant förhöjda serumkolesterolnivåer i alla dosgrupper hos båda könen. Höjningarna var konstanta över tid (3-24 mån) och dosberoende; 5 ppm ETU ökade kolesterolnivån med ca 30% och 200 ppm med ca 80%. Smärre förhöjningar av serumhalter av leverenzymen alkaliskt fosfatas (ALP) och alaninaminotransferas (ALAT) observerades också, men dessa var övergående och ej tydligt relaterade till dosen av ETU. Intaget av ETU vid koncentrationen 5 ppm beräknades motsvara 0,37 mg/kg kroppsvikt och dag vid en månads ålder och 0,22 till 0,26 mg/kg kroppsvikt och dag från 3 månaders ålder.

Hamster

I samband med den ovan nämnda studien exponerades också 20 hamstrar av vardera könet per grupp under 20 månader för ETU i födan vid nivåerna 0, 5, 17, 60 och 200 ppm (23). Minskat födointag och sänkt kroppsvikt sågs vid 60 ppm och över. Liksom hos råttor befanns kolesterolnivåerna i serum vara signifikant förhöjda hos båda könen vid alla doser och tidpunkter jämfört med kontrollerna. Lever ALP- och ALAT-nivåerna, vid 20 mån, var också signifikant förhöjda (som mest med ca 40%) hos båda könen vid samtliga doser. Glukos-6-fosfatdehydrogenas i levern var signifikant sänkt (som mest med ca 60%) hos båda könen vid samtliga doser.

Hund

Beaglehundar av båda könen har använts i exponeringsstudier, som har pågått i 4, 13 eller 52 veckor. Dessa studier finns ej publicerade men har utvärderats av FAO/WHO's expertpanel (20). I fyraveckorsstudien (2/kön/grupp) exponerades hundar för koncentrationer på 0, 200, 980 och 4900 ppm i födan. Minskad kroppsviktsökning, sänkta T_4 och T_3 nivåer samt sköldkörtelförstoring observerades vid 980 ppm. I 13-veckorsstudien exponerades hundar (4/kön/grupp) för koncentrationerna 0, 10, 150 och 2000 ppm i födan. Inga effekter iaktogs vid koncentrationen 10 ppm (NOAEL). 10 ppm motsvarar enligt FAO/WHO's expertgrupp 0,39 mg/kg kroppsvikt och dag. Vid 150 och 2000 ppm sågs statistiskt signifikant sänkning av hemoglobin, hematokrit och antalet röda blodceller samt statistiskt signifikant förhöjning av kolesterolnivån. Effekter på sköldkörteln sågs enbart vid 2000 ppm. I 52-veckorsstudien exponerades hundarna (4/kön/grupp) för 0, 5, 50 och 500 ppm ETU i födan. Inga effekter iaktogs vid koncentrationen 5 ppm (NOAEL). Vid 50 ppm sågs en minskad kroppsviktsökning, hypertrofi i sköldkörteln med ansamling av kolloid, en svag viktökning av sköldkörteln och en ackumulering av pigment i levern (20).

Apa

Vildfångade rhesusapor (5/kön/grupp) har exponerats för ETU via födan under ca 6 månader i två studier, som ej är publicerade men som omnämns av FAO/WHO's expertpanel (20). Studierna rapporterade ökat upptag av ^{125}I vid en koncentration av 50 ppm och ökad vikt av sköldkörtel och mjälte vid 150 ppm och över (hannar) och vid 50 ppm och över (honor). Studierna bedömdes dock ej som tillförlitliga då aporna ej var helt friska (20).

Genotoxicitet, mutagenicitet

Resultat från olika korttidstester som publicerats före 1993 finns sammanställda och utvärderade av Dearfield (14). Det sammantagna intrycket av det stora antalet bakterietester som finns utförda med ETU är att ETU har en svag men dosberoende mutagen aktivitet, som påvisas först vid koncentrationer över 1000 μg per platta (20 ml medium), och att mutationerna är av bassubstitutionstyp. Vid höga koncentrationer har felfördelning av kromosomer (aneuploidi) i jästceller, mutationer i växten *Tradescantia* och genmutationer och kromosomaberrationer i däggdjursceller observerats. Däggdjurstester *in vivo* var huvudsakligen negativa (14).

I studier som publicerats senare har felfördelning av kromosomer i jäst vid en koncentration av ca 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ och mitoshämning samt ökat antal kromosomaberrationer i lök vid koncentrationerna 2,5 och 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ observerats (21). Ökning av antalet somatiska mutationer har rapporterats i två insekticidresistenta stammar av bananflugor vid exponering av larver via födan för koncentrationerna 50 och 100 mg/l (70). Kometmetoden har använts för att identifiera och kvantifiera skador på DNA (alkaline labile sites) efter behandling av möss med ETU (76). ETU testades tillsammans med 7 andra substanser, som orsakar lever-

cancer i försöksdjur, men som inte har visats ge upphov till mikrokärnor i benmärgsceller från mus. Möss avlivades 3 timmar och 24 timmar efter exponeringen. ETU gav DNA-skador i celler från lever, lunga, mjälte, njure och benmärg efter intraperitoneal administrering av en engångsdos om 2000 mg/kg kroppsvikt.

Mutageniciteten i bakterier är kraftigt förhöjd om ETU kombineras med nitrit och *N*-nitroso-ETU är starkt mutagent i bakterietester (79, 80, 82). En anmärkningsvärd känslighet för ETU plus natriumnitrit observerades i två undersökningar med host-mediated assay-teknik (8, 82). Peroral administrering till möss av en bestämd dos NaNO₂ (50 mg/kg kroppsvikt) ledde till en dosberoende signifikant ökning av antalet mutationer i *Salmonella typhimurium* G46 om ETU samtidigt gavs i doser från 1 mg/kg till 25 mg/kg kroppsvikt (82).

Interaktionen mellan ETU och natriumnitrit har också studerats med avseende på dominanta letalmutationer hos mus (88). ETU (150 mg/kg kroppsvikt) och NaNO₂ (50 mg/kg kroppsvikt) gavs peroralt under fem dagar i följd till mus-hannar, som därefter parades med grupper av obehandlade honor under sex veckor. Behandlingen ledde till en kraftig reduktion av andelen dräktiga honor, antal implantat och antal levande foster hos honor som parats vecka sex efter behandlingen. Resultatet med sena effekter tolkades som indikation på att ETU i närvaro av NaNO₂ bildar *N*-nitroso-ETU och orsakar skador på stamcellerna (spermatogonierna). En ökning av mängden genetiska skador i stamceller sågs också vid behandling med 100 mg *N*-nitroso-ETU per kg kroppsvikt. Varken ETU eller *N*-nitroso-ETU har testats med metoder som kan upptäcka ärftliga (icke letala) förändringar hos däggdjur t ex med ”specific-locus test” eller ”mouse spot test”.

Sammanfattningsvis är ETU att betrakta som svagt genotoxiskt baserat på observerade dos-beroende öknings av genmutationer i bakterier samt på resultat från enstaka tester med jästceller, växter, bananflugor, däggdjursceller och däggdjur *in vivo* som uppvisat genotoxiska effekter vid höga exponeringsnivåer. Däggdjurstester *in vivo* har dock huvudsakligen varit negativa. *N*-nitroso-ETU är däremot ett kraftigt genotoxiskt agens både *in vitro* och *in vivo*. Endogen bildning av *N*-nitroso-ETU, som framför allt sker i sur miljö, måste beaktas vid bedömningen av den genotoxiska effekten av ETU och ETUs potentiella carcinogena effekt. Vid exponering för ETU via inandning eller hudupptag bör alltså sannolikheten för bildning av *N*-nitroso-ETU vara avsevärt lägre än vid peroral exponering.

Tidigare evalueringar av genotoxicitet

IARC sammanfattade 1987 data från genotoxicitetstester i form av en genotoxicitetsprofil (32). Man angav positiva resultat endast från tester på prokaryota organismer och lägre eukaryoter. Vid en bedömning av pesticider, som genomfördes inom ett gemensamt program för FAO och WHO, klassades ETU som icke-genotoxiskt (20). NTP anger att ETU har genomgått omfattande testning av genotoxicitet med olika testmetoder *in vivo* och *in vitro*, som med få undantag har

givit negativa resultat (66). En holländsk expertgrupp, som utarbetat ett hälsobaserat gränsvärde för ETU (15), angav att ETU ej är mutagen som sådant. I en reviewartikel 1995 gjordes bedömningen att ETU inte är genotoxiskt i däggdjurssystem samt föreslogs att ETU orsakar levertumörer hos möss via en icke-genotoxisk mekanism (18). Dearfield, vid US EPA, gjorde den sammanfattande bedömningen att ETU inte kan bedömas vara utan genotoxisk aktivitet (14). Den genotoxiska effekten bedömdes som svag men det noterades att nitroseringen leder till en mutagen produkt som kan vara av betydelse.

Carcinogenicitet

Resultat från cancertester finns sammanfattade i Appendix 1. De flesta studierna är utförda på råttor. Både korttids- och långtidstoxicitetsstudier har uppvisat skillnader mellan arter både vad gäller vilka organ som påverkats och känsligheten för ETU.

Mus

Ökad incidens av adenom och carcinom i levern hos mus har rapporterats vid en dos på 66 mg/kg/dag (330 ppm i födan) (11, 66). Han- och honmöss exponerades perinatalt och upp till åtta veckors ålder (F_0) och/eller som vuxna (F_1) för mellan 0 och 1000 ppm ETU i födan. Möss som exponerades enbart perinatalt (330 ppm) uppvisade inga tumörer efter två år. Djur som exponerades för 330 ppm enbart som vuxna uppvisade tumörer i lever, hypofys eller sköldkörtel. Vid exponeringen för 330 ppm av vuxna djur var incidensen av sköldkörtel- och hypofystumörer marginellt högre hos djur som också exponerats perinatalt. Perinatal exponering (300 ppm) påverkade emellertid inte tumörincidensen hos möss som exponerats för den högsta dosen (1000 ppm) jämfört med gruppen som inte exponerats perinatalt.

Yoshida *et al.* (93) rapporterade en studie där ETU administrerades till möss (Crj:CD-1) i kombination med natriumnitrit. Mössen tubmatades med en vattenlösning av ETU och natriumnitrit en gång i veckan under tio veckor i följande kombinationer (ETU + NaNO_2): 0 + 0; 100 + 0; 0 + 70; 25 + 17,5; 50 + 35 och 100 + 70 mg/kg kroppsvikt per vecka. Därefter observerades djuren under en period av 18 månader från första behandlingen. Man fann att ETU tillsammans med natriumnitrit orsakade en tidigare uppkomst av tumörer och/eller dosberoende ökning av tumörer i lymfatisk vävnad, lunga, magsäck, Harders körtel och livmoder. Tumörlokaliseringen var alltså annorlunda än vad som sågs efter administrering av enbart ETU, se ref. (11, 66). Ingen carcinogen verkan observerades vid behandling med ETU eller natriumnitrit var för sig. En dosberoende ökning av adenom och adenocarcinom i lunga observerades hos både honor och hanar och antalet honor med adenom eller adenocarcinom i lunga var signifikant förhöjd vid exponeringen för 25 (ETU) + 17.5 (NaNO_2) mg/kg kroppsvikt per vecka. Dessa resultat tyder på att ETU omvandlas *in vivo* till *N*-nitroso-ETU och att *N*-nitroso-ETU har en starkare carcinogen effekt hos mus än

ETU enbart. Detta har bekräftats i en studie av tumörinduktion på mus (ICR, honor) av *N*-nitroso-ETU (62). *N*-nitroso-ETU gav en ökning av lungtumörer och lymfocytumörer (lymphocytic neoplasm) vid oral administration från 0,66 till 2,64 mg (26,4 till 105,6 mg/kg kroppsvikt) en gång i veckan under tio veckor.

Råttor

Sköldkörteln har visats vara det känsligaste organet hos råttor både vid korttids- och långtidsexponering. En dosberoende ökning av sköldkörteltumörer har observerats i ett antal olika tester på råttor (11, 23, 24, 26, 91, 92). Graham *et al.* rapporterade ökad uppkomst av sköldkörteltumörer från dosen 250 ppm i födan (24, 26). Vid 125 ppm sågs ingen förhöjning. Exponeringen för 125 ppm i födan kan utifrån uppgifter av författarna beräknas ligga på ca 10 mg/kg kroppsvikt och dag (NOAEL). Gak *et al.* (23) rapporterade inga sköldkörteltumörer vid exponering under 20 månader för 17 ppm i födan (enl. författarna motsvarande 1,27 mg/kg/dag eller lägre).

I NTP-studien exponerades han- och honråttor perinatalt och upp till åtta veckors ålder (F_0) och som vuxna (F_1) för mellan 0 och 250 ppm ETU i födan. Påtaglig ökning av hyperplasi i follikulära celler i sköldkörteln observerades vid exponering för 83 eller 250 ppm under två år. En svag ökning (ca 20%) av adenom eller carcinom i follikulära celler sågs hos djur som exponerats för 83 ppm och hos ca 60% av djuren som exponerats för 250 ppm. Hanråttor var mer känsliga för carcinogena effekter av ETU än honråttor. Förutom de dosberoende ökningarna av sköldkörteltumörer, rapporterades också svaga men signifikanta ökningarna av tumörer i Zymbalkörteln (båda könen vid F_0 90 ppm, F_1 250 ppm) och mononukleär-cell-leukemi (båda könen vid F_0 90 ppm, F_1 250 ppm och hanar vid F_0 90 ppm, F_1 83 ppm) (11). LOAEL-nivån var 83 ppm vilket enligt uppgift från den holländska kriteriegruppen motsvarar 6,23 mg/kg kroppsvikt och dag (15).

Tiourinämnen (t ex ETU och tiourinämne) förmåga att orsaka tumörer i sköldkörteln anses bero på hormonella störningar. Råttor betraktas som en känslig art i detta avseende. Tiourinämnen hämmar enzymet tyroidea-peroxidas, vilket får till följd att halterna av sköldkörtelhormon (T_3 och T_4) i serum sjunker. Detta leder i sin tur till en stimulering av hypotalamus och hypofysen, varvid mer tyroidea-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, 27, 28).

Hos honråttor gav samtidig behandling med ETU (80 mg/kg kroppsvikt) och $NaNO_2$ (56 mg/kg kroppsvikt) en gång per vecka från 11 till 51 veckors ålder upphov till adenocarcinom i livmodersslemhinnan hos 13% av djuren (65). Kontrolldjuren uppvisade inga motsvarande tumörer.

Teratogenicitet

ETU är kraftigt teratogent på råttor (10, 12, 41, 56, 72, 75). Embryotoxicitet kan även orsakas hos mus (10, 39), kanin (41), katt (45), hamster (10, 46), och marsvin (10) och ETU ger en ökad mortalitet och en låg incidens av missbildningar i några av arterna, men endast vid höga dosnivåer (12, 40). I ett akvatiskt *in vitro* testsystem för embryotoxiska effekter på vattenloppa, *Daphnia magna*, sågs en signifikant ökning av missbildningar vid koncentrationen 20 mg/l (68).

Den lägsta dosen, LOAEL, som ger missbildningar hos råttor, är 40 mg/kg vid en enstaka oral administrering och 10 till 20 mg/kg/dag vid daglig dosering under dag 6 till 15 under embryonalutvecklingen (41, 72). Maternell toxicitet observerades vid 80 mg/kg/dag och en något försenad benbildning observerades hos en tredjedel av fostren vid upprepad administrering av 5 mg/kg (41). Hos råttor är skador på hjärnan vanligast. ETU orsakar bräck på kraniet (craniocoele) och hjärnhinnor (meningoencephalocoele), vattenskalle (hydrocephalus), förträngd centralkanal (obliterated neural canal) samt förstörade hjärnventriklar. Skelettskador är också vanliga och inkluderar klumpfot, kort och böjd svans samt revbensmissbildningar. ETU uppvisar olika typer teratogena effekter beroende på när under dräktigheten honorna exponeras. En studie av Ruddick och Khera (72) visade att effekter på ögon enbart uppträdde efter behandling dag 10 och 11. Svansdefekter uppkom efter behandling dag 11-14 och gomspalt efter behandling dag 12-16. Skador på fingrar uppkom vid tidigare exponering än skador på tår. I en studie av teratogena effekter av ETU hos kontroll-(skenopererade) och tyroidektomerade honrättor konstaterades att ETU-beroende förändringar i sköldkörtelfunktion eller tyroxinnivåer hos honan troligen inte är förklaringen till de teratogena effekterna av ETU (56).

Råttembryon har examinerats efter exponering för ETU *in vitro* och man har påvisat skador framförallt på svans och huvud vid koncentrationer från 10 mg/l och uppåt (13, 35, 42, 89). Både vid exponering tidigt (dag 10-13) och sent (dag 19) under embryogenesen och fosterutvecklingen uppstår skador på nervvävnad (13, 40). I studier av celler och vävnad från exponerade embryon och från exponering av odlade embryoceller har nervceller identifierats som särskilt känsliga för toxiska effekter av ETU (13, 40, 89).

Hos mus är den lägsta dosen, LOAEL, som ger embryotoxicitet 1600 mg/kg vid enstaka dosering (39) och >200 mg/kg vid upprepad dosering (10). Skillnaden i känslighet mellan råttor och mus är alltså 20- till 40-faldig. De teratogena effekterna av ETU är av samma slag hos mus som hos råttor (13). Skillnaden i metabolismkapacitet mellan råttor och mus leder till högre blodnivåer av ETU hos råttor än hos mus (se tidigare avsnitt, (73)). Effekten av maternell metabolism har undersökts genom tillsats av S9 från Aroclor-1254 inducerad rätt- eller muslever tillsammans med ett NADPH-genererande system vid exponering av embryon för ETU *in vitro* (13). S9 från mus motverkade totalt den teratogena effekten av ETU på både rätt- och musembryon. Metabolismskillnaderna kan förklara en del av skillnaderna i känslighet mellan råttor och mus, men råttembryon och odlade

hjärnceller från råtta är även känsligare än motsvarande vävnad från mus för toxiska effekter av ETU vid exponering *in vitro* (13, 89).

Effekter av nitrosering

ETU nitroseras i närvaro av NaNO_2 till ett agens, som är teratogent för mus (87). 400 mg/kg ETU tillsammans med 200 mg/kg NaNO_2 är embryotoxiskt och ger missbildningar, huvudsakligen skelettala missbildningar, vid administrering dag 6, 8 eller 10 men ej vid administrering dag 12 under embryogenesen. Behandlingen med NaNO_2 är enbart aktiv om den ges samtidigt (inom ca en timme) med ETU-behandlingen (87). De rapporterade skadorna inkluderar missbildningar av svansen och revbenen, navelbräck (omphalocele), gomspalt, hög frekvens av missbildade kotor, samt även sammanväxta lunglobber, avsaknad av njurar (kidney agenesis), små eller inga ögon och uppsvällda ventriklar (87).

N-nitroso-ETU orsakar vattenskalle (hydrocephalus) hos råtta vid exponering under fosterstadiet (44). Emellertid har det observerats att NaNO_2 i stort sett helt motverkar teratogena effekter av ETU vid behandling av råttor under dag 13 eller dag 15 under embryogenesen (43).

Dos-effekt /dos-responsförhållanden

Yrkesmässig exponering för ETU har i en studie visats ge upphov till nedsatt sköldkörtelfunktion, mätt som något sänkta halter av sköldkörtelhormonet T_4 , vid luftkoncentrationer av ETU på mellan 120 och 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Nivåerna av T_4 var lägre hos arbetarna (geometriskt medelvärde; 80,5 nmol/l) jämfört med en oexponerad kontrollgrupp (geometriskt medelvärde; 105,7 nmol/l), men de individuella värdena låg alla inom det normala referensområdet för T_4 (84). En lufthalt på 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ motsvarar ca 17 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ (under antagande av ett luftintag på 10 m^3 och en kroppsvikt på 70 kg). Betydande hudupptag kan dock inte uteslutas.

Höjda TSH-nivåer observerades hos lantarbetare i Mexiko som exponerats för ETU-innehållande bekämpningsmedel. Halten av ETU i urin angavs till i medeltal 58 ppb ($\mu\text{g}/\text{l}$) (85). Under antagande av en urinvolymer på 2 l samt att hälften av absorberat ETU utsöndras i urin motsvarar detta en engångsdos på 3-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ om upptaget är fullständigt.

I förhållande till användningen av ETU är antalet rapporterade fall av kontaktallergi lågt.

Relevanta uppgifter från djurförsök med oral exponering finns sammanställda i Tabell 1. Den enda, opublicerade, inhalationsstudien, på råtta, visade att tyroidea påverkades vid 6 timmars exponering per dag för en luftkoncentration av ETU på 40 mg/m^3 (3). Om man antar ett luftintag på 0,2 m^3/dygn och en kroppsvikt på 0,33 kg motsvarar denna exponering 6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dag}$. Exponering för 10 mg/m^3 gav ingen effekt.

Slutsatser

Data från yrkesmässig exponering tyder på att den kritiska effekten av ETU är påverkan på sköldkörteln. Denna effekt har även påvisats hos försöksdjur. ETU är tumörframkallande på försöksdjur. Vid samtidig exponering för ETU och nitrit via födan uppträder tumörer vid lägre exponeringsnivåer och med andra tumörlokalisationer. ETU bedöms som svagt genotoxiskt medan *N*-nitroso-ETU är ett kraftigt genotoxiskt ämne. ETU ger fosterskador hos försöksdjur. Den teratogena effekten tycks vara omvänt relaterad till biotransformationshastigheten hos olika djurslag. Kunskap om biotransformation, såväl kvalitativa som kvantitativa data, saknas hos människa. Enstaka fall av kontaktallergi efter hudkontakt med ETU har rapporterats, men den allergiframkallande förmågan av ETU är sannolikt låg. Djurstudier antyder att betydande hudupptag kan förekomma.

Tabell 1. Djurdata, oral exponering.

Dos (mg/kg/dag)	Konc. i födan (ppm)	Exponeringstid	Nivåvärde	Effekt
0,2-0,4	5	24 månader	LOEL, råtta	höjt serumkolesterol (23)
0,4-0,7	5	20 månader	LOEL, hamster	Höjt serumkolesterol (23)
ca. 2	25	60 dagar	LOEL, råtta	tyroideapåverkan (22)
ca. 2	25	90 dagar	NOEL, råtta	tyroideapåverkan (22)
ca. 2	50	52 veckor	LOEL, hund	Tyroideapåverkan (20)
3,7	50	120 dagar	NOAEL, råtta	tyroideapåverkan(25)
3-4,3	60	13 veckor	LOAEL, råtta	tyroideahyperplasi (66)
5		fram till dag 15 av dräktigheten	LOAEL, råtta	fördrojd benbildning (41)
6,2	83	24 månader	LOAEL, råtta	tyroideacancer, tyroideapåverkan (11)
10		fram till dag 15 av dräktigheten	LOAEL, råtta	teratogena effekter (41)
10		20 dagar	LOAEL, katt	CNS-toxicitet (45)
23		28 dagar	LOEL, råtta	Ultrastrukturella förändringar i njurtubuli (50)
66	330	24 månader	lägsta använda dos, mus	levercancer, tyroideapåverkan (11)

Referenser

1. Allen JR, Van Miller JP, Seymour JL. Absorption, tissue distribution and excretion of ^{14}C ethylenethiourea by the rhesus monkey and rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1978;20:109-115.
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, Ethylenthioharnstoff. *Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie*. Heidelberg, Deutschland, 1995, No 1, Ausgabe 06/95.
4. Aprea C, Betta A, Catenacci G, Colli A, Lotti A, Minoia C, Olivieri P, Passini V, Pavan I, Roggi C, Ruggeri R, Sciarra G, Turci R, Vannini P, Vitalone V. Urinary excretion of ethylenethiourea in five volunteers on a controlled diet (multicentric study). *Sci Total Environ* 1997;203:167-179.
5. Aprea C, Betta A, Catenacci G, Lotti A, Minoia C, Passini W, Pavan I, Saverio Robustelli della Cuna F, Roggi C, Ruggeri R, Soave C, Sciarra G, Vannini P, Vitalone V. Reference values of urinary ethylenethiourea in four regions of Italy (multicentric study). *Sci Total Environ* 1996;192:83-93.
6. Aprea C, Sciarra G, Sartorelli P, Mancini R, Di Luca V. Environmental and biological monitoring of exposure to mancozeb, ethylenethiourea, and dimethoate during industrial formulation. *J Toxicol Environ Health* 1998;53:263-281.
7. Autio K. Determination of ethylenethiourea (ETU) as a volatile *N,N'*-dimethyl derivative by GLC-MS and GLC-NPSD. Applications for determining ETU residues in berries and cigarette smoke condensate. *Finn Chem Lett* 1983;4:10-14.
8. Autio K, von Wright A, Pyysalo H. The effect of oxidation of the sulfur atom on the mutagenicity of ethylenethiourea. *Mutat Res* 1982;106:27-31.
9. Bruze M, Fregert S. Allergic contact dermatitis from ethylene thiourea. *Contact Dermatitis* 1983;9:208-212.
10. Chernoff N, Kavlock RJ, Rogers EH, Carver BD, Murray S. Perinatal toxicity of maneb, ethylene thiourea, and ethylenebisisothiocyanate sulfide in rodents. *J Toxicol Environ Health* 1979;5:821-834.
11. Chhabra RS, Eustis S, Haseman JK, Kurtz PJ, Carlton BD. Comparative carcinogenicity of ethylene thiourea with or without perinatal exposure in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1992;18:405-417.
12. Daston GP. Advances in understanding mechanisms of toxicity and implications for risk assessment. *Reprod Toxicol* 1997;11:389-396.
13. Daston GP, Yonker JE, Powers JF, Heitmeyer SA. Difference in teratogenic potency of ethylenethiourea in rats and mice: relative contribution of embryonic and maternal factors. *Teratology* 1989;40:555-566.
14. Dearfield KL. Ethylene thiourea (ETU). A review of the genetic toxicity studies. *Mutat Res* 1994;317:111-132.
15. DECOS. *Health-based recommended occupational exposure limits for Ethylene thiourea*. Dutch Expert Committee for Occupational Standards. Directorate General of Labour, The Netherlands, 1999;03:1-64.
16. Doerge DR, Takazawa RS. Mechanism of thyroid peroxidase inhibition by ethylenethiourea. *Chem Res Toxicol* 1990;3:98-101.
17. Dubey JK, Heberer T, Stan HJ. Determination of ethylenethiourea in food commodities by a two-step derivatization method and gas chromatography with

- electron-capture and nitrogen-phosphorus detection. *J Chromatogr A* 1997;765:31-38.
18. Elia MC, Arce G, Hurt SS, O'Neill PJ, Scribner HE. The genetic toxicology of ethylenethiourea: a case study concerning the evaluation of a chemical's genotoxic potential. *Mutat Res* 1995;341:141-149.
 19. FAO/WHO. Ethylenethiourea (ETU). In: *Pesticide residues in food-1993*. Report sponsored jointly by FAO and WHO. FAO Plant Production and Protection Paper 122. 1993:52-56.
 20. FAO/WHO. Ethylenethiourea (ETU). In: *Pesticide residues in food-1993*. Toxicology evaluations. WHO 1994: 167-213.
 21. Franekic J, Bratulic N, Pavlica M, Papes D. Genotoxicity of dithiocarbamates and their metabolites. *Mutat Res* 1994;325:65-74.
 22. Freudenthal RI, Kerchner G, Persing R, Baron RL. Dietary subacute toxicity of ethylene thiourea in the laboratory rat. *J Environ Pathol Toxicol* 1978;1:147-161.
 23. Gak JC, Graillot C, Truhaut R. Difference in the sensitivity of the hamster and the rat to the effects of long-term administration of ethylenethiourea. *Eur J Toxicol Environ Hyg* 1976;9:303-312. (Article in French, English abstract)
 24. Graham SL, Davis KJ, Hansen WH, Graham CH. Effects of prolonged ethylene thiourea ingestion on the thyroid of the rat. *Food Cosmet Toxicol* 1975;13:493-499.
 25. Graham SL, Hansen WH. Effects of short-term administration of ethylenethiourea upon thyroid function of the rat. *Bull Environ Contam Toxicol* 1972;7:19-25.
 26. Graham SL, Hansen WH, Davis KJ, Perry CH. Effects of one-year administration of ethylenethiourea upon the thyroid of the rat. *J Agric Food Chem* 1973;21:324-329.
 27. Hard GC. Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1998;106:427-436.
 28. Hill R, Crisp T, Hurley P, Rosenthal S, Singh D. Risk assessment of thyroid follicular cell tumors. *Environ Health Perspect* 1998;106:447-457.
 29. Houeto P, Bindoula G, Hoffman JR. Ethylenebisdithiocarbamates and ethylenethiourea: possible human health hazards. *Environ Health Perspect* 1995;103:568-573.
 30. Hui QY, Armstrong C, Laver G, Iverson F. Monooxygenase-mediated metabolism and binding of ethylene thiourea to mouse liver microsomal protein. *Toxicol Lett* 1988;41:231-237.
 31. IARC. Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemicals. Ethylenethiourea. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man*. 1974;7:45-52.
 32. IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs Volumes 1 to 42. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. 1987;Suppl 7: 207-208.
 33. IPCS. *Environmental Health Criteria* 78. Dithiocarbamate pesticides, ethylenethiourea, and propylenethiourea: A general introduction. Geneva, International Programme on Chemical Safety. World Health Organization 1988:1-140.
 34. Iverson F, Khera KS, Hierlihy SL. In vivo and in vitro metabolism of ethylenethiourea in the rat and the cat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;52:16-21.
 35. Iwase T, Yamamoto M, Shirai M, Akahori F, Masaoka T, Takizawa T, Arishima K, Eguchi Y. Effect of ethylene thiourea on cultured rat embryos in the presence of hepatic microsomal fraction. *J Vet Med Sci* 1997;59:59-61.

36. Jablonicka A, Polakova H, Karelova J, Vargova M. Analysis of chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of workers with occupational exposure to the mancozeb-containing fungicide Novozir Mn80. *Mutat Res* 1989;224:143-146.
37. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis caused by thiourea compounds. *Contact Dermatitis* 1994;31:242-248.
38. Kato Y, Odanaka Y, Teramoto S, Matano O. Metabolic fate of ethylenethiourea in pregnant rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 1976;16:546-555.
39. Khera KS. Ethylenethiourea-induced hindpaw deformities in mice and effects of metabolic modifiers on their occurrence. *J Toxicol Environ Health* 1984;13:747-756.
40. Khera KS. Ethylenethiourea: a review of teratogenicity and distribution studies and an assessment of reproduction risk. *Crit Rev Toxicol* 1987;18:129-139.
41. Khera KS. Ethylenethiourea: teratogenicity study in rats and rabbits. *Teratology* 1973;7:243-252.
42. Khera KS. Neuronal degeneration caused by ethylenethiourea in neuronal monocell layers in vitro and in fetal rat brain in vivo. *Teratology* 1987;36:87-93.
43. Khera KS. Reduction of teratogenic effects of ethylenethiourea in rats by interaction with sodium nitrite in vivo. *Food Chem Toxicol* 1982;20:273-278.
44. Khera KS, Iverson F. Hydrocephalus induced by N-nitrosoethylenethiourea in the progeny of rats treated during gestation. *Teratology* 1980;21:367-370.
45. Khera KS, Iverson F. Toxicity of ethylenethiourea in pregnant cats. *Teratology* 1978;18:311-313.
46. Khera KS, Whalen C, Iverson F. Effects of pretreatment with SKF-525A, N-Methyl-2-thioimidazole, sodium phenobarbital, or 3-methylcholanthrene on ethylenethiourea-induced teratogenicity in hamsters. *J Toxicol Environ Health* 1983;11:287-300.
47. Klaassen CD, ed. *Casarett and Doull's Toxicology : The basic science of poisons*. New York: McGraw-Hill, 1996.
48. Kobayashi H, Kaneda M, Teramoto S. Identification of 1-methylthiourea as the metabolite of ethylenethiourea in rats by high-performance liquid chromatography. *Toxicol Lett* 1982;12:109-113.
49. Kurttio P, Savolainen K. Ethylenethiourea in air and in urine as an indicator of exposure to ethylenebisdithiocarbamate fungicides. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:203-207.
50. Kurttio P, Savolainen K, Naukkarinen A, Kosma VM, Tuomisto L, Penttila I, Jolkkonen J. Urinary excretion of ethylenethiourea and kidney morphology in rats after continuous oral exposure to nabam or ethylenethiourea. *Arch Toxicol* 1991;65:381-385.
51. Kurttio P, Savolainen K, Tuominen R, Kosma VM, Naukkarinen A, Mannisto P, Collan Y. Ethylenethiourea and nabam induced alterations of function and morphology of thyroid gland in rats. *Arch Toxicol* 1986;Suppl. 9:339-344.
52. Kurttio P, Vartiainen T, Savolainen K. Environmental and biological monitoring of exposure to ethylenebisdithiocarbamate fungicides and ethylenethiourea. *Br J Ind Med* 1990;47:203-206.
53. Laurell C-B, Lundh B, Nosslin B. *Klinisk kemi i praktisk medicin*. (fjärde upplagan) Lund: Studentlitteratur, 1980.
54. Lewerenz HJ, Plass R. Contrasting effects of ethylenethiourea on hepatic monooxygenases in rats and mice. *Arch Toxicol* 1984;56:92-95.

55. Lewerenz HJ, Plass R. Effect of ethylenethiourea on kidney function in the rat. *Z Gesamte Hyg* 1988;34:304-307. (Article in German, English abstract)
56. Lu MH, Staples RE. Teratogenicity of ethylenethiourea and thyroid function in the rat. *Teratology* 1978;17:171-178.
57. Lyman WR, Lacoste RJ. New developments in the chemistry and fate of ethylene-bisdithiocarbamate fungicides. In: *Proceedings of the 3rd International IUPAC Congress on pesticide Chemistry, Helsinki, 3-9 July, 1974*. Stuttgart: George Thieme Publishers, 1974:67-74.
58. MAK, DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. Ethylenthioharnstoff. Weinheim: VCH-Verlagsgesellschaft, 1995 (Lieferung 21).
59. Matsushita T, Arimatsu Y, Nomura S. Experimental study on contact dermatitis caused by dithiocarbamates maneb, mancozeb, zineb, and their related compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 1976;37:169-178.
60. Meding B, Baum H, Bruze M, Roupe G, Trulsson L. Allergic contact dermatitis from diphenylthiourea in Vulkan heat retainers. *Contact Dermatitis* 1990;22:8-12.
61. Meneguz A, Michalek H. Induction of hepatic microsomal mixed function oxidase system by ethylenethiourea in mice. *Arch Toxicol* 1986;Suppl. 9:346-350.
62. Moriya M, Mitsumori K, Kato K, Miyazawa T, Shirasu Y. Carcinogenicity of N-nitroso-ethylenethiourea in female mice. *Cancer Lett* 1979;7:339-342.
63. Nebbia C, Fink-Gremmels J. Acute effects of low doses of zineb and ethylenethiourea on thyroid function in the male rat. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996;56:847-852.
64. Newsome WH. The excretion of ethylenethiourea by rat and guinea pig. *Bull Environ Contam Toxicol* 1974;11:174-176.
65. Nishiyama K, Ando-Lu J, Nishimura S, Takahashi M, Yoshida M, Sasahara K, Miyajima K, Maekawa A. Initiating and promoting effects of concurrent oral administration of ethylenethiourea and sodium nitrite on uterine endometrial adenocarcinoma development in Donryu rats. *In Vivo* 1998;12:363-368.
66. NTP. *Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of ethylene thiourea in F344/N rats and B₆C₃F₁ mice (feed Studies)*. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program, 1992 (Report No. 388).
67. O'Neil WM, Marshall WD. Goitrogenic effects of ethylenethiourea on rat thyroid. *Pestic Biochem Physiol* 1984;21:92-101.
68. Ohta T, Tokishita S, Shiga Y, Hanazato T, Yamagata H. An assay system for detecting environmental toxicants with cultured cladoceran eggs in vitro: malformations induced by ethylenethiourea. *Environ Res* 1998;77:43-48.
69. Pastorelli R, Allevi R, Romagnano S, Meli G, Fanelli R, Airoidi L. Gas chromatography-mass spectrometry determination of ethylenethiourea hemoglobin adducts: a possible indicator of exposure to ethylene bis dithiocarbamate pesticides. *Arch Toxicol* 1995;69:306-311.
70. 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.
71. Rose D, Pearson CM, Zuker M, Roberts JR. *Ethylenethiourea: Criteria for the Assessment of its Effects on Man*. National Research Council Canada, Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality, 1980 (NRCC No 18469).

72. Ruddick JA, Khera KS. Pattern of anomalies following single oral doses of ethylenethiourea to pregnant rats. *Teratology* 1975;12:277-281.
73. Ruddick JA, Newsome WH, Iverson F. A comparison of the distribution, metabolism and excretion of ethylenethiourea in the pregnant mouse and rat. *Teratology* 1977;16:159-162.
74. Rudzki E, Ostaszewski K, Grzywa Z, Kozłowska A. Sensitivity to some rubber additives. *Contact Dermatitis* 1976;2:24-27.
75. Saillenfait AM, Sabate JP, Langonne I, de Ceaurriz J. Difference in the developmental toxicity of ethylenethiourea and three N,N'-substituted thiourea derivatives in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1991;17:399-408.
76. Sasaki YF, Izumiyama F, Nishidate E, Matsusaka N, Tsuda S. Detection of rodent liver carcinogen genotoxicity by the alkaline single-cell gel electrophoresis (Comet) assay in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bone marrow). *Mutat Res* 1997;391:201-214.
77. Savolainen K, Hervonen H, Komulainen H, Kurttio P. Peripheral and central nervous system effects of nabam and ethylenethiourea in rats. *Arch Toxicol* 1986;Suppl. 9:345.
78. Savolainen K, Pyysalo H. Identification of the main metabolite of ethylenethiourea in mice. *J Agric Food Chem* 1979;27:1177-1181.
79. Seiler JP. In vivo mutagenic interaction of nitrite and ethylenethiourea. *Experientia* 1975;31:214-215.
80. Seiler JP. Nitrosation in vitro and in vivo by sodium nitrite, and mutagenicity of nitrogenous pesticides. *Mutat Res* 1977;48:225-236.
81. Shephard SE, Schlatter C, Lutz WK. Assessment of the risk of formation of carcinogenic N-nitroso compounds from dietary precursors in the stomach. *Food Chem Toxicol* 1987;25:91-108.
82. Shirasu Y, Moriya M, Kato K, Lienard F, Tezuka H, Teramoto S, Kada T. Mutagenicity screening on pesticides and modification products: a basis of carcinogenicity evaluation. *Cold Spring Harbor Conference Cell Proliferation* 1977;4:267-285.
83. Smith D. Ethylene thiourea-a study of possible teratogenicity and thyroid carcinogenicity. *J Soc Occup Med* 1976;26:92-94.
84. Smith DM. Ethylene thiourea: thyroid function in two groups of exposed workers. *Br J Ind Med* 1984;41:362-366.
85. Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C, Sorensen K, Deddens J, Cruz V. Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environ Health Perspect* 1997;105:1126-1130.
86. Stula EF, Krauss WC. Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide- type solvents and substituted ureas. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;41:35-55.
87. Teramoto S, Saito R, Shirasu Y. Teratogenic effects of combined administration of ethylenethiourea and nitrite in mice. *Teratology* 1980;21:71-78.
88. Teramoto S, Shingu A, Shirasu Y. Induction of dominant-lethal mutations after administration of ethylenethiourea in combination with nitrite of the n-nitroso-ethylenethiourea in mice. *Mutat Res* 1978;56:335-340.
89. Tsuchiya T, Nakamura A, Iio T, Takahashi A. Species differences between rats and mice in the teratogenic action of ethylenethiourea: in vivo/in vitro tests and

- teratogenic activity of sera using an embryonic cell differentiation system. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;109:1-6.
90. Ugazio G, Brossa O, Grignolo F. Hepato- and neuro-toxicity by ethylthiourea. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1985;48:401-414.
 91. Ulland BM, Weisburger JH, Weisburger EK, Rice JM, Cypher R. Thyroid cancer in rats from ethylene thiourea intake. *J Natl Cancer Inst* 1972;49:583-584.
 92. Weisburger EK, Ulland BM, Nam J, Gart JJ, Weisburger JH. Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. *J Natl Cancer Inst* 1981;67:75-88.
 93. Yoshida A, Harada T, Maita K. Tumor induction by concurrent oral administration of ethylenethiourea and sodium nitrite in mice. *Toxicol Pathol* 1993;21:303-310.

Appendix 1. Resultat från cancertester på försöksdjur.

Art	Admini- strering	Dos	Exponeringstid	Effekt	Kommentarer	Referens
mus (B6C3F1), hanar och honor, N=50 per grupp	diet	330 ppm	perinatal period (-1 v t o m 8 v ålder)	ingen ökad tumörincidens		(11, 66)
		33 ppm +100 ppm	perinatal period 24 månader	ingen ökad tumörincidens		
		330 ppm +1000 ppm	perinatal period 24 månader	ökat antal adenom och carcinom i lever, tyroidea och hypofys		
		330 ppm (66 mg/kg kv/dag)	24 månader	hanar: 32/50 med levertumör honor: 44/50 med levertumör		
		1000 ppm (200 mg/kg kv/dag)	24 månader	ökat antal adenom och carcinom i lever, tyroidea och hypofys		
mus (Cj:CD-1), hanar och honor, N=60 per grupp	sond- matning	100 mg/kg kv en gång/vecka	10 veckor observation under 18 månader	ingen ökad tumörincidens	ETU (25 mg/kg/v) + NaNO ₂ (17,5 mg/kg/v) gav ökad incidens av lungtumörer hos honnöss	(93)
råtta (Charles River), hanar och honor, N=69-73 per grupp	diet	5 ppm (0,4 mg/kg kv/dag)	24 månader	2/75 med tyroideatumör	2/72 i kontrollgruppen med sköldkörteltumörer	(24, 26)
		25 ppm (2 mg/kg kv/dag)	24 månader	1/73 med tyroideatumör		

Appendix 1. Forts.

Art	Admini- strering	Dos	Exponeringstid	Effekt	Kommentarer	Referens
		125 ppm (10 mg/kg kv/dag)	24 månader	2/73 med tyroideatumör	metastaser observerade i lunga	
		250 ppm (20 mg/kg kv/dag)	24 månader	16/69 med tyroideatumör		
		500 ppm (40 mg/kg kv/dag)	24 månader	2/75 med tyroideatumör		
råtta (F344/N), hanar och honor, N=50 per grupp	diet	0 +0	perinatal period 24 månader	hanar: 1/49 med tyroideatumör honor: 3/50 med tyroideatumör		(11, 66)
		90 ppm	perinatal period (-1 v t o m 8 v ålder)	ingen ökad tumörincidens		
		30-90 ppm +83-250 ppm	perinatal period 24 månader	ökad incidens av follikulära adenom och carcinom i tyroidea		
		83 ppm (6,23 mg/kg kv/dag)	24 månader	hanar: 12/46 med tyroideatumör honor: 7/44 med tyroideatumör		
		250 ppm (18,75 mg/kg kv/dag)	24 månader	hanar: 37/50 med tyroideatumör honor: 30/49 med tyroideatumör		
råtta (Charles River), hanar och honor, N=26 per grupp	diet	175 ppm (13 mg/kg kv/dag)	18 månader	6/26 med tyroideatumör	inga tumörer hos kontrolldjuren	(91, 92)

Appendix 1. Forts.

Art	Admini- strering	Dos	Exponeringstid	Effekt	Kommentarer	Referens
		350 ppm (26 mg/kg kv/dag)	18 månader	17/26 hanar och 8/26 honor med tyroideatumör	observationsperiod: 6 månader	
råtta, hanar och honor, N=20 per grupp	diet	5 ppm (0,2-0,4 mg/kg kv/dag)	20 månader	ingen ökad tumörincidens		(23)
		17 ppm (0,7-1,3 mg/kg kv/dag)	20 månader	icke signifikant ökning av maligna tyroideatumörer		
		60 ppm (2,5-4,7 mg/kg kv/dag)	20 månader	signifikant ökning av maligna tyroideatumörer		
		200 ppm (8-16 mg/kg kv/dag)	20 månader	signifikant ökning av maligna tyroideatumörer		
hamster, hanar och honor, N=20 per grupp	diet	5 ppm (0,4-0,7 mg/kg/dag)	24 månader	ingen ökad tumörincidens		(23)
		17 ppm (1,3-2,6 mg/kg kv/dag)	24 månader	ingen ökad tumörincidens		
		60 ppm (3,8-8,5 mg/kg kv/dag)	24 månader	ingen ökad tumörincidens		
		200 ppm (11-26 mg/kg kv/dag)	24 månader	ingen ökad tumörincidens		

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

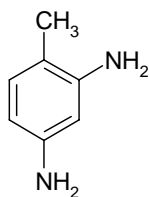
Toluen-2,4-diamin och Toluen-2,6-diamin

2000-11-01

Fysikalisk-kemiska data Användning

Toluen-2,4-diamin (2,4-TDA)

CAS nr	95-80-7
Synonym	2,4-diaminotoluen; 1,3-diamin-4-metylbensen; 5-amino-o-toluidin; 4-metyl-1,3-bensendiamin; 2,4-toluendiamin
Summaformel	$C_7H_{10}N_2$
Strukturformel	

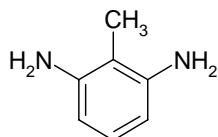


Molvikt	122,17
Smältpunkt	99-100°C
Kokpunkt	285-292°C
Densitet	1,042 g/ml
Flampunkt	169°C
Omräkningsfaktorer (20 °C)	1 ppm = 5,07 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,19 ppm

Toluen-2,6-diamin (2,6-TDA)

CAS nr	823-40-5
Synonym	2,6-diaminotoluen; 1,3-diamino-2-metylbensen; 2-metyl-1,3-bensendiamin; 2,6-toluendiamin
Summaformel	$C_7H_{10}N_2$

Strukturformel



Molvikt	122,17
Smältpunkt	105-106°C
Täthet	1,031 g/ml
Flampunkt	125°C
Omräkningsfaktorer (20 °C)	1 ppm = 5,07 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,19 ppm

Vid rumstemperatur är toluen-2,4-diamin (2,4-TDA) och toluen-2,6-diamin (2,6-TDA) färglösa kristaller. Ämnena är lösliga i vatten (2,4-TDA 37,8 g/l vid 20°C och 2,6-TDA 60 g/l vid 15°C), alkohol, eter och många polära lösningsmedel.

2,4- och 2,6-TDA används främst som intermediärer vid framställning av bl a diisocyanater. Ämnena används vidare vid framställning av uretanprodukter, färger och korrosionsinhibitorer. Vissa framkallningsvätskor innehåller TDA. Hos personer exponerade för 2,4- och 2,6-toluendiisocyanat påvisas 2,4- respektive 2,6-TDA i hydrolyserad urin (31). År 1993 uppgavs världsproduktionen av 2,4- och 2,6-TDA till ca 650 000 ton (15).

Upptag biotransformation utsöndring

2,4-TDA kan absorberas genom magtarmkanalen och via huden. I en studie på människa mättes hudupptag av ¹⁴C-2,4-TDA. När 4 µg 2,4-TDA (löst i aceton) applicerades på armen absorberades 24% av dosen efter 24 timmars exponering (29). Utsöndring via urin var högst efter 4-8 timmar. Hudabsorptionen visar en stor variation beroende på lösningsmedlet (21). I studier på råttor har 2,4-TDA (3 och 60 mg/kg) visats absorberas via magtarmkanalen med snabb spridning till olika vävnader (42).

I studier på råttor (77 mg/kg ¹⁴C-2,4-TDA, intraperitonealt (i.p.)) visades att högst koncentration radioaktivitet fanns i lever och njure 4-24 timmar efter exponering (18, 20). I en studie på möss (0,66 mg/kg ¹⁴C-2,4-TDA, i.p.) fanns den högsta radioaktiviteten efter 30 minuter i njure, testikel, bitestikel och lunga. Efter 1 timme återfanns den högsta koncentration i lever (12% av dosen) (43).

Generellt för olika arter tycks gälla att endast en liten del (0,1-3%) av 2,4-TDA utsöndras i oförändrad form och resten metaboliseras (42, 44). Hydroxylering sker i första steget följt av N-acetylering. Både mono- och diacetylderivat har identifierats i urin (3, 42, 44). 5-hydroxy-2,4-TDA är den huvudsakliga metaboliten i urin, men förekomsten av olika metaboliter och konjugat har visats variera mellan mus och råttor (43). *In vitro* studier visar att N-acetylering sker huvudsakligen i lever (17). De reaktiva metaboliterna bildas via P450-beroende N-hydroxylering och sulfatering (2, 12, 13, 20). I flera studier har 2,4-TDA visats kunna ge DNA- och hemoglobinaddukter (4, 11, 25, 27).

2,4-TDA elimineras snabbt och den huvudsakliga utsöndringen sker via urin. Hos gnagare följer eliminering ett bifasiskt mönster. Snabb eliminering under 7 timmar följs av en långsammare fas (18, 43). I en studie på råtta (3 mg/kg, intravenöst) bestämdes halveringstiden via urin till 4,6 timmar under den långsammare elimineringsfasen. Vid per oral (p.o.) tillförsel (3 mg/kg) var motsvarande halveringstid 8 timmar (42). Efter i.p. administrering (77 mg/kg, råtta) återfanns 69% av dosen i urin och feces under 24 timmar (18). Kronisk exponering har visats öka eliminering via urin och minska utsöndring via feces (43). 2,6-TDA kan ge hemoglobinaddukter (34, 47, 49).

2,6-TDA absorberas snabbt via magtarmkanalen. 2,6-TDA hydroxyleras och N-acetyleras och de huvudsakliga metaboliterna som detekteras i urinen är 2,6-diacetylaminotoluen och 6-acetylamino-2-amino-3-hydroxytoluen (8). Efter p.o. administrering (¹⁴C-2,6-TDA) eliminerades 85% av dosen (10 mg/råtta) via urinen under 24 timmar. Inget ometaboliserat 2,6-TDA fanns i urinen. Efter 6 dagar kunde 1% av radioaktiviteten detekteras i olika vävnader (7).

2,4- och 2,6-TDA påvisas i hydrolyserad urin hos personer exponerade för toluendiisocyanater och i några studier har utsöndring av 2,4- och 2,6-TDA hos TDI exponerade personer studerats (31). I en studie av TDI-exponerade arbetare bestämdes halveringstiden för 2,4-TDA i urin till 18 dagar och för 2,6-TDA till 19 dagar. Motsvarande halveringstider i plasma var 7,8 dagar för 2,4-TDA och 9,6 dagar för 2,6-TDA (28). I en annan studie exponerades frivilliga försökspersoner för TDI under 4 timmar. Halveringstiden i plasma för 2,4- och 2,6-TDA var 2-5 timmar under den initiala fasen och >6 dagar för den långsammare eliminationsfasen (5).

Toxiska effekter

Humandata

Det finns inga publicerade uppgifter om hälsoeffekter på människa i samband med exponering för 2,4-TDA och 2,6-TDA.

Djurdata

2,4-TDA

I en publicerad studie har 2,4-TDA antingen beskrivits ge mild hudirritation eller sakna hudirritativa effekter (14).

LD₅₀-värden för 2,4-TDA har rapporterats vara mellan 73-500 mg/kg kroppsvikt beroende på djurart och administrationssätt. LC₅₀-värdet vid inhalation anges till 120-150 mg/m³ för mus och 916 mg/m³ för råtta (15). 2,4-TDA i höga doser kan ge methemoglobin hos flera arter (37, 45). Den känsligaste arten visades vara katt, som vid 10 mg/kg i.p. hade ökad mängd Heinz inklusionskroppar (37) som anses vara ett tecken på oxidativ stress.

2,4-TDA exponering under 14 dagar ledde till leverenzymförändringar i serum i doser mellan 25-100 mg/kg, p.o., samt ökad levervikt (100 mg/kg, p.o.) hos möss. Immunologiska effekter (ökad mängd B-celler i mjälte och minskad mjältvikt)

registrerades hos djur exponerade i doser mellan 25-100 mg/kg. Författarna anser de immunotoxiska effekterna bero på störning av differentiering och mognad av leukocyter (6, 46).

I en sjuveckorsstudie exponerades råttor och möss för 2,4-TDA i dieten. Hos råttor exponerade för 1000 ppm (75 mg/kg) observerades minskad kroppsvikt, ökad hematopoes och leverförändringar. Motsvarande diet gav minskad kroppsvikt men inga histopatologiska förändringar hos möss. För råttor angavs NOEL till 250 ppm och för möss till 200 ppm (32). I en tvåårs cancerstudie (NTP) exponerades grupper av råttor och möss för 2,4-TDA i dieten. På grund av minskade viktsökningar vid dessa exponeringsnivåer (125 och 250 ppm) minskades tillsatserna till 50 och 100 ppm efter 40 veckor. En minskad överlevnad registrerades i högdosgruppen från 80 veckor. De histologiska fynden var njurförändringar och leverskador (32). Hos möss inducerade 100 och 200 ppm minskad viktsökning samt leverhyperplasi (32).

2,6-TDA

En letal dos vid en enkel p.o. administrering för hanråttor var 3000 mg/kg kroppsvikt och för honråttor 1000 mg/kg kroppsvikt (33). 2,6-TDA exponering under 14 dagar i dieten (>1000 ppm) ledde till kroppsviktsminskning. Hos möss visades en ökad mortalitet vid en tillsats av 3000 ppm 2,6-TDA under 14 dagar. Ingen effekt på kroppsvikten sågs hos råttor eller mus vid en exponeringsnivå på 300 ppm i dieten under 14 dagar (33).

I en 13-veckorsstudie exponerades råttor och möss för 2,6-TDA i dieten. Hos hanråttor exponerade för den lägsta dosen (100 ppm) observerades minskad kroppsviktsökning och hos honorna vid 1000 ppm. Motsvarande effekt hos möss registrerades vid 300 ppm för hanar och 1000 ppm för honor. 100 ppm hade ingen effekt på kroppsviktsökning hos möss (33). 3000 ppm och doser däröver orsakade thyroideahyperplasi hos råttor. Hos möss förekom hyperpigmentering av njure och ett papillom i förmage vid 1000 ppm (33). I en cancerstudie exponerades råttor för 250 och 500 ppm och möss för 50 och 100 ppm i dieten i 103 veckor. I högdosgruppen registrerades minskad viktsökning hos råttanar och i båda dosgrupperna hos honor. Hos möss registrerades minskad viktsökning hos honor (33).

Genotoxicitet

2,4- och 2,6-TDA har visats vara likvärdigt mutagena i flera olika *in vitro* test. Båda har bland annat rapporterats vara likvärdigt mutagena i Ames test. För en mer utförlig diskussion kring *in vitro* testerna hänvisas till GDCH och IPCS dokumenten (15, 23).

2,4-TDA

In vivo studier för genotoxicitet med 2,4-TDA har givit positiva resultat framför allt med höga doser. En dosberoende ökning av enkelsträngbrott registrerades i råttlever efter i.p. administrering av 2,4-TDA (37-500 mg/kg) (5, 22), medan p.o. administrering (50 och 150 mg/kg) har givit negativa resultat (24). En ökning av "unscheduled DNA synthesis" registrerades i råtthepatocyter vid p.o. admi-

nistrering av 2,4-TDA (150 mg/kg) (16, 30). 2,4-TDA gav en ökning av syster-kromatidutbyte i benmärg hos möss efter en i.p. administrering (9 och 18 mg/kg) (35). Olika studier har gjorts vad gäller 2,4-TDAs förmåga att framkalla kromosomskador (15). Endast höga doser har hos gnagare ökat förekomsten av mikrokärnor eller kromosomaberrationer. I Big Bluetm transgena möss inducerade 2,4-TDA mutationer (19, 38).

2,4-TDA visades inducera dosberoende ökning av DNA-addukter främst i lever och bröstkörtel hos råtta. Tre olika typer av DNA-addukter påvisades och 60% av addukterna fanns kvar efter två veckor (25). Den lägsta dosen som inducerade DNA addukter i lever var 0,5 mg/kg (i.p., engångsdos) (4, 25). I en annan studie visades att samma orala dos (50 mg/kg uppdelad på 10 dagar) gav upphov till högre addukt mängder och mer persistenta addukter än en engångsdos (50 mg/kg) (27). Enligt författarna tyder resultatet på en mättad aktivering av 2,4-TDA. De reaktiva metaboliterna har visats bildas via P450-beroende N-hydroxylering och sulfatering (2, 12, 13, 20) och den mutagena intermediären av 2,4-TDA tros vara 4-acetoxiamino-2-aminotoluen (9). I en senare studie på råtta har addukter identifierats 6 månader efter 6 veckors exponering för 40 eller 180 ppm 2,4-TDA i föda (11). 2,4-TDA har visats binda kovalent till mikrosomala protein, DNA och RNA, samt till den mikrosomala fraktionen av levern hos råtta (12, 15).

2,6-TDA

In vivo studierna för mutagenicitet för 2,6-TDA är mestadels negativa. Positiva resultat är förknippade med mycket höga doser (1).

2,6-TDA har visats ge upphov till hemoglobinaddukter (34, 47, 49). Däremot kunde inga DNA-addukter detekteras i råttlever efter i.p. administrering (150 mg/kg) (26). Både 2,4-TDA och 2,6-TDA har visats ge hemoglobinaddukter hos råtta (0,5-250 mg/kg, i.p., engångsdos), men endast 2,4-TDA inducerade DNA bindning. I en jämförelse mellan 2,4- och 2,6-TDA visades bindningen av 2,6-TDA till hemoglobin och plasmaprotein, samt vävnadskoncentrationer i bland annat lever vara en tredjedel jämfört med 2,4-TDA (34).

Carcinogenicitet

Toluendiaminer har testats för carcinogen aktivitet i flera äldre studier. Resultaten har sammanfattats av IARC (22). IARC klassificerade 2,4-TDA som carcinogent (2B). I en senare cancerstudie (NTP, ref. 32) exponerades grupper av 50 råttor för 125 och 250 ppm 2,4-TDA dihydroklorid i kosten under 40 veckor. På grund av toxicitet sänktes doserna därefter till 50 och 100 ppm. Lågdosdjuren exponerades därefter under 63 veckor. På grund av ökad dödlighet avlivades högdosdjuren efter 39 och 44 veckor. Dosberoende ökning av antalet djur med hepatocellulära carcinom observerades hos både honor och hannar. Även en ökning av djur med icke-neoplastiska förändringar noterades. Hos honor fanns även en ökning av djur med carcinom eller adenom i bröst och hos hanråttor en ökning av subkutana fibrom. I samma studie exponerades grupper av möss för 100 och 200 ppm 2,4-TDA i födan i 103 veckor. Hos honmöss fanns en dosberoende ökning av antal

djur med hepatocellulära carcinom. Hos lågdoshonor förekom även ökad frekvens av lymfom. Ingen signifikant ökning av tumörer sågs hos hanmöss (32).

2,6-TDA testades på motsvarande sätt i en cancerstudie (33). De administrerade doserna var 200 och 500 ppm för råttor och 50 och 100 ppm för möss. Inga signifikanta öknings av tumörer registrerades.

2,4-TDA (25 mg/kg/dag, p.o., 30 dagar) har visats öka tillväxten av preneoplastiska foci i råttlever, medan 2,6-TDA (50 mg/kg/dag, p.o., 30 dagar) var negativt (39).

Skillnader mellan 2,4-TDA och 2,6-TDA carcinogena effekt har diskuterats i litteraturen. Inga skillnader i absorption och metabolism har påvisats som kan förklara skillnaden i den carcinogena effekten (8). Substanserna har även visats vara likvärdigt mutagena i flera olika *in vitro* test. Däremot sågs det skillnader i *in vivo* mutagenicitet, då studierna med 2,6-TDA mestadels varit negativa. 2,4-TDA har även visats ge ökad cellproliferation i råttlever i motsvarande doser som i NTP studien (10).

Teratogenicitet

Det finns flera epidemiologiska studier där den teratogena effekten av en blandexponering för toluendiamin och dinitrotoluen har studerats. Teratogena effekter påvisades, men på grund av blandexponering kan dessa studier inte användas för bedömning av teratogena effekter av 2,4-TDA (15).

I flera djurstudier har påverkan av 2,4-TDA på bildning av spermier påvisats. Denna effekt tros bero på en skada i sertoliceller och därmed påverkad spermatogenes. I en studie på råttor inducerade 2,4-TDA (15 mg/kg/dag, i dieten, under 10 veckor) degenerativa förändringar av sertoliceller och en minskad spermatogenes (48). I en annan studie ledde samma exponering till minskade testosteronnivåer och minskad spermatogenes hos råttor. NOEL var i denna studie 5 mg/kg/dag vid exponering i dieten under 10 veckor (40). NOEL var densamma för råtthanars fertilitetsindex i en annan studie (41). Ingen effekt på fertilitet visades i en dominant letaltest hos möss exponerade för 2,4-TDA (40 mg/kg i.p. eller p.o. under två dagar) (36). En dos av 150 mg/kg/dag p.o. till dräktiga möss (dag 7-14) inducerade teratogena effekter, men toxiciteten på honorna var för hög för att kunna bedöma teratogeniciteten (15). 2,6-TDA har inte testats avseende teratogena effekter.

Dos-respons/dos-effekt samband

Data saknas för bedömning av dos-effekt/dos-responssamband vid yrkesmässig exponering för 2,4- eller 2,6-TDA. Sambandet mellan dos, respons och effekt för försöksdjur summeras i tabell 1 (2,4-TDA) och tabell 2 (2,6-TDA).

Slutsatser

Det saknas undersökningar om hälsoeffekter på människa av TDA. Djurförsök har visat att den kritiska effekten för 2,4-TDA är cancer. 2,4-TDA är en potent carcinogen hos försöksdjur, med levern som huvudsakligt målorgan. Hos råttor och honmöss induceras en dosberoende ökning av hepatocellulära carcinom. 2,4-TDA påverkar även hanråttornas reproduktionsorgan. 2,4- och 2,6-TDA är båda genotoxiska.

Underlag saknas för att fastställa kritisk effekt för 2,6-TDA. Carcinogen effekt för 2,6-TDA har inte påvisats i djurförsök.

Tabell 1. Effekter/påverkan på försöksdjur vid exponering för 2,4-TDA.

Exponering	Djurslag	Effekt	Ref.
1000 ppm i diet (75mg/kg/dag), under 7 veckor	råtta	Minskad kroppsvikt, ökad hemato-poes, leverförändringar	32
250 ppm	råtta	NOEL	
200 ppm	mus	NOEL	
125 och 250 ppm i dieten, 40 veckor, doserna sänkta därefter till 50 och 100 ppm (5,9 och 13 mg/kg/dag), i 63 veckor (ld) och 39 eller 44 veckor (hd)	råtta	Minskad kroppsviktsökning Minskad kroppsviktsökning, ökad dödlighet (hd), hepatocellulära carcinom hos honor (0/20 k, 0/50 ld, 6/49 hd) och hannar (0/20 k, 5/49 ld, 10/50 hd). Carcinom eller adenom i bröst hos honor (1/20 k, 38/50 ld, 41/50 hd). Subkutana fibrom hos hanar (0/20 k, 15/30 ld, 19/50 hd)	32
100 och 200 ppm i dieten, 103 veckor (15 och 30 mg/kg/dag)	mus	Minskad kroppsviktsökning Dosrelaterad ökning av hepatocellulära carcinom hos honor (0/19 k, 13/47 ld, 18/46 hd). Lymfom hos lågdoshonor (2/19 k, 29/47 ld, 11/46 hd)	32
150 mg/kg, p.o.	råtta	”unscheduled DNA synthesis” i hepatocyter	16,30
100 mg/kg/dag p.o., 14 dagar	mus	Ökad levervikt	6,46
25 mg/kg/dag p.o., 14 dagar	mus	Immunologiska effekter, lever- enzymförändringar	
37 mg/kg, i.p.	råtta	Enkelsträngsbrott i lever	5,22
25 mg/kg/dag p.o., 30 dagar	råtta	Ökning av preneoplastiska foci i lever	39
15 mg/kg/dag i dieten, 10 veckor, 5 mg/kg/dag i dieten,10 veckor	råtta	Degenerativa förändringar i sertoliceller, minskad spermatogenes, lägre testosteronnivåer NOEL	40, 48
10 mg/kg, i.p.	katt	Heinz inklusionskroppar	37

NOEL, no observed effect level; k, kontrollgruppen; ld, lågdosgruppen; hd, högdosgruppen

Tabell 2. Effekter/påverkan på försöksdjur vid exponering för 2,6-TDA.

Exponering	Djurslag	Effekt	Ref.
>1000 ppm i diet, 14 dagar 300 ppm	råtta	Kroppsviktsminskning NOEL	33
3000 ppm i dieten, 13 veckor (225 mg/kg/dag)	råtta	Ökad mortalitet, thyroideahyperplasi	33
1000 ppm i dieten, 13 veckor	honråtta	Minskad kroppsviktsökning	
	mus	Hyperpigmentering av njure, papillom i förmage. Minskad kroppsviktsökning (honor)	33
250 och 500 ppm (12 och 24 mg/kg/dag) i dieten, 103 veckor	råtta	Minskad kroppsviktsökning (hanar endast vid 500 ppm)	33
100 ppm (7,5 mg/kg/dag), 13 veckor	hanråtta	Minskad kroppsviktsökning	
100 ppm (15 mg/kg/dag), 13 veckor	mus	NOEL	
50 och 100 ppm (4,7 och 9,4 mg/kg/dag) i dieten, 103 veckor	honmus	Minskad kroppsviktsökning	33

NOEL, no observed effect level

Referenser

- Allavena A, Martelli A, Robbiano L, Brambilla G. Evaluation in a battery of in vivo assays of four in vitro genotoxins proved to be noncarcinogens in rodents. *Teratog Carcinog Mutagen* 1992;12:31-41.
- Aune T, Nelson SD, Dybing E. Mutagenicity and irreversible binding of the hepatocarcinogen 2,4-diaminotoluene. *Chem Biol Interactions* 1979;25:23-33.
- Bartels MJ, Timchalk C, Smith FA. Gas chromatographic/tandem mass spectrometric identification and quantitation of metabolic 4-acetyltoluene-2,4-diamine from the F344 rat. *Biol Mass Spectrom* 1993;22:194-200.
- Blaydes B, Delclos KB. DNA adduct formation in liver and mammary gland of female rats fed 2,4-toluenediamide. *Proc AACR*, 1993;34:160.
- Brorson T, Skarping G, Sangö C. Biological monitoring of isocyanates and related amines. *Arch Occup Environ Health* 1991;63:253-259.
- Burns LA, Bradley SG, White KL, McCay JA, Fuchs BA, Stern M, Brown RD, Musgrove DL, Holsapple MP, Luster MI, Munson AE. Immunotoxicity of 2,4-diaminotoluene in female B6C3F1 mice. *Drug Chem Toxicol* 1994;17:401-426.
- Cunningham ML, Burka LT, Matthews HB. Identification and mutagenicity of the urinary metabolites of the mutagenic noncarcinogen, 2,6-diaminotoluene. *Liquid Chrom* 1989;12:1407-1416.
- Cunningham ML, Burka LT, Matthews HB. Metabolism, disposition and mutagenicity of 2,6-diaminotoluen, a mutagenic noncarcinogen. *Drug Metabol Dispos* 1989;17:612-617.

9. Cunningham ML, Matthews HB. Evidence for an acetoxylamine as the ultimate mutagenic reactive intermediate of the carcinogenic aromatic amine 2,4-diaminotoluene. *Mutat Res* 1990;242:101-110.
10. Cunningham ML, Matthews HB. Cell proliferation as a determining factor for the carcinogenicity of chemicals: studies with mutagenic carcinogens and mutagenic noncarcinogens. *Toxicol Lett* 1995;82:9-14.
11. Delclos KB, Blaydes B, Heflich RH, Smith BA. Assessment of DNA adducts and the frequency of 6-thioguanine resistant T-lymphocytes in F344 rats fed 2,4-toluenediamine or implanted with toluenediisocyanate-containing polyester polyurethane foam. *Mutat Res* 1996;367:209-218.
12. Dybing E, Aune T, Nelson SD. Covalent binding of 2,4-diaminoanisole and 2,4-diaminotoluene in vivo. *Arch Toxicol* 1978;1:213-217.
13. Furlong BB, Weaver RP, Goldstein JA. Covalent binding to DNA and mutagenicity of 2,4-diaminotoluene metabolites produced by isolated hepatocytes and 9000g supernatant from Fischer 344 rats. *Carcinogenesis* 1987;8:247-251.
14. Gad SC, Walsh RD, Dunn BJ. Correlation of ocular and dermal irritancy of industrial chemicals. *J Toxicol - Cut Ocular Toxicol* 1986;5:195-213.
15. GDCH. *Advisory Committee on existing chemicals of environmental relevance. 2,4-Toluenediamine and 2,6-toluenediamine*. S. Hirzel Verlag, Stuttgart, (BUA) Report 192, 1995.
16. George E, Westmoreland C. Evaluation of the in vivo genotoxicity of the structural analogues 2,6-diaminotoluene and 2,4-diaminotoluene using the rat micronucleus test and rat liver UDS assay. *Carcinogenesis* 1991;12:2233-2237.
17. Glinsukon T, Benjamin T, Grantham PH, Weisburger EK, Roller PP. Enzymic N-acetylation of 2,4-toluenediamide by liver cytosols from various species. *Xenobiotica* 1975;5:475-483.
18. Grantham PH, Mohan L, Benjamin T, Roller PP, Miller JR, Weisburger EK. Comparison of the metabolism of 2,4-toluenediamine in rats and mice. *J Environ Pathol Toxicol* 1979;3:149-166.
19. Hayward JJ, Shane BS, Tindall KR, Cunningham ML. Differential in vivo mutagenicity of the carcinogen/non-carcinogen pair 2,4- and 2,6-diaminotoluene. *Carcinogenesis* 1995;16:2429-2433.
20. Hiasa Y. m-Toluenediamine carcinogenesis in rat liver. *J Nara Med Ass* 1970;21:1-19.
21. Hruby R. The absorption of p-toluenediamide by the skin of rats and dogs. *Food Cosmet Toxicol* 1977;15:595-599.
22. IARC. Some aromatic amines and related nitro compounds – hair dyes, colouring agents and miscellaneous industrial chemicals. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Man, Vol 16*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1978;16:83-95.
23. IPCS. *Environmental Health Criteria 74. Diaminotoluenes*. Geneva, International Programme on Chemical Safety. World Health Organization 1987.
24. Kitchin KT, Brown JL. Dose-response relationship for rat liver DNA damage caused by 49 rodent carcinogens. *Toxicology* 1994;88:31-49.
25. La DK, Froines JR. ³²P-postlabelling analysis of DNA adducts from Fischer-344 rats administered 2,4-diaminotoluene. *Chem Biol Interact* 1992;83:121-134.
26. La DK, Froines JR. Comparison of DNA binding between the carcinogen 2,6-dinitrotoluene and its noncarcinogenic analog 2,6-diaminotoluene. *Mutat Res* 1993;301:79-85.
27. La DK, Froines JR. Formation and removal of DNA adducts in Fischer-344 rats exposed to 2,4-diaminotoluene. *Arch Toxicol* 1994;69:8-13.
28. Lind P, Dalene M, Tinnerberg H, Skarping G. Biomarkers in hydrolysed urine, plasma and erythrocytes among workers exposed to thermal degradation products from toluene diisocyanate foam. *Analyst* 1997;122:51-56.

29. Marzulli FN, Anjo DM, Maibach HI. In vivo skin penetration studies of 2,4-toluenediamine, 2,4-diaminoanisole, 2-nitro-p-phenylenediamine, p-dioxane and n-nitro-diethanolamine in cosmetics. *Food Cosmet Toxicol* 1981;19:743-747.
30. Mirsalis JC, Tyson CK, Butterworth BE. Detection of genotoxic carcinogens in the in vivo-in vitro hepatocyte DNA repair assay. *Environ Mutagen* 1982;4:553-562.
31. Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 22. Arbeta och Hälsa 2001;19:61-89. Arbetslivsinstitutet, Solna.
32. National Cancer Institute. *Bioassay of 2,4-diaminotoluene for possible carcinogenicity*. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, NIH Publication No 78-1718; Technical Report No 162, 1979.
33. National Cancer Institute. *Bioassay of 2,6-Toluenediamide Dihydrochloride for possible carcinogenicity*. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, NIH Publication No 80-1756; Technical Report No 200, 1980.
34. Neumann HG, Birner G, Kowallik P, Schütze D, Zwirner-Baier I. Hemoglobin adducts in N-substituted aryl compounds in exposure control and risk assessment. *Environ Health Persp* 1993;99:65-69.
35. Parodi S, Taningher M, Russo P, Pala M, Tamaro M, Monti-Bragadin C. DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen aromatic amines and azoderivatives, as related quantitatively to their carcinogenicity. *Carcinogenesis* 1981;2:1317-1326.
36. Soares ER, Lock LF. Lack of an indication of mutagenic effects of dinitrotoluenes and diaminotoluenes in mice. *Environ Mutagen* 1980;2:111-124.
37. Stahl KE, Jung F. Über blutgiftwirkungen des phenylen-diamins und des toluylendiamins. *Arch Exper Path Pharmacol* 1953;220:503-518.
38. Suter W, Ahiabor R, Blanco B, Locher F, Mantovani F, Robinson M, Sreenan G, Staedtler F, Swingler T, Vignutelli A, Perentes A. Evaluation of the in vivo genotoxic potential of three carcinogenic aromatic amines using Big Blue™ transgenic mouse mutation assay. *Environ Mol Mutagen* 1996;28:352-362.
39. Taningher M, Peluso M, Parodi S, Ledda-Columbano G, Columbano A. Genotoxic and non-genotoxic activities of 2,4- and 2,6-diaminotoluene, as evaluated in Fischer-344 rat liver. *Toxicology* 1995;99:1-10.
40. Thyssen B, Bloch E, Varma SK. Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 2. Spermatogenic and hormonal effects. *J Toxicol Environ Health* 1985;16:763-769.
41. Thyssen B, Varma SK, Bloch E. Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 1. Effect on male fertility. *J Toxicol Environ Health* 1985;16:753-761.
42. Timchalk C, Smith FA, Bartels MJ. Route-dependent metabolism of [¹⁴C]toluene 2,4-diisocyanate and [¹⁴C]toluene 2,4-diamine in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;124:181-190.
43. Unger PD, Salerno AJ, Ness WG, Friedman MA. Tissue distribution and excretion of 2,4[¹⁴C]-toluenediamide in the mouse. *J Toxicol Environ Health* 1980;6:107-114.
44. Waring RH, Pheasant AE. Some phenolic metabolites of 2,4-diaminotoluene in the rabbit, rat and guinea-pig. *Xenobiotica* 1976;6:257-262.
45. Weisbrod D, Stephan U. Untersuchungen zur toxischen, methämoglobinbildenden und erythrozytenschädigenden wirkung von diaminotoluen nach einmaliger applikation. *Z Ges Hyg* 1983;29:395-397.
46. White KL, McCay JA, Musgrove DL, Brown RD, Stern ML, Holsapple MP, Munson AE. Immunotoxicity of 2,4-diaminotoluene in female B6C3F1 mice. *Toxicologist* 1989;9:200.
47. Wilson PM, La DK, Froines JR. Hemoglobin and DNA adduct formation in Fischer-344 rats exposed to 2,4- and 2,6-toluene diamine. *Arch Toxicol*. 1996;70:591-598.
48. Varma SK, Bloch E, Gondos B, Rossi V, Gunsalus GL, Thyssen B. Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 3. Effects on androgen-binding protein levels, selected

seminiferous tubule characteristics, and spermatogenesis. *J Toxicol Environ Health* 1988;25:435-451.

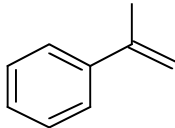
49. Zwirner-Baier I, Kordowich FJ, Neumann HG. Hydrolyzable hemoglobin adducts of polyfunctional monocyclic N-substituted arenes as dosimeters of exposure and markers of metabolism. *Environ Health Perspect* 1994;102:43-45 .

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

α -Metylstyren

2000-11-01

Fysikalisk-kemiska data Användning

CAS nr	98-83-9
Synonymer	2-fenylpropen; isopropenylbensen; 1-metyl-1-fenyletylen; 2-fenylpropylen; alfa-metylstyrol; 1-fenyl-1-metyletylen; 1-metyletenylbensen
Summaformel	C ₉ H ₁₀
Strukturformel	
Molvikt	118,19
Kokpunkt	165°C
Smältpunkt	-23,2°C
Ångtryck	0,307 kPa (20°C)
Flampunkt	54°C
Densitet	0,91 g/cm ³
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 4,82 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,21 ppm

α -Metylstyren är vid rumstemperatur en färglös vätska med karakteristisk lukt (luktgräns 0,1 mg/m³). α -Metylstyren är löslig i bensen, dietyleter, kloroform, aceton och koltetraklorid (aceton och koltetraklorid oavsett proportion). α -Metylstyren har affinitet för fett (fördelningskoefficient oktanol/vatten, Log P(okt) = 3,34). Vid förvaring tillsätts t-butylkatekol för att förhindra peroxidbildning. Polymerisering av α -metylstyren kan ske vid uppvärmning och vid kontakt med katalyserande ämnen. α -Metylstyren används som lösningsmedel och polymer vid plasttillverkning och förekommer t ex i vaxer, ytbeläggningar och färger.

Upptag biotransformation utsöndring

Upptag av ren α -metylstyren och α -metylstyren emulgerad i vatten kan ske via huden hos människor. Koncentrerad α -metylstyren (0,1 ml) spreds på ett glas med bestämd yta vilket applicerades på huden på 8 försökspersoner under en 8–10 minuter lång kontaktperiod. Efter appliceringen tvättades glaset och huden med sprit. α -Metylstyrenhalten i tvättresterna bestämdes spektrofotometriskt (244 nm). Absorptionshastigheten för α -metylstyren emulgerad i vatten bestämdes genom att 8 försökspersoners händer exponerades för emulsionen i en 1-litersbägare. Absorberad mängd bestämdes spektrofotometriskt efter 1 timmes exponering. För koncentrerad α -metylstyren uppmättes en absorptionshastighet på 19,5 mg/cm²/h. Absorptionshastigheten för α -metylstyren emulgerad i vatten varierade med koncentration och temperatur, en ökning med 50% observerades vid 36°C jämfört med 24°C (2).

α -Metylstyren metaboliseras på liknande sätt som dess strukturanalog styren. α -Metylstyren aktiveras till α -metylstyrenoxid (7-metylstyren-7,8-oxid) via P450 monooxygenas. Denna metabolit omvandlas i sin tur till α -metylstyrenglykol och olika glutationskonjugat. Oxidation av α -metylstyrenglykol ger α -hydroxy- α -fenylpropionsyra (9). α -Hydroxy- α -fenylpropionsyra har detekterats i urinen hos α -metylstyrenexponerade människor (inhalation) och djur (inhalation och intra-peritonalt) (1, 4, 5).

Toxiska effekter

Humandata

Försökspersoner (antal ej angivet) i ett lukt- och irritationsexperiment utsattes kortvarigt (tid ej angiven) för α -metylstyrenångor i ett tätslutet rum. En luftkoncentration på 2892 mg/m³ (600 ppm) av α -metylstyren eller mer gav upphov till en mycket stark lukt samt kraftig irritation av ögon och näsa. En α -metylstyrenkoncentration på 482 mg/m³ (100 ppm) gav upphov till en lukt som tolererades utan påtagligt obehag. En luftkoncentration på 241 mg/m³ (50 ppm) hade tydlig lukt men angavs inte som irriterande (15).

En förändring av ögats ljuskänslighet observerades vid koncentrationen 0,1 mg/m³ (0,02 ppm) av α -metylstyren efter 15–20 minuters exponering hos 3 luktkänsliga personer (luktkräns 0,1 mg/m³). Samma exponeringsförhållanden gav också förändringar i α -rytm i EEG. Vid 0,08 mg/m³ och 0,04 mg/m³ uteblev dessa effekter (10). Dessa effekter bedöms sakna toxikologisk relevans.

I en studie beskrevs ett samband mellan kliniska förgiftningssymptom och en försämrad renal cirkulation hos 69 yrkesexponerade individer, som arbetat med att framställa divinyl- α -metylstyrengummi. Symptomen uppstod efter 7-8 års anställningstid. Ytterligare detaljer i studien var ej tillgängliga (8). I en fallrapport beskrevs försämrad leverfunktion hos divinyl- α -metylstyrengummiarbetare med ”neurocirkulatorisk dystoni” till följd av arbetsexponering för 1,3-butadien och α -metylstyren. Orsaken till leverpåverkan är oklar. Övriga data var ej tillgängliga (3).

Djurdata

α -Metylstyrens effekt på hud studerades på kaniner. α -Metylstyren testades utspädd, 10-20 påstrykningar gjordes på öron och rakad bakkropp, under 2-4 veckor. Måttlig till markant erytem noterades samt en viss nekrotisk effekt i form av exfoliation. I ett annat försök testades α -metylstyrens effekt på kaninögon. Två droppar av testsubstansen (utspädd) applicerades och eventuella effekter studerades efter tre minuter, en timme, en dag, två dagar och sju dagar. α -Metylstyren orsakade inga skador på hornhinnan men en svag bindhinneirritation noterades (15).

LD₅₀ för råttor exponerade oralt för α -metylstyren var 4,9 g/kg. Vid dissektion av djuren observerades leverskador (15).

Vid 2900 mg/m³ α -metylstyren i inandningsluften, 6 timmar dagligen i 12 dagar observerades 6% (1/18) dödlighet hos honmöss. Motsvarande mortalitet för 3860 mg/m³ och 4800 mg/m³ var 56% (10/18) respektive 21% (5/24). Dödsorsaken kunde inte fastställas. Inga hanmöss dog under försöket. Under exponeringens första timme var mössen överaktiva och reagerade inte på ljud i samtliga behandlingsgrupper. Efter 6 timmar övergick detta till ett bedövat lugn hos djuren. Mössen adapterade sig efter en veckas behandling (5 dagar/vecka) från α -metylstyrens "bedövande" effekt. Ökad levervikt och minskad mjältvikt sågs hos både hanar och honor i samtliga behandlingsgrupper. Levervikten ökade signifikant hos hanar efter en exponering för 3860 mg/m³ och hos honmöss efter 5 dagars exponering för 2900 mg/m³. En minskad mjältvikt sågs hos båda könen efter 5 dagars exponering för 3860 mg/m³. Endast hanmössen uppvisade en signifikant minskning av kroppsvikten i behandlingsgrupperna efter 5 dagars exponering för α -metylstyren. Inga mikroskopiska behandlingsrelaterade vävnadsförändringar noterades. Efter 1 och 5 dagars exponering noterades en minskning av glutathionhalten i levern hos de olika behandlingsgrupperna (2900, 3860, 4800 mg/m³) (9). Hanmöss som fick inhalera α -metylstyren i ett korttidstest uppvisade en förhöjd tröskel för kramper inducerade av pentetrazole. En koncentration av 3581 mg/m³ (743 ppm) α -metylstyren orsakade en 50% höjning av kramptröskeln för pentetrazole (Seizure Threshold Increase, STI₅₀) (6).

Vid en inhalationsstudie på F344-råttor visade sig tolv dagars exponering (6h/dag) med 2900 mg/m³ respektive 4800 mg/m³ α -metylstyren resultera i en ökning av levervikten. Hyalindroppbildning i njurarna hos hanråttor kunde konstateras efter nio dagars exponering för 1205 mg/m³. Hyalindroppbildning kunde inte observeras i F344-honråttor och NBR-hannar (saknar α 2u-globulinproduktion) vid samma koncentration. Effekten anses kopplad till α 2u-globulin, ett protein som förekommer i betydligt högre halt hos hanråttor jämfört med honråttor. Vid 603 mg/m³ uteblev hyalindroppbildningen även för F344-hannar (9).

Dissektion av vita hanråttor exponerade för 5 mg/m³ i 3 månader (kontinuerlig exponering) visade på interstitiell lunginflammation, inflammerade bronker (desquamative bronchitis), abnormal tillväxt (hyperplasia) av lymfnoder i anslutning till bronkerna, vävnadsförändringar i kärlväggarna på blodkärl, degenerativa förändringar i njure och hjärtmuskulatur, störningar av glykogenrelaterade funktioner i levern (ej förklarad) och nervcells dystrofi i cortex, cerebellum samt

i ryggmärgen. Efter 2 veckors behandling (5 mg/m^3) hade råttorna ett minskat koproporfyrinnehåll i urinen (ej vidare förklarat) och ett ökat antal leukocyter som visade avvikande färg (grönt till gul/gulorange) vid infärgning med acridinorange (ej förklarat). Endast små förändringar sågs i lungorna, levern och vid infärgning av leukocyter med acridinorange hos råttor som exponerats för $0,5 \text{ mg/m}^3$ i 3 månader. Råttor som blivit exponerade för $0,05 \text{ mg/m}^3$ i 3 månader uppvisade inga tecken på påverkan (10). Data i denna studie är dåligt dokumenterade och "end-points" är oklara.

I en inhalationsstudie (15) exponerades råttor (Wistar, 10-25 st, av båda kön) för 970, 2900, 3860, och $14\,490 \text{ mg/m}^3$ (200, 600, 800, 3000 ppm), i 139, 149, 28 respektive 3-4 st 7-timmarsperioder. Exponering för $14\,490 \text{ mg/m}^3$ resulterade i en hög dödlighet (ej kvantitativa data). I gruppen som exponerats för 3860 mg/m^3 observerades viktminskning samt avvikande njur- och levervikt (ej kvantitativt återgivet). Avvikande njur- och levervikt observerades också vid 2900 mg/m^3 . Inga effekter observerades vid 970 mg/m^3 .

För marsvin i samma studie (15) observerades viktminskning och avvikande njur- och levervikt vid 3860 mg/m^3 och avvikande levervikt vid 2900 mg/m^3 . Inga effekter sågs vid 970 mg/m^3 . Kaniner som exponerats (inhalering) för 2900 mg/m^3 och 970 mg/m^3 i 149 respektive 139 st 7-timmars perioder uppvisade ingen effekt i den lägre dosgruppen. I den högre dosgruppen observerades högre mortalitet och viktminskning till följd av exponeringen. Hos Rhesusapor (1-2 st) av båda könen exponerade för 2900 mg/m^3 (149 st 7-timmars exponeringar) och 970 mg/m^3 (139 st 7-timmars exponeringar) α -metylstyren sågs inga histopatologiska eller organviktsrelaterade effekter (15).

Mutagenicitet Carcinogenicitet Teratogenicitet

α -Metylstyren var negativt i Ames test med eller utan metabolisk aktivering (16), i motsats till den intermediära metaboliten α -metylstyrenoxid (14). Systerkromatidanalys på humana leukocyter *in vitro* visade en signifikant ökning av frekvensen kromatidutbyten (11). α -Metylstyren är oberoende av erythrocyter för att inducera ökad frekvens av systerkromatidutbyten, till skillnad från styren som aktiveras av hemoglobin (11, 12, 13).

I en studie på råttor testades teratogena effekter av metylstyren (isomer ej specificerad). Metylstyren (250 mg/kg kroppsvikt, utspädd i majsolja) injicerades intraperitonealt. Ingen effekt observerades på mödrarna, men en signifikant ökad resorptionsfrekvens och ändrad könkvot (minskat antal honfoster) noterades hos råttfostren (7).

Dos-respons/Dos-effektsamband

Hos frivilliga försökspersoner har observerats att en kortvarig exponering för α -metylstyren i luft är irriterande för ögon och luftvägar vid en luftkoncentration på 482 mg/m^3 (100 ppm, LOEL (lowest observed effect level)). Nivåer på 241 mg/m^3 (50 ppm, NOEL (no observed effect level)) är detekterbara (lukt) men ej irrite-

Tabell 1. Sammanfattning av inhalationsförsök, djurdata.

Exp. nivå/dos (mg/m ³)	Tid/Duration	Art	Effekt	Ref.
970	139 st 7-timmars- exponeringar	Råtta	NOEL	15
2900	149 st 7-timmars- exponeringar	Råtta	Avvikande njur- och levervikt, LOEL	15
2900	6 timmar	Mus	Minskning av leverns glutathionhalt, LOEL	9
2900	6 tim/dag, 12 dagar	Råtta	Ökad levervikt	9

NOEL, no observed effect level; LOEL, lowest observed effect level

rande. I övrigt saknas humandata för fastställande av dos-respons/dos-effekt-samband. Dos-respons/dos-effektsamband för djurdata, se tabell 1. Preliminära data anger att α -metylstyren kan vara fostertoxiskt.

Slutsatser

Den kritiska effekten vid exponering för α -metylstyren är irritation av ögon och slemhinneirritation. Detta har rapporterats vid korttidsexponering av försökspersoner för 482 mg/m³ (100 ppm). Studien ger inget underlag för att ange ett NOEL-värde.

Referenser

1. Aizvert LG. Determination of atrolactic acid as a test for exposure to alpha-methylstyrene. *Gig Tr Prof Zabol* 1975;3:38-41.
2. Aizvert LG. Absorption of alpha-methylstyrene through human skin. *Gig Tr Prof Zabol* 1979;8:32-36.
3. Al'berton NI, Zimin SA, Dzhangozina SA, D'yachenko DM, Poznyakova NV, Vil' gel'm LA, Fomenko VP, Yakshin VA. Kallikrein-kinin system parameters in neurocirculatory dystonia patients engaged in the manufacture of synthetic rubber. *Gig Tr Prof Zabol* 1981;12:23-26.
4. Bardodej Z, Bardodejova E. Atrolactic acid as a metabolite of alpha-methylstyrene. *Cesk Hygiene* 1966;11:302.
5. Bardodej Z, Bardodejova E. Biotransformation of ethyl benzene, styrene, and alpha-methylstyrene in man. *Am Ind Hyg Assoc J* 1970;31:206-209.
6. Ceaurriz J, Bonnet P, Certin C, Muller J, Guenier JP. Chemicals as central nervous system depressants – Possibilities of an animal model. *Cahiers de notes documentaires – Securite et hygiene du travail*, 3rd quarter 1981;104:351-355.
7. Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health* 1981;7 Suppl. 4:66-75.
8. Konstantinovskaja AS. The renal function in workers employed in the production of divinyl-alpha-methylstyrene rubber. *Gig Tr Prof Zabol* 1970;14:10-12.
9. Morgan DL, Mahler JF, Kirkpatrick DT, Price HC, O'Connor RW, Wilson RE, Moorman MP. Characterization of inhaled α -methylstyrene vapor toxicity for B6C3F1 mice and F344 rats. *Toxicol Sci* 1999;47:187-194.

10. Minaev AA. Determination of the maximum permissible concentration of alpha methyl styrene vapor in the atmosphere. *Hygiene and Sanitation* 1966;31:157-161.
11. Norppa H, Sorsa M, Pfäffli P, Vainio H. Styrene and styrene oxide induce SCEs and are metabolised in human lymphocyte cultures. *Carcinogenesis* 1980;1:357-361.
12. Norppa H, Vainio H. Induction of sister-chromatid exchanges by styrene analogues in cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 1983;116:379-387.
13. Norppa H, Tursi F. Erythrocyte-mediated metabolic activation detected by SCE. *Basic Life Sci* 1984;29B:547-559.
14. Rosman LB, Beylin VG, Gaddamidi V, Hooberman BH, Sinsheimer JE. Mutagenicity of para-substituted alpha-methylstyrene oxide derivatives with Salmonella. *Mutat Res* 1986;171:63-70.
15. Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Arch Ind Health* 1956;14:387-398.
16. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1992;19, Suppl. 21:2-141.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Cyanväte, natriumcyanid, kaliumcyanid

2001-02-07

Kemisk-fysikaliska data Användning

cyanväte

CAS nr	74-90-8
Synonymer	vätecyanid, cyanvätesyra, blåsyra, formonitril
Formel	HCN
Molekylvikt	27,04
Kokpunkt	25,70°C
Smältpunkt	-13,24°C
Ångtryck	83,8 kPa (20°C)
Mättnadskoncentration	827246 ppm
Omräkningsfaktorer	1 mg/m ³ = 0,89 ppm (20°C) 1 ppm= 1,12 mg/m ³ (20°C)

natriumcyanid

CAS nr	143-33-9
Synonymer	cyannatrium
Formel	NaCN
Molekylvikt	49,01
Kokpunkt	1496°C
Smältpunkt	563,7°C
Ångtryck	-

kaliumcyanid

CAS nr	151-50-8
Synonymer	cyankalium
Formel	KCN
Molekylvikt	65,12
Kokpunkt	-
Smältpunkt	634,5°C
Ångtryck	-

HCN är en färglös gas eller en färglös, mycket flyktig, eldfarlig vätska med lukt av bittermandel. Den är blandbar med vatten och löslig i t ex etanol och är i vattenlösning en svag syra (4, 44). Luktröskeln för HCN har i ett arbete uppgivits till 0,2-5 ppm (21), men många människor är helt okänsliga för lukten (39,

40). NaCN och KCN föreligger som vita till färglösa fasta ämnen (4). De är lösliga i vatten (ca 50 g/100 ml kallt vatten) och kan ge starkt alkaliska lösningar (59, 68).

Yrkemässig exponering för cyanid kan ske t ex i samband med att cyanider tillverkas och används industriellt eller vid exponering för industrikemikalier som metaboliseras till cyanid t ex enkla alifatiska nitriler (4). Cyanider förekommer även naturligt i många födoämnen (t ex i kassava/maniok, passionsfrukt, bambuskott, böngröddor, mandlar och kärnorna i aprikoser, persikor, körsbär och plommon) som s.k. cyanogena glykosider, som kan brytas ned till HCN i tarmen (4, 34, 46). Cyanid kan också finnas i födoämnen som restprodukt pga. sin användning som bekämpningsmedel (4, 34). Exponering för cyanid kan dessutom förekomma i många andra sammanhang t ex vid exponering för tobaksrök, brandrök eller bilavgaser och vid användning av vissa läkemedel (4, 34).

Användning av cyanider sker framför allt inom stålindustri, gruvindustri, kemisk industri och vid elektropläteringsanläggningar (4). NaCN används t ex för guld- och silverextraktion från malm och vid tillverkning av adiponitril (för nylon), färgämnen, komplexbildare och bekämpningsmedel (34, 40). NaCN och KCN i kombination används för behandling av stål. Cyanidsalter som NaCN och KCN används även i stora mängder vid elektroplätering, KCN speciellt vid silverplätering (4, 34). Många metallpolish innehåller också NaCN eller KCN. Användningsområden för HCN är t ex produktion av adiponitril (för nylon), metylmetakrylat, NaCN, komplexbildare och läkemedel. Vidare kan HCN brukas som insekticid/rodenticid vid rökning av t ex sädesmagasin (4).

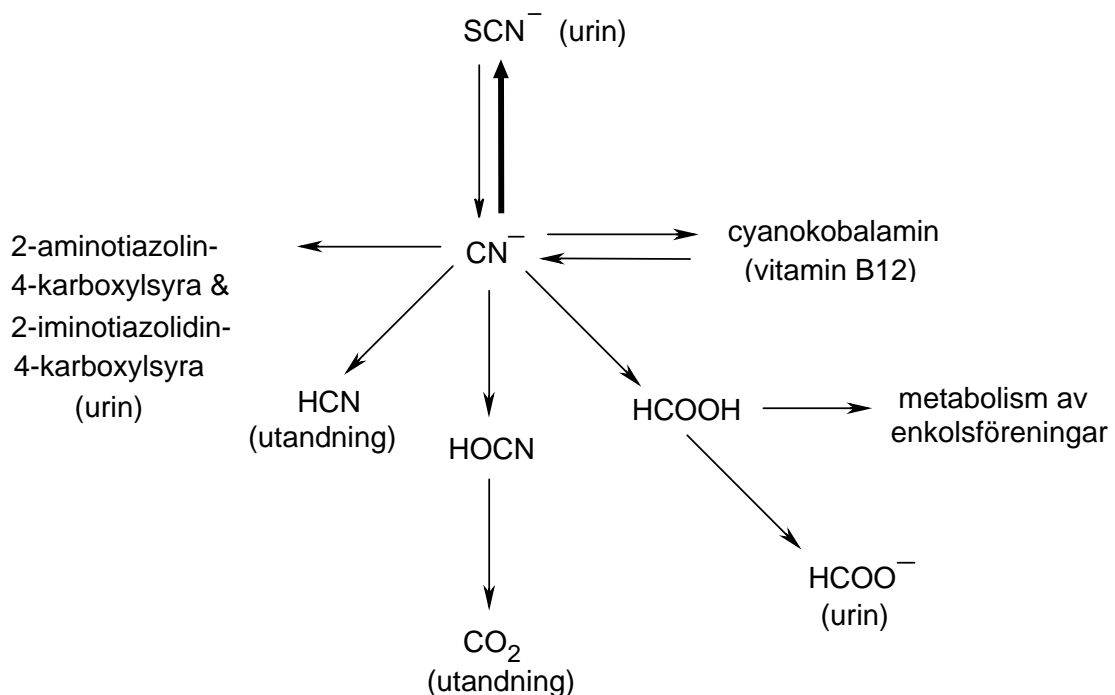
Upptag, biotransformation, utsöndring

HCN, NaCN och KCN tas upp snabbt via mag-tarmkanalen (4, 6, 73). HCN tas också upp mycket snabbt via lungorna (4, 6). Försök på apa har visat att en konstant blodnivå nås inom ca 10 minuter vid inhalationsexponering för 100-150 ppm (67). I en äldre studie bestämdes lungretentionen till ca 40-80% (ca 60% vid "normal" andning) vid exponering av försökspersoner för 0,5-18 ppm (0,5-20 mg/m³) HCN genom munandning och provtagning strax efter exponeringens start under upp till ca 3 minuter. Resultaten var inte koncentrationsberoende (52). Näretentionen rapporterades till 13-23% vid exponering av försökspersoner för 1-10 ppm (1,1-11 mg/m³) HCN (ej koncentrationsberoende) (52). Upptaget via lungorna av NaCN eller KCN kan också förväntas vara högt, men inga kvantitativa beräkningar har påträffats.

Upptaget genom huden varierar. Applikation av torr NaCN (damm) på intakt torr hud rapporterades i en studie på kanin inte resultera i absorption av tillräckliga mängder NaCN för att framkalla tecken på systemisk toxicitet. Fuktna NaCN ("paste") och HCN, NaCN eller KCN i lösning absorberades däremot snabbt genom oskadad hud, i tillräckliga mängder för att ge dödsfall (6). Studier *in vitro* (20) har visat att absorptions hastigheten av NaCN i vattenlösning är starkt pH-beroende i pH-intervallet 9-12. Absorptions hastigheten av CN⁻ vid steady-

state (pH 11,2-11,4) vid applikation av en 1%-ig, 10%-ig och 40%-ig lösning av NaCN rapporterades vara 2,3, 58 och 62 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{timme}$. Studierna visade också att HCN absorberas snabbt genom huden. Permeabilitetskonstanterna för cyanidjon respektive HCN i vattenlösning rapporterades vara $3,5 \times 10^{-4} \text{ cm}/\text{timme}$ respektive $100 \times 10^{-4} \text{ cm}/\text{timme}$, vilket indikerar att HCN absorberas 30 gånger snabbare än CN^- vid steady-state (20).

Efter upptag binds cyanid reversibelt till methemoglobin i röda blodkroppar och distribueras effektivt via blodet till olika delar av kroppen (4, 14, 73). Bindningskapaciteten hos methemoglobin vid normala fysiologiska nivåer har uppgivits till totalt ca 8 mg HCN (73). Den cyanid som inte är bunden till methemoglobin metaboliseras i olika vävnader bl.a. lever, njurar och näsepitel (6, 12, 14, 31, 55). Flera olika biotransformationsvägar har identifierats (fig. 1). Den huvudsakliga metabolismvägen innefattar enzymatisk transsulfurering till tiocyanat (6, 46, 88). Avgiftningshastigheten hos människa vid intravenös administration av HCN har i ett arbete uppgivits till 0,017 mg CN/kg bw/minut (McNamara, 1976 citerad i 6; 24, 53). I ett farmakologiskt arbete uppges dock att maximala avgiftningshastigheten för cyanid hos människa bara är 0,6-0,9 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{minut}$ och att det tidigare antagandet att människokroppen kan omvandla 0,017 mg CN/kg bw/minut är fel (74). Samma författare uppger vidare att avgiftningshastigheten hos människa är betydligt lägre än hos smågnagare eller hund (73). Tillgången på svavelsubstrat (framför allt tiosulfat) avgör vanligen hur snabbt och effektivt cyanid kan omvandlas till tiocyanat (6, 12, 31, 46, 74) och metabolismen av cyanid uppges



Figur 1. Huvudsakliga metabolismvägar för cyanid (bearbetad figur från ref. 3).

kunna påverkas av olika näringsrubbnings, framför allt proteinbrist (13, 74, 82).

Cyanid utsöndras huvudsakligen via njurarna som tiocyanat, men viss utsöndring har även påvisats som HCN, koldioxid och andra biotransformationsprodukter i urin och utandningsluft (6, 56, 60, 90). Medelhalveringstiden för utsöndring av tiocyanat har uppgivits till 2,7 dagar hos friska personer och 9 dagar hos personer med njurinsufficiens (73). Den andel som utsöndras i urin som tiocyanat har hos människa visats vara många gånger större än den andel som detekteras i urin som cyanid, såväl vid ”normal” exponering (via föda, cigaretter etc.) som vid yrkesmässig exponering (15, 57). Rökare utsöndrar betydligt mer tiocyanat i urin än icke rökare (15).

Ett samband mellan lufthalt och utsöndring av tiocyanat i urinen fastställdes i en studie: mängd tiocyanat i urinen under 24 timmar (mg) = 0,65 x cyanidkoncentrationen i luft (ppm) (22). Luftkoncentrationen avser medelkoncentrationen av cyanid i luft under de tre sista dagarna av arbetsveckan och korrelationen gäller medelkoncentrationen av tiocyanat i urin under samma period.

Toxiska effekter

Humandata

De primära målorganen vid akut cyanidförgiftning är centrala nervsystemet och hjärtat (4). De toxiska effekterna av cyanider anses framför allt bero på komplexbildning (reversibel) med Fe^{3+} -jonen i enzymet cytokrom c oxidase, vilket leder till att cellerna inte kan tillgodogöra sig syre (4, 6, 8, 30, 34, 39). Cyanider hämmar dock även många andra enzymsystem och dessa reaktioner bidrar till de klassiska symptomen vid akut cyanidförgiftning (4, 6). Tecken på akut cyanidförgiftning inkluderar bl.a. snabb andning, yrsel, förvirring, huvudvärk, illamående, kräkningar, allmän svaghet, bristande muskelkoordination, andnöd, hjärtarytmier, kramper, medvetlöshet och död (32, 34, 64, 89). Vid exponering för lägre doser kan akut cyanidförgiftning uppkomma med fördröjning efter ackumulering av cyanid (6).

Akut förgiftning, ibland med dödlig utgång, har rapporterats i många fall vid peroralt intag av cyanider i olika sammanhang. Beräknad lägsta dödliga dos (absorberad dos) för människa vid peroralt intag av en engångsdos uppgavs i ett arbete till ca 0,5 mg HCN/kg bw (6, 29). Akut förgiftning har också observerats vid hudexponering för HCN i luftburen form vid mycket höga lufthalter och vid hudexponering för HCN i vätskeform (20, 65, 75). Yrsel, andningssvårigheter och medvetlöshet noterades i ett fall 3-5 minuter efter spill av HCN på en hand (65). Vid akut inhalationsexponering för relativt höga lufthalter HCN har dödsfall konstaterats (se tabell 1).

Vid upprepad exponering för cyanider i samband med yrkesmässig exponering har effekter på bl.a. nervsystem, mag-tarmkanal och sköldkörtel rapporterats (7, 11, 22, 32, 72). I vissa fall har förgiftningssymptom från nervsystem och mag-tarmkanal påvisats först efter en tids exponering, men om detta representerat en kronisk form av cyanidförgiftning eller varit akuta effekter är inte klarlagt. Sköld-

körtelförstoring har associerats med kronisk exponering för cyanider och tycks vara relaterad till tiocyanatjonen (4, 33). Cyanider misstänks vidare kunna bidra till de synförsämringar som konstaterats hos vissa rökare (tobaks-amblyopi), framförallt hos dem med stort alkoholintag och näringsrubbingar (26, 27, 70, 78).

Vid längre tids konsumtion av födoämnen innehållande cyanogena glykosider har neurologiska effekter och effekter på sköldkörteln påvisats. Konzo är en distinkt form av tropisk myeloneuropati, karakteriserad av en abrupt insättande spastisk förlamning, som rapporterats hos populationer i Afrika efter en tids mycket ensidig användning av kassava. Tropisk ataktisk neuropati är en annan kassavarelaterad nervsjukdom, som vanligen utvecklas successivt under många år (41, 62, 79, 82, 83). Bland övriga sjukdomar som har associerats med stort kassavaintag under längre tid kan nämnas struma, som förekommit framför allt i samband med lågt jodintag (1, 2, 16).

I en retrospektiv studie över fabriksarbetare (n=36) i USA, som varit exponerade för cyanid (NaCN, HCN) i samband med återvinning av silver rapporterades symptom på cyanidförgiftning (11). Arbetarna exponerades för cyanider via inhalation, hudkontakt och eventuellt även peroralt intag. Den genomsnittliga lufthalten av HCN en dag efter stängning av fabriken (mätning under 24 timmar) uppmättes till 15 ppm. Mer än två tredjedelar av arbetarna uppgav i frågeformulär att de hade lidit av huvudvärk, yrsel, illamående/kräkning och/eller bitter smak i munnen vid mer än 10 tillfällen per månad. Andra rapporterade symptom var bl.a. ögonirritation, aptitförlust, viktförlust, näsblod, trötthet, hudutslag ("rash"), ökad svettning, andnöd, hosta, halsont, bröstsmärtor, förändringar avseende lukt, blodupphostning, hjärtklappning och svimning. Korrelation mellan förgiftningens svårighetsgrad (subjektivt skattad) och exponeringsnivå demonstrerades (signifikant positiv trend), men exponeringsbedömningen var ej kopplad till luftmätningar. Vissa symptom uppgavs kvarstå 7 månader eller mer efter avslutad exponering (lägre prevalens). Vid biokemisk analys mer än ett halvår efter avslutad exponering konstaterades något högre medelvärden av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) i serum (högexponerade 2,4 µU/ml, laboratoriekontrollmedelvärde 1,7 µU/ml) och något färre fria bindningsställen på tyroidea-bindande globulin (TBG) i serum (T3U-test: högexponerade 32,4%, laboratoriekontrollmedelvärde 30,0%). Däremot rapporterades inte avvikande värden på sköldkörtel-hormonet T₄ eller palpabla sköldkörtelförändringar. Även lägre medelvärden på vitamin B₁₂ och folsyranivåer i serum rapporterades hos exponerade arbetare (speciellt högexponerade). Resultaten tolkas av författarna som möjliga tecken på långtidseffekter av cyanidexponering.

I en annan epidemiologisk studie jämfördes 36 egyptiska arbetare (ej rökare), som exponerats för cyanid under 5-15 år i samband med användning av ett pläteringsbad innehållande bl.a. 3% NaCN och 3% kopparcyanid, med 20 kontrollpersoner (22). Huvudvärk, svaghet, förändringar avseende smak och lukt, yrsel, halsirritation, kräkningar, andnöd vid ansträngning, tårflöde, smärta i hjärtrakten med flera symptom uppgavs vara vanligare hos de exponerade

personerna än hos kontrollerna. Två av nio arbetare från den fabrik som hade de högsta exponeringsnivåerna (8,2-12,4 ppm) uppgavs också ha lidit av psykotiska episoder. Hos 20 av de exponerade arbetarna påvisades mild till måttlig sköldkörtelförstoring, men ingen uppvisade kliniska tecken på hypo- eller hyperthyreoidism. Även blodbildsförändringar, bl.a. signifikant högre hemoglobinnivåer och lymfocytal, rapporterades hos exponerade arbetare. Vid administration av radioaktivt märkt jod efter två arbetsfria dagar visades att mycket högre jodkoncentrationer ($p < 0,001$) förelåg i sköldkörteln hos cyanidexponerade än hos kontroller (medelvärden exponerade: 38,7% (4 h), 49,3% (24 h); medelvärden kontroller: 22,4% (4 h), 40% (24 h)). Ingen signifikant skillnad förelåg när det gällde proteinbundet jod i blod (^{131}PBI) efter 72 timmar. Lufthalterna av cyanid i andningszonen (15-minutersprov) uppmättes till mellan 4,2 och 12,4 ppm (medelkoncentrationer 6,4-10,4 ppm). Det uppgavs att koncentrationen av tiocyanat i urinen ökade successivt och blev nästan konstant under de tre sista dagarna av arbetsveckan. Medelkoncentrationen i urin var då starkt korrelerad med medelkoncentrationen av cyanid i luft.

I en indisk studie (7) analyserades serum från 35 arbetare och 35 matchade kontroller (alla icke-rökare) för att undersöka eventuell påverkan på sköldkörtelfunktionen hos personer som hanterade cyanidsalter i en kabelindustri (elektroplätering). Inga uppgifter om lufthalter föreligger. Halten tiocyanat i serum i den exponerade gruppen var högre än hos kontrollerna. Signifikant minskade koncentrationer ($p < 0,05$) av sköldkörtelhormonen T_4 och T_3 och signifikant ökade koncentrationer ($p < 0,05$) av TSH i serum jämfört med kontrollerna visades också. TSH-nivån var positivt korrelerad ($p < 0,05$) med tiocyanatkoncentrationen i serum i den exponerade gruppen, medan en signifikant negativ korrelation förelåg mellan T_4 och tiocyanatkoncentrationen i serum ($p < 0,05$). Resultatet tyder enligt författarna på att yrkesmässig exponering för cyanid kan försämra sköldkörtelfunktionen (7).

Symptom typiska för cyanidförgiftning uppgavs i en annan indisk studie (15) ha förekommit hos arbetare ($n=23$) som exponerats för HCN gas och cyanidaerosol vid sätthårdning och elektroplätering. Inga närmare detaljer om vilka symptom arbetarna led av rapporterades, men däremot redovisades förhöjda värden på cyanid och tiocyanat i blod och urin. Cyanidnivåerna i andningszonen uppmättes till mellan 0,1 och 0,2 mg/m^3 (0,09 och 0,19 ppm), medan mätningar vid fabriksgolvet gav värden mellan 0,2 och 0,8 mg/m^3 (0,19 och 0,74 ppm). Baserat på dessa knapphändiga uppgifter kan inget definitivt samband mellan hälsoeffekter och lufthalter av cyanid fastställas.

Signifikant förhöjda värden på zink, kalcium och järn i serum konstaterades i en studie över kvinnor som uppgavs vara exponerade för HCN och cyanider 8 timmar per dag i samband med yrkesarbete (37). Samma författare rapporterade i en annan studie signifikant förhöjda värden på ASAT och LDH i serum hos kvinnor (troligen samma arbetsplats) som uppgavs ha exponerats för ånga av HCN och cyanider (8 timmar/dag) (38). I båda studierna tolkar författarna resultaten som en effekt av cyanidexponeringen. Det uppges också att gränsvärdet uppgick till 5 mg

HCN/m³, men att detta värde vid enstaka tillfällen överskridits, varvid lufthalterna (beräknat som HCN) uppgått till maximalt 7,5 mg/m³. Inga detaljer om mätningarna redovisas dock. Inga närmare uppgifter om annan yrkesmässig exponering eller eventuella skillnader i födoämnesintag mellan exponerad grupp och kontrollgrupp föreligger, varför tolkningen av resultaten måste betraktas som osäker.

I ett uppslagsverk (23) uppges att dimma av en alkalisk lösning, huvudsakligen bestående av NaCN, givit allvarlig näsirritation och i vissa fall sårbildning på nässeptum hos yrkesmässigt exponerade personer och att lufthalterna av cyanid (uttryckt som HCN) inte varit mycket mer än 5 ppm. Det antyds emellertid att personerna kan ha exponerats för andra alkaliska ämnen, som i väsentlig grad kan ha bidragit till den observerade irritationseffekten.

Hudkontakt med NaCN och KCN kan förutom systemisk toxicitet förorsaka kraftig hudirritation (6, 40). Irritationseffekten är sannolikt betingad av ämnens alkaliska egenskaper.

Djurdata

HCN, NaCN och KCN är extremt giftiga ämnen. LD₅₀ vid peroral exponering för HCN, NaCN och KCN har uppgivits till mellan 2,5 och 16 mg/kg bw (kanin, råtta, mus), medan LD₅₀ vid hudapplikation (intakt hud, kanin) av lösningar av HCN, NaCN och KCN har rapporterats vara 6,9, 14,6 respektive 22,3 mg/kg bw (6, 24). LC₅₀ för HCN vid inhalationsexponering varierar beroende på djurslag och exponeringstid, men har i några studier (kanin, råtta, mus) angivits till ca 110-170 ppm vid 30 minuters exponering, ca 320-500 ppm vid 5 minuters exponering och ca 1000-3400 ppm vid exponering under 1 minut eller kortare tid (6, 54, 58, 86).

Vid inhalationsexponering för HCN har framför allt effekter på CNS rapporterats (tabell 2). Hyperventilation, sänkt medvetandegrad och långsam hjärtverksamhet med arytmier samt i många fall kramper eller andningsstillestånd påvisades i en studie på apa vid engångsexponering för 100-156 ppm HCN under upp till 30 minuter. Vid lufthalten 100 ppm tog det 19 minuter innan djuren blev så påverkade att de var oförmögna att flytta på sig (67). En svag dämpande effekt på CNS konstaterades redan vid exponering för 60 ppm HCN (apa; 30 minuter). Förändrat EEG (bl.a. ökad delta- och thetaaktivitet) och reducerad amplitud vid mätning av "auditory cortical evoked potential" kunde påvisas mot slutet av exponeringstiden. Även något ökad respiratorisk minutvolym noterades. Inga signifikanta effekter på hjärtkärlparametrar eller perifer neuromuskulär impulsöverföring och nervledningshastighet rapporterades (66). Minskad minutvolym, andningshastighet, täjbarhet av lungvävnaden (compliance) samt minskad halt fosfolipider i lungan (surfactant) rapporterades i en annan studie vid exponering av råtta för 55 ppm HCN under 30 minuter. Ökat transtorakalt tryck, luftflöde och tidalvolym noterades också (9). DC₅₀ (50%-ig minskning av andningshastigheten på grund av påverkan på andningscentrum) för HCN beräknades i en studie på mus till 63 ppm (30 minuter). Även intermittent sensorisk irritation observerades (58).

I en fransk studie (85, citerad i 4) uppgavs att bl.a. andnöd, kräkningar, diarré, darrningar, kramper, påverkad rörelseförmåga och koma hade observerats hos hundar som exponerades periodiskt under 28-96 dagar för 45 ppm HCN 30 min/dag. Histologiska förändringar i hjärnan kunde också påvisas. I en äldre studie angavs tiden till uppkomst av bestående sidoläge hos olika djurslag till 15-30 minuter vid exponering för 45 ppm HCN (25). I ett arbete där hjärta och lungor samt närliggande artärer studerades rapporterades inga behandlingsrelaterade effekter på kanin vid kontinuerlig exponering för ca 0,5 ppm HCN under upp till 4 veckor (42, 43).

Vid upprepade exponering på andra sätt än genom inhalation har effekter på bl.a. CNS/beteende, sköldkörtel, njurar och reproduktionsorgan rapporterats (tabell 3). Degenerativa förändringar i CNS och inflammatoriska förändringar i mag-tarmkanalen beskrevs i en studie bl.a. hos två hundar som dagligen fått 0,5 eller 2 mg NaCN/kg bw (0,27 eller 1,1 mg CN/kg bw/dag) i en gelatinkapsel under 13,5-14,5 månader. Akuta förgiftningssymptom noterades av och till i samband med administrationen (36). Vid daglig sondmatning till grisar under 24 veckor med en vattenlösning av KCN som gav 0,4, 0,7 eller 1,2 mg CN/kg bw/dag visades i en annan studie en successiv sänkning av T_3 och i viss mån T_4 i blod i alla dosgrupper (framförallt i högdosgruppen). Successiv dosberoende ökning av blodglukos (fastevärde) och påverkan på beteendet noterades också (45). Njurskada (nefros), indikationer på hyperplasi/hypertrofi av binjurarna (zona glomerulosa) samt testikelpåverkan (se under reproduktionseffekter) rapporterades i en studie på hund vid histopatologisk undersökning efter 14 veckors administration av föda innehållande NaCN i en mängd som gav 1,04 mg CN/kg bw/dag (47). I tidigare studier av samma författare har effekter på bukspottkörteln (nekros, fibros, atrofi) samt hypotyroidism och struma påvisats på hund vid 14 veckors administration av föda innehållande motsvarande mängder NaCN (48, 49).

I en NTP-studie (34), där NaCN blandades i dricksvattnet i doser mellan 3 och 300 mg/l och gavs till råttor och mus (råttor: ca 0,16-13 mg CN/kg bw/dag; mus: ca 0,3-27 mg CN/kg bw/dag) under 13 veckor, rapporterades förändringar av olika reproduktionsparametrar (se under reproduktionseffekter). I övrigt noterades lägre vattenkonsumtion framför allt i högdosgrupperna, men inga kliniskt signifikanta kroppsviktsförändringar, organviktsförändringar, förändringar i hematologiska eller klinisk kemiska parametrar eller histopatologiska förändringar (bl.a. undersöktes sköldkörtel, hjärna, binjuror, njurar, lever, hjärta, lungor).

Cyanider kan vara ögonirriterande. Lokala effekter vid instillation i ögat på kanin av HCN, NaCN och KCN har rapporterats vara successivt ökande svullnad av bindehinnan, grumling av hornhinnan och inflammatoriska förändringar (5, 6). Även allvarliga förgiftningssymptom har visats förekomma vid instillation av koncentrerade lösningar i ögat (5).

Mutagenicitet, carcinogenicitet

Mutagen effekt på Salmonella TA100 men ej TA 98 visades vid prövning med HCN. Den mutagena aktiviteten minskade vid metabolisk aktivering (51). NaCN och KCN rapporterades vara icke mutagena vid test på *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100, TA 1530, TA1535, TA1537, TA1538 och/eller TA1950 med eller utan metabolisk aktivering (17, 18, 34, 50, 69). KCN var dock positiv i DNA-reparationstest på *E. coli* (18). Kromosomavvikelser och vid högre doser DNA-fragmentering inducerades av KCN vid prövning på däggdjursceller *in vitro* (10, 84). Studier på humanceller *in vitro* indikerade att KCN var cytotoxisk men ej genotoxisk (35, 87). Hämmad DNA-syntes men ej DNA-skada rapporterades i DNA-synteshämningstest (KCN) på HeLa-celler *in vitro* (63). DNA-synteshämning (testiklarna) påvisades dock ej *in vivo* vid peroral administration av 2,5 mg/kg KCN till möss (28).

Inga egentliga cancerstudier har påträffats i litteraturen. Vid administration av föda innehållande mycket höga doser KCN (50 eller 100 g/kg (sic!) föda) till råttor under 14 veckor rapporterades i en studie (61) icke maligna tumörer i blindtarm och tjocktarm (högdosgruppen: 7/10 djur; lågdosgruppen: 5/10 djur; utfall i kontrollgruppen anges ej). Histologiskt bestod tumören av många hypertrofiska muskelfibrer utan tecken på maligna förändringar. I övrigt noterades bl.a. minskad kroppsvikt, lägre relativ mjälteväkt, högre relativ sköldkörtelväkt, levercellsnekros och förändringar vid hematologisk och biokemisk analys.

Reproduktionseffekter

Vid långsam infusion av NaCN (implantation under huden) med frisättning av 6,18-6,35 mg/kg bw/timme, dvs. ca 148-152 mg/kg bw/dag (totaldosen motsvarar >30-40 ggr LD₅₀) dag 6-9 under dräktighet, rapporterades i en studie på hamster tecken på förgiftning hos moderdjuren, framför allt vid den högsta dosen. Högt incidens allvarliga missbildningar och resorptioner påvisades vid alla dosnivåer (19). I ett annat (76) rapporterades tillväxthämning och i mindre utsträckning hjärnhinnebräck/ryggmärgshinnebräck och död hos foster vid injektion i bukålan på råttor under de första 15 dagarna av dräktigheten av 3 mg KCN/kg bw (per injektion) i vattenlösning.

I ett försök där 6 mg NaCN/kg bw i vattenlösning gavs peroralt till råttor dag 10 under dräktigheten noterades morfologiska anomalier hos några foster 48 timmar efter administrationen. Kliniska tecken på toxicitet (inklusive dödsfall) påvisades hos moderdjuren (71). I studier på gris och råttor (80, 81) som tillfördes kassava-baserad föda med tillsats av upp till 1250 mg KCN/kg under dräktighet påvisades inga reproduktionstoxiska effekter, annat än smärre metaboliska skillnader och minskade relativa organvikter hos foster (vid doser vilka gav effekter på moderdjuren).

I en NTP-studie gavs 30, 100 eller 300 mg NaCN/l dricksvatten till mus eller råttor (råttor: ca 1,6-13 mg CN/kg bw/dag; mus: ca 3-27 mg CN/kg bw/dag) under 13 veckor och djuren studerades med avseende på olika reproduktionsparametrar

(lägre doser studerades ej med avseende på reproduktionstoxicitet). Effekter påvisades speciellt hos råttor, men dessa förändringar bedömdes av författarna som "troligen otillräckliga för att minska fertiliteten hos råttor". Signifikant, dosberoende reduktion av "cauda epididymalvikten" (alla dosgrupper) samt dosberoende minskning (signifikant i högdosgruppen) av bistestikel- och testikelvikten noterades hos råttor. Hos mus var "cauda epididymalvikten" och bistestikelvikten signifikant lägre i högdosgruppen. Antalet spermier/testikel var signifikant lägre i högdosgruppen hos råttor. Vidare var spermierörligheten lägre hos råttor (alla dosgrupper), men detta bedömdes inte vara biologiskt signifikant. En förändrad estruscykel kunde påvisas hos honråttor vid de båda högsta dosnivåerna, medan ingen påverkan på estruscykeln rapporterades hos honmöss (34). Påverkan på spermatogenesis (signifikant lägre relativ frekvens av stadium 8 tubuli i testiklarna, degenerativa förändringar med ökad förekomst av onormala sädesceller i testiklarna) visades i en studie på hund vid administration under 14 veckor av föda innehållande NaCN i en mängd som gav 1,04 mg CN/kg bw/dag (47).

Dos-effekt/dos-responssamband

Få tillförlitliga mätningar av halten cyanid i luft i samband med yrkesmässig exponering för HCN, NaCN eller KCN föreligger. I de flesta studier där lufthalter redovisats kan exponering för cyanid genom t.ex. hudupptag inte uteslutas och det är därför svårt att fastställa några säkra dos-responssamband. Därtill kommer problemet med blandexponering. Förgiftningssymptom tydande på effekter på bl.a. CNS samt irritation av luftvägarna har emellertid rapporterats i flera studier. Även effekter på sköldkörteln har noterats vid exponering för HCN och cyanidsalter och detta har tolkats som möjliga långtidseffekter av exponeringen. I ett arbete (22) uppgavs att effekter på centrala nervsystemet (bl.a. två psykoser, huvudvärk, kräkningar, yrsel, svaghet, förändringar avseende smak och lukt) var vanligare hos exponerade personer än hos kontroller och att lufthalterna av cyanid i andningszonen (15-minutersprov) hos exponerade arbetare hade uppmätts till mellan 4,2 och 12,4 ppm (medelkoncentrationer 6,4-10,4 ppm). Vid samma lufthalter noterades även effekter på sköldkörteln hos exponerade personer (tabell 1). Inga data ger vid handen att ett hudupptag av cyanid förelegat i denna studie.

Baserat på erfarenhet från läkemedelsinfusion till akut sjuka patienter har den maximala avgiftningshastigheten för cyanid hos människa beräknats till omkring 60 µg CN/minut (74). Denna avgiftningshastighet motsvarar upptaget vid inhalationsexponering för ca 3 mg/m³, om man antar att den inandade luftmängden är 20 l/minut och upptaget 100%. Denna beräkning anger således att vid högre exponeringsnivåer kan en ackumulering av cyanid äga rum i kroppen. Beräkningar baserade på samma erfarenhet anger också att det redan vid ca 6 timmars kontinuerlig exponering för 4 mg/m³ kan tänkas uppkomma cyanidnivåer i blod som ger biokemiskt detekterbara metaboliska störningar.

Dos-effektsamband i djurförsök med HCN, NaCN och KCN sammanfattas i tabell 2 och 3. Effekter på hjärna har påvisats vid dagliga perorala engångsdoser på 0,5 mg NaCN/kg bw (motsvarar 0,27 mg CN/kg bw/dag), medan påverkan på beteende/sköldkörtelhormoner noterats vid upprepad exponering för perorala engångsdoser av KCN à 1 mg/kg bw (motsvarar 0,4 mg CN/kg bw/dag) (36, 45). Lägre doser testades ej. Vid administration av något högre dosnivåer NaCN via födan har effekter på binjurar, njurar, sköldkörtel och bukspottkörtel samt påverkan på spermatogenesisen rapporterats.

Slutsatser

Den kritiska effekten av cyanid vid yrkesmässig exponering är påverkan på CNS. I samband med yrkesmässig exponering har kraftiga effekter på nervsystemet rapporterats vid lufthalter av cyanid (andningszonen) på 4-12 ppm. Även viss sköldkörtelpåverkan har påvisats vid samma lufthalter (4-12 ppm). Liknande toxiska effekter på CNS och sköldkörtel har även rapporterats hos försöksdjur vid exponering för HCN, NaCN eller KCN. Farmakologiska studier tyder på att cyanid kan ackumuleras i kroppen vid lufthalter omkring ca 3 ppm. Cyanid upptas snabbt via huden och kan ge akuta förgiftningar med dödsfall.

Tabell 1. Samband mellan inhalationsexponering och effekt hos människa vid exponering för cyanid.

Exponering	Effekt	Referens
270 ppm	dödlig genast (döden inträder efter 6-8 minuter)	25
181 ppm	dödlig efter 10 minuter	30
135 ppm	dödlig efter 30 minuter	30
110-135 ppm	livsfarlig/dödlig inom 1/2-1 timme	25
4,2-12,4 ppm* (medel 6,4-10,4 ppm)	huvudvärk, svaghet, förändringar avseende smak och lukt, yrsel, halsirritation, kräkningar, andnöd vid ansträngning, tårflöde, smärta i hjärtrakten, psykoser, mild till måttlig sköldkörtelförstoring blodbildsförändringar (bl.a. högre hemoglobinnivåer och lymfocytal)	22

*yrkesmässig exponering (pläteringsbad innehållande bl.a. 3% NaCN och 3% kopparcyanid)

Tabell 2. Samband mellan exponering och effekt vid inhalationsexponering för HCN i några djurexperimentella studier.

Exponering	Djurslag	Effekt	Referens
100 ppm, 19 min	apa	bl.a. hyperventilation, förändringar i hjärtrytm, oförmåga att flytta på sig	67
63 ppm, 30 min	mus	DC ₅₀ , intermittent sensorisk irritation	58
60 ppm, 30 min	apa	något ökad respiratorisk minutvolym, förändrat EEG och reducerad amplitud av ”auditory cortical evoked potential” mot slutet av exponeringstiden	66
55 ppm, 30 min	råtta	ökat transtorakalt tryck, luftflöde och tidalvolym, minskad tänjbarhet av lungvävnaden, andningshastighet och minutvolym, minskad halt fosfolipider i lungan	9
45 ppm, 30 min/dag, periodisk exponering, 28-96 dagar	hund	andnöd, kräkningar, diarré, darrningar, kramper, påverkad rörelseförmåga, koma, död, histologiska förändringar i hjärnan	4
45 ppm, 30 min	mus	bestående sidoläge	25
45 ppm, 25 min	katt	bestående sidoläge	25
45 ppm, 15 min	hund	bestående sidoläge	25
0,5 ppm, 4 veckor, kontinuerlig expon.	kanin	inga behandlingsrelaterade effekter på hjärta och lungor	42, 43

Tabell 3. Samband mellan exponering och effekt vid upprepad peroral eller subkutan administration av NaCN och KCN i några djurexperimentella studier.

Exponering	Dos som CN mg/kg bw/dag	Djurslag	Effekt	Ref
2 mg NaCN/kg bw/dag peroralt, 14,5 mån	1,1	hund	ibland kramper, andnöd, kräkningar i samband med administrationen; inflamma- toriska förändringar i mag- tarmkanalen, degenerativa förändringar i CNS, blod- bildsförändringar	36
NaCN i födan, 14 v (motsvarande 10,8 mg HCN/kg föda)	1,04	hund	nefros, hyperplasi o hypertrofi av binjurarna, påverkan på spermatogenesisen	47
NaCN i födan, 14 v (motsvarande 10,8 mg HCN/kg föda)		hund	sänkning av serum T ₃ , ngt ökad sköldkörtelvikt, hyperplasi av sköldkörteln, nekros, fibros o atrofi av bukspottkörteln, lägre viktökning	48, 49
1,4 mg KCN/kg bw/inj. under huden, 1 gång/v, 22 v	0,57 (per injektion)	råtta	degenerativa förändringar i CNS, minskade vitamin B ₁₂ nivåer i levern	24, 77
10 mg NaCN/l dricksv. 0,9-1 mg/kg bw/dag, 13 v	0,5	råtta	något minskad viktökn. (handjur)	34
1 mg KCN/kg bw/dag peroralt, 24 v	0,4	gris	sänkning av T ₃ o T ₄ i blod, ökning av blodglukos, påverkan på beteendet	45
0,5 mg NaCN/kg bw/dag peroralt, 13,5 mån	0,27	hund	akuta förgiftningssymptom efter 53 veckor; inflamma- toriska förändringar i magtarmkanalen o lättare degenerativa förändringar i CNS, blodbildsförändringar	36
3 mg NaCN/l dricksv. 0,3 mg/kg bw/dag, 13 v	0,16	råtta	inga anmärkningsvärda effekter	34

Referenser

1. Abuye C, Kelbessa U, Wolde-Gebriel S. Health effects of cassava consumption in south Ethiopia. *East Afric Med J* 1998;75:166-170.
2. Adewusi SRA, Akindahunsi AA. Cassava processing, consumption, and cyanide toxicity. *J Toxicol Environ Health* 1994;43:13-23.
3. Ansell M, Lewis FAS. A review of cyanide concentrations found in human organs. *J Forensic Med* 1970;17:148-155.
4. ATSDR. *Toxicological profile for cyanide (update)*. PB98-101207. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, USA, 1997.
5. Ballantyne B. Acute systemic toxicity of cyanides by topical application to the eye. *J Toxicol-Cut Ocular Toxicol* 1983;2:119-129.
6. Ballantyne B. Toxicology of cyanides. In: Ballantyne B, Marrs TC, eds. *Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides*. Bristol: Wright, 1987:41-126.
7. Banerjee KK, Bishayee A, Marimuthu P. Evaluation of cyanide exposure and its effect on thyroid function of workers in a cable industry. *J Occup Environ Med* 1997;39:258-260.
8. Beasley DMG, Glass WI. Cyanide poisoning: pathophysiology and treatment recommendations. *Occup Med* 1998;48:427-431.
9. Bhattacharya R, Kumar P, Sachan AS. Cyanide induced changes in dynamic pulmonary mechanics in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1994;38:281-284.
10. Bhattacharya R, Lakshmana Rao PV. Cyanide induced DNA fragmentation in mammalian cell cultures. *Toxicology* 1997;123:207-215.
11. Blanc P, Hogan M, Mallin K, Hryhorczuk D, Hessl S, Bernard B. Cyanide intoxication among silver-reclaiming workers. *J Am Med Assoc* 1985;253:367-371.
12. Cagianut B, Schnebli HP, Rhyner K, Furrer J. Decreased thiosulfate sulfur transferase (rhodanese) in Leber's hereditary optic atrophy. *Klin Wochenschr* 1984;62:850-854.
13. Calabrese EJ. Possible adverse side effects from treatment with laetrile. *Med Hypotheses* 1979;5:1045-1049.
14. Carlsson L, Mlingi N, Juma A, Ronquist G, Rosling H. Metabolic fates in humans of linamarin in cassava flour ingested as stiff porridge. *Food Chem Toxicol* 1999;37:307-312.
15. Chandra H, Gupta BN, Bhargava SK, Clerk SH, Mahendra PN. Chronic cyanide exposure - a biochemical and industrial hygiene study. *J Anal Toxicol* 1980;4:161-165.
16. Cliff J, Lundquist P, Rosling H, Sörbo B, Wide L. Thyroid function in cassava-eating population affected by epidemic spastic paraparesis. *Acta Endocrinol* 1986;113:523-528.
17. De Flora S. Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis* 1981;2:283-298.
18. De Flora S, Zanacchi P, Camoirano A, Bennicelli C, Badolati GS. Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat Res* 1984;133:161-198.
19. Doherty PA, Ferm VH, Smith RP. Congenital malformations induced by infusion of sodium cyanide in the golden hamster. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982;64:456-464.
20. Dugard PH. The absorption of cyanide through human skin in vitro from solutions of sodium cyanide and gaseous HCN. In: Ballantyne B, Marrs TC, eds. *Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides*. Bristol: Wright, 1987:127-137.
21. Einhorn IN. Physiological and toxicological aspects of smoke produced during the combustion of polymeric materials. *Environ Health Persp* 1975;11:163-189.
22. El Ghawabi SH, Gaafar MA, El-Saharti AA, Ahmed SH, Malash KK, Fares R. Chronic cyanide exposure: a clinical, radioisotope, and laboratory study. *Br J Ind Med* 1975;32:215-219.

23. Elkins HB. *The Chemistry of Industrial toxicology*. New York: John Wiley & Sons, 1959:94-95.
24. EPA. *Drinking water criteria document for cyanide*. PB92-173319. US Environmental Protection Agency, Springfield VA, USA: NTIS, 1992.
25. Flury F, Zernik F. *Schädliche Gase*. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1931:400-409.
26. Foulds WS, Chisholm IA, Bronte-Stewart J, Wilson T. Cyanide induced optic neuropathy. *Ophthalmologica* 1969;158:350-358.
27. Freeman AG. Optic neuropathy and chronic cyanide intoxication: a review. *J R Soc Med* 1988;81:103-106.
28. Friedman MA, Staub J. Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and carcinogens as a potential simple mammalian assay for mutagenesis. *Mutat Res* 1976;37:67-76.
29. Gettler AO, Baine JO. The toxicology of cyanide. *Am J Med Sci* 1938;195:182-198.
30. Hall AH, Rumack BH. Clinical toxicology of cyanide. *Ann Emerg Med* 1986;15:1067-1074.
31. Hall VA, Guest JM. Sodium nitroprusside-induced cyanide intoxication and prevention with sodium thiosulfate prophylaxis. *Am J Crit Care* 1992;1:19-27.
32. Hardy HL, Jeffries WM, Wasserman MM, Waddell WR. Thiocyanate effect following industrial cyanide exposure. *N Engl J Med* 1950;242:968-972.
33. Hartung R. Cyanides and nitriles. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 1994:3119-3172.
34. Hébert CD. NTP technical report on toxicity studies of sodium cyanide. *NTP Toxicity Report Series 37*. NIH Publication 94-3386. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, USA, 1993.
35. Henderson L, Wolfreys A, Fedyk J, Bourner C, Windebank S. The ability of the Comet assay to discriminate between genotoxins and cytotoxins. *Mutagenesis* 1998;13:89-94.
36. Hertting G, Kraupp O, Schnetz E, Wuketich S. Untersuchungen über die Folgen einer chronischen Verabreichung akut toxischer Dosen von Natriumcyanid an Hunden. *Acta Pharmacol Toxicol* 1960;17:27-43.
37. Hlyńczak JA, Kersten E, Fokt M, Wysocki K, Raczynski A, Michaliszyn J. Über den Gehalt einiger Metalle im Serum beruflich HCN-exponierter Frauen. *Z ärztl Fortbild* 1980;74:589-591.
38. Hlyńczak JA, Kersten E, Wysocki K, Stamm E, Fokt M, Raczynski A, Untersuchungen zur Aktivität einiger Enzyme im Serum HCN-exponierter Frauen. *Z ärztl Fortbild* 1980;74:591-593.
39. Holland MA, Kozłowski LM. Clinical features and management of cyanide poisoning. *Clin Pharmacy* 1986;5:737-741.
40. Homan ER. Reactions, processes and materials with potential for cyanide exposure. In: Ballantyne B, Marrs TC, eds. *Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides*. Bristol: Wright, 1987:1-21.
41. Howlett WP, Brubaker GR, Mlingi N, Rosling H. Konzo, an epidemic upper motor neuron disease studied in Tanzania. *Brain* 1990;113:223-235.
42. Hugod C. Effect of exposure to 0,5 ppm hydrogen cyanide singly or combined with 200 ppm carbon monoxide and/or 5 ppm nitric oxide on coronary arteries, aorta, pulmonary artery, and lungs in the rabbit. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;44:13-23.
43. Hugod C. Myocardial morphology in rabbits exposed to various gas-phase constituents of tobacco smoke. *Atherosclerosis* 1981;40:181-190.
44. Hägg G. *Allmän och oorganisk kemi*, 5th ed. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1963:564.
45. Jackson LC. Behavioral effects of chronic sublethal dietary cyanide in an animal model: implications for humans consuming cassava. *Hum Biol* 1988;60:597-614.
46. Jones DA. Why are so many food plants cyanogenic? *Phytochem* 1998;47:155-162.

47. Kamalu BP. Pathological changes in growing dogs fed on a balanced cassava (*Manihot esculenta* Crantz) diet. *Brit J Nutr* 1993;69:921-934.
48. Kamalu BP. The effect of a nutritionally-balanced cassava (*Manihot esculenta* Crantz) diet on endocrine function using the dog as a model 1. Pancreas. *Br J Nutr* 1991;65:365-372.
49. Kamalu BP. The effect of a nutritionally-balanced cassava (*Manihot esculenta* Crantz) diet on endocrine function using the dog as a model 2. Thyroid. *Br J Nutr* 1991;65:373-379.
50. Kleinhofs A, Smith JA. Effect of excision repair on azide-induced mutagenesis. *Mutat Res* 1976;41:233-240.
51. Kushi A, Matsumoto T, Yoshida D. Mutagen from the gaseous phase of protein pyrolyzate. *Agric Biol Chem* 1983;47:1979-1982.
52. Landahl HD, Herrmann RG. Retention of vapors and gases in the human nose and lung. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1950;1:36-45.
53. Leuschner J, Winkler A, Leuschner F. Toxicokinetic aspects of chronic cyanide exposure in the rat. *Toxicol Lett* 1991;57:195-201.
54. Levin BC, Paabo M, Gurman JL, Harris SE. Effects of exposure to single or multiple combinations of the predominant toxic gases and low oxygen atmospheres produced in fires. *Fundam Appl Toxicol* 1987;9:236-250.
55. Lewis JL, Rhoades CE, Gervasi PG, Griffith WC, Dahl AR. The cyanide-metabolizing enzyme rhodanese in human nasal respiratory mucosa. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;108:114-120.
56. Lundquist P, Rosling H, Sörbo B. The origin of hydrogen cyanide in breath. *Arch Toxicol* 1988;61:270-274.
57. Maehly AC, Swensson Å. Cyanide and thiocyanate levels in blood and urine of workers with low-grade exposure to cyanide. *Int Arch Arbeitsmed* 1970;27:195-209.
58. Matijak-Schaper M, Alarie Y. Toxicity of carbon monoxide, hydrogen cyanide and low oxygen. *J Combust Toxicol* 1982;9:21-61.
59. NIOSH. *Criteria for a recommended standard*. Occupational exposure to hydrogen cyanide and cyanide salts. US Department of Health, Education and Welfare. DHEW Publication No 77-108. Washington DC: US Government Printing Office, 1976.
60. Okoh PN. Excretion of ¹⁴C-labeled cyanide in rats exposed to chronic intake of potassium cyanide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;70:335-339.
61. Olusi SO, Oke OL, Odusote A. Effects of cyanogenic agents on reproduction and neonatal development in rats. *Biol Neonate* 1979;36:233-243.
62. Osuntokun BO, Monekosso GL. Degenerative tropical neuropathy and diet. *Br Med J* 1969;3:178-179.
63. Painter RB, Howard R. The HeLa DNA-synthesis inhibition test as a rapid screen for mutagenic carcinogens. *Mutat Res* 1982;92:427-437.
64. Peden NR, Taha A, McSorley PD, Bryden GT, Murdoch IB, Anderson JM. Industrial exposure to hydrogen cyanide: implications for treatment. *Br Med J* 1986;293:538.
65. Potter L. The successful treatment of two recent cases of cyanide poisoning. *Br J Ind Med* 1950;7:125-130.
66. Purser DA. A bioassay model for testing the incapacitating effects of exposure to combustion product atmospheres using cynomolgus monkeys. *J Fire Sci* 1984;2:20-36.
67. Purser DA, Grimshaw P, Berrill KR. Intoxication by cyanide in fires: a study in monkeys using polyacrylonitrile. *Arch Environ Health* 1984;39:394-400.
68. Riedorf F. Noxious gases and vapors. In: Di Palma JR ed. *Drill's Pharmacology in Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1971:1189-1194.
69. Rietveld EC, Delbressine LPC, Waegemaekers THJM, Seutter-Berlage F. 2-Chlorobenzylmercapturic acid, a metabolite of the riot control agent 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS) in the rat. *Arch Toxicol* 1983;54:139-144.

70. Rizzo JF, Lessell S. Tobacco amblyopia. *Am J Ophthalmol* 1993;116:84-87.
71. Saillenfait AM, Sabaté JP. Comparative developmental toxicities of aliphatic nitriles: in vivo and in vitro observations. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;163:149-163.
72. Sandberg CG. A case of chronic poisoning with potassium cyanide? *Acta Med Scand* 1967;181:233-236.
73. Schulz V. Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:239-251.
74. Schulz V, Gross R, Pasch T, Busse J, Loeschcke G. Cyanide toxicity of sodium nitroprusside in therapeutic use with and without sodium thiosulphate. *Klin Wochenschr* 1982;60:1393-1400.
75. Schütze W. Über die Gefährdung von Mensch und Tier durch grosse Konzentrationen einiger giftiger Gase von der Haut aus. *Arch Hyg* 1927;98:70-83.
76. Singh JD. The lethality and teratogenicity of potassium cyanide in rat. *Teratology* 1982;25:84A.
77. Smith ADM, Duckett S, Waters AH. Neuropathological changes in chronic cyanide intoxication. *Nature* 1963;200:179-181.
78. Solberg Y, Rosner M, Belkin M. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Surv Ophthalmol* 1998;42:535-547.
79. Spencer PS. Food toxins, AMPA receptors, and motor neuron diseases. *Drug Metab Rev* 1999;31:561-587.
80. Tewe OO, Maner JH. Long-term and carry-over effect of dietary inorganic cyanide (KCN) in the life cycle performance and metabolism of rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;58:1-7.
81. Tewe OO, Maner JH. Performance and pathophysiological changes in pregnant pigs fed cassava diets containing different levels of cyanide. *Res Vet Sci* 1981;30:147-151.
82. Tor-Agbidye J, Palmer VS, Lasarev MR, Craig AM, Blythe LL, Sabri MI, Spencer PS. Bioactivation of cyanide to cyanate in sulfur amino acid deficiency: relevance to neurological disease in humans subsisting on cassava. *Toxicol Sci* 1999;50:228-235.
83. Tylleskär T, Howlett WP, Rwiza HT, Aquilonius SM, Stålberg E, Lindén B, Mandahl A, Larsen HC, Brubaker GR, Rosling H. Konzo: a distinct disease entity with selective upper motor neuron damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:638-643.
84. Umeda M, Nishimura M. Inducibility of chromosomal aberrations by metal compounds in cultured mammalian cells. *Mutat Res* 1979;67:221-229.
85. Valade MP. Lésions du système nerveux central dans les intoxications chroniques expérimentales par l'acide cyanhydrique gazeux. *Bull Acad Natl Med* 1952;136:280-285.
86. Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER. Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;42:417-423.
87. Vock EH, Lutz WK, Hormes P, Hoffmann HD, Vamvakas S. Discrimination between genotoxicity and cytotoxicity in the induction of DNA double-strand breaks in cells treated with etoposide, melphalan, cisplatin, potassium cyanide, Triton X-100, and γ -irradiation. *Mutat Res* 1998;413:83-94.
88. Wilson J. Cyanide in human disease. In: Ballantyne B, Marrs TC, eds. *Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides*. Bristol: Wright, 1987:292-311.
89. Wolfsie JH. Treatment of cyanide poisoning in industry. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1951;4:417-425.
90. Wood JL. Biochemistry. In: Newman AA. ed. *Chemistry and Biochemistry of Thiocyanic Acid and its derivatives*. New York: Academic Press, 1975:156-221.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Toluendiisocyanat (TDI), difenylmetandiisocyanat (MDI), hexametylendiisocyanat (HDI)

2001-05-30

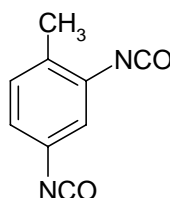
Underlaget uppdaterar delvis tidigare vetenskapliga underlag från 1982 och 1988 (130, 74). Ett stort antal olika isocyanater finns och det nu föreliggande underlaget omfattar tre av de vanligast förekommande isocyanaterna toluen-2,4-diisocyanat (2,4-TDI) och toluen-2,6-diisocyanat (2,6-TDI), difenylmetan-4,4'-diisocyanat (MDI) och hexametylen-diisocyanat (HDI). Termiska nedbrytningsprodukter som bildas från polyuretanprodukter behandlas inte.

Kemisk-fysikaliska egenskaper och användning

Toluen-2,4-diisocyanat (2,4-TDI)

CAS nr	584-84-9
Synonymer	2,4-toluendiisocyanat; 2,4-diisocyanatotoluen; 4-metyl-1,3-fenylen diisocyanat

Strukturformel

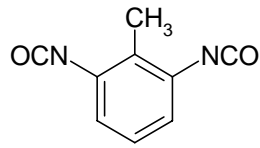


Smältpunkt (°C)	21,0
Flampunkt (°C)	135

Toluen-2,6-diisocyanat (2,6-TDI)

CAS nr	91-08-7
Synonymer	2,6-toluendiisocyanat, 2,6-diisocyanatotoluen, 2-metyl-1,3-fenylen diisocyanat

Strukturformel



2,4-TDI:/2,6-TDI (4:1)

CAS nr	26471-62-5
Smältpunkt (°C)	12,5 - 13,5
Flampunkt (°C)	132

För alla ovan:

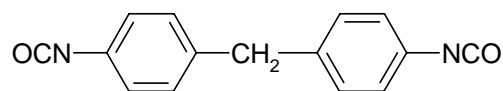
Summaformel:	C ₉ H ₆ N ₂ O ₂
Molvikt	174,16
Densitet, vätska (g/cm ³ , 25°C)	1,22
Densitet, Ånga (luft=1)	6,0
Kokpunkt (°C)	251
Ångtryck (Pa, 25°C)	2,7
Mättnadskoncentration (ppm)	27
Omräkningsfaktor	1 µg/m ³ = 0,138 ppb; 1 ppb = 7,239 µg/m ³

Difenylmetan-4,4'-diisocyanat (MDI)

CAS nr	101-68-8
Synonymer	metylenbis(fenylisocyanat); 4,4'-difenylmetandiisocyanat; bis(1,4-isocyanatofenyl)-metan

Summaformel: C₁₅H₁₀N₂O₂

Strukturformel



Molvikt	250,3
Densitet, vätska (g/cm ³ , 25°C)	1,23
Densitet, Ånga	8,5
Kokpunkt (°C)	314
Smältpunkt (°C)	39,5
Flampunkt (°C)	196
Ångtryck (Pa, 25°C)	6,7 x 10 ⁻⁴
Mättnadskoncentration (ppb)	6,6
Omräkningsfaktor	1 µg/m ³ = 0,096 ppb; 1 ppb = 10,40 µg/m ³

Hexametylen- 1,6-diisocyanat (HDI)

CAS nr	822-06-0
Synonymer	1,6-diisocyanatohexan
Summaformel:	$C_8H_{12}N_2O_2$
Strukturformel	$OCN-(CH_2)_6-NCO$
Molvikt	168
Densitet, vätska (g/cm ³)	1,04
Kokpunkt (°C)	212,8
Smältpunkt (°C)	-67
Flampunkt (°C)	140
Ångtryck (Pa, 20°C)	1,3
Mättnadskoncentration (ppm)	13
Omräkningsfaktor	1 µg/m ³ = 0,143 ppb; 1 ppb = 6,991 µg/m ³

Isocyanater kännetecknas av att de innehåller den reaktiva –N=C=O gruppen. Vissa diisocyanater är flyktiga vid rumstemperatur (TDI, HDI) medan andra måste upphettas eller aerosoliseras (MDI) för att kunna inhaleras. MDI och TDI används oftast i form av en blandning av olika isomerer och/eller i prepolymeriserad form. TDI som används i arbetslivet och förekommer kommersiellt är vanligen blandningar av 2,4-TDI och 2,6-TDI i förhållandet 4:1 eller 65:35. MDI förekommer vanligen i form av en blandning av flera isomerer och oligomerer. En vanlig sammansättning är 30-40% difenylmetan-4,4'-diisocyanat, 2,5-4,0% difenylmetan-2,4'-diisocyanat, 0,1-0,2% difenylmetan-2,2'-diisocyanat och återstoden (50-60%) oligomerer. HDI förekommer sällan som monomer utan oftast som addukter.

Isocyanater används vid framställning av polyuretan som förekommer i mjuk och styv skumplast, isoleringsmaterial, tvåkomponentslim, gummimaterial, samt olika typer av lack och härdare. TDI används framförallt vid framställning av lågvisköst polyuretanskum medan MDI används för framställning av styvare polyuretanprodukter i bland annat katalysatorer. TDI och MDI används för framställning av ytbelägningsmaterial för exempelvis transportrännor inom gruvindustri och lantbruk samt flera andra industrier såsom skoindustrin för framställning av skosulor och bilindustrin vid tillverkning av stötdämpare. MDI används vid framställning av bindemedel till gjutformar inom gjuteribranchen. MDI används även i plastgips i ortopedkirurgiska bandagematerial.

Luktröskeln för TDI har angivits till 360-920 µg/m³ (53) och MDI har angivits sakna lukt (51). Uppgifter om luktröskel för HDI saknas.

Mätning av TDI, MDI och HDI i luft

Att mäta isocyanater i luft är komplicerat av flera skäl (97, 129). Isocyanater, som är mycket reaktiva föreningar, kan förekomma som gas och i aerosoler med varierande partikelstorlek. Mätmetodiken måste vara specifik och mycket känslig eftersom gränsvärdena är låga.

På grund av isocyanaternas reaktivitet måste de provtas med kemisorption, dvs derivatiseras med hjälp av ett reagens i lösning eller på ett reagensimpregnerat fast medium, med efterföljande kromatografisk analys. Före införandet av kromatografisk metodik användes den spektrofotometriska Marcalimetoden (86). Mätningar utförda med denna metod måste idag betraktas med stor skepsis på grund av denna metods otillräckliga känslighet och specificitet. Under okomplicerade förhållanden kan Marcalimetoden ge tillförlitliga mätvärden vad gäller TDI-bestämning.

De viktigaste reagensen för isocyanatderivatisering som använts i kombination med kromatografisk analys under de senaste 20 åren är:

N-[(4-nitrofenyl)metyl]propylamin ("NITRO-reagens")

9-(N-metylaminometyl)-antracen (MAMA)

1-(2-pyridyl)-piperazin (PP)

1-(2-metoxifenyl)-piperazin (MP)

1-(9-antracenylnmetyl)-piperazin (MAP)

tryptamin (TRYP)

di-*n*-butylamin (DBA)

För mätning av TDI, MDI och HDI är de viktigaste parametrarna fördelningen gas/partiklar och eventuella isocyanatpartiklars storlek och reaktivitet. Under vissa omständigheter misstänks partiklarna inte reagera tillräckligt snabbt med reagenset vid provtagning på reagensimpregnerat filter, varför provtagning i impinger krävs, exempelvis vid sprutning av snabbhärdande MDI-produkter (4). Partiklar <2 µm uppfångas å andra sidan inte effektivt i en impinger. I miljöer som innehåller snabbhärdande partiklar >2 µm och partiklar <2 µm rekommenderas därför provtagning i impinger följd av ett reagensbelagt glasfiberfilter (47, 128). En av de internationellt mest använda metoderna är provtagning med impinger innehållande MP i toluen eller glasfiberfilter belagda med MP (47). I Sverige har MAMA i toluen använts i stor utsträckning (11). Vid mätning av monomer TDI, MDI och HDI i miljöer där sådana genereras i samband med polyuretanbildning är reagensvalet som regel inte kritiskt. DBA i toluen har flera fördelar framför andra reagens (135), men motsatsen har också visats (67). Reagensbelagda filter bör som regel extraheras i fält efter provtagning. När det gäller mätning av TDI, MDI och HDI i komplexa miljöer, som vid termisk sönderdelning av polyuretanprodukter, är för närvarande kunskapen begränsad om effektiviteten av olika reagens och provtagningsmetoder.

Separation av isocyanater före analys görs uteslutande med vätskekromatografi. För identifiering och kvantifiering används en kombination av en eller flera detektorer, såsom UV, fluorescens eller elektrokemisk (97, 129). I prover från komplexa mätmiljöer är identifiering och kvantifiering med masspektrometri nödvändigt. DBA är det reagens som studerats mest i samband med masspektrometrisk analys (54, 57, 136). Internationell standardisering pågår av metoder som bygger på MP, MAP, DBA och kombinationer av olika reagens och provtagningsmetoder (54).

Sammanfattningsvis visar dagens kunskap att tidigare mätningar av isocyanater, framför allt i komplexa miljöer (t.ex. vid termisk sönderdelning), kan vara behäftade med betydande fel, speciellt innan kromatografiska metoder började användas. Vid impingerprovtagning kan dessutom halterna ha underskattats på grund av att partiklar <2 µm ej uppfångats. Vid kromatografisk analys av derivatiserade isocyanater utan masspektrometrisk konfirmering kan halter överskattas, och i de fall derivatiseringen är långsam kan konkurrerande reaktioner innebära att halterna underskattas. Vid bedömning av resultaten från epidemiologiska studier måste därför alltid den använda mätmetoden evalueras. För att bedöma en studie som tillförlitlig är det ett krav att mätningar utförts med moderna kromatografiska metoder. Ett undantag är emellertid mätningar i okomplicerade situationer där bestämning med Marcali-metoden kan accepteras.

Upptag, biotransformation och utsöndring

Studier på råttor och marsvin har visat att upptag av inhalerat TDI sker i centrala luftvägar och långt ut i luftvägsträdet (61). Isocyanater binds generellt mycket snabbt till proteiner (62). På råttor har man påvisat upptag av TDI via huden efter tre timmars daglig exponering under fyra på varandra följande dagar (115).

Isocyanater är genom sin $-N=C=O$ grupp mycket reaktiva substanser som ger addukter. Efter exponering för isocyanater kan motsvarande aminer påvisas i urin efter upparbetning med ett hydrolyssteg. Sålunda kan toluendiaminer (TDA) påvisas efter exponering för TDI (115), 4,4'-metyldianilin (MDA) och N-acetyl-4,4'-metyldianilin (AcMDA) efter exponering för MDI (124) och 1,6-hexametyldiamin (HDA) efter exponering för HDI (15). Baserat på *in vitro* försök har man antagit att toxiciteten för isocyanater delvis beror på att isocyanat-glutationkonjugat distribueras till olika organ via cirkulationen och att fritt isocyanat avges i perifer vävnad. Detta sker speciellt vid låg lokal koncentration av glutation (GSH) eller förhöjt pH (14, 102). Distributionen av isocyanater i den mänskliga organismen är emellertid i alla väsentliga delar okänd.

Data rörande metabolisering av isocyanater är sparsamma. I försök där råttor fått ^{14}C -märkt TDI i höga doser (900 mg/kg kroppsvikt) i födan bildades olösliga polymerer i magsäcken vilket ej skedde vid lägre doser (60 mg/kg kroppsvikt) (53). 2,6-TDI-metaboliter utsöndras huvudsakligen via faeces. Efter oral tillförsel av 2,6-TDI i oljelösning (900 mg/kg) bildades polymerer i mag-tarmkanalen och man påvisade kvarvarande 2,6-TDI-polymerer fortfarande 72 timmar efter intag. Halveringstiden för 2,6-TDI i vattenlösning i ventrikeln är mindre än 2 minuter och halveringstid i serum är <30 sekunder (53). I djurförsök har man påvisat MDI och TDI i epitel och subepitelialt från näsa till terminala bronkioler. Efter inhalation av TDI har TDI-protein-komplex påvisats i luftvägsvävnad hos marsvin (60). I bronkoalveolär lavagevätska från TDI-exponerade marsvin påträffades fem TDI-proteinkomplex av vilka TDI-albumin var det vanligaste (56). Vid exponering för luftburet 2,4-TDI och 2,6-TDI binds detta huvudsakligen till albumin i plasma hos människa (70). TDI-hemoglobinkomplex har påvisats hos marsvin

efter inhalation av TDI (27). Efter inhalation av ¹⁴C-märkt TDI hos råttor fann Kennedy och medarbetare den högsta radioaktiviteten i luftvägar, mag-tarmkanal och blod i nämnd ordning. Radioaktiviteten i plasma var linjärt relaterad till dosen inhalerat ¹⁴C-TDI och ¹⁴C-inmärkta föreningar förekom nästan till 100% i form av konjugat (63).

Biologisk exponeringsmätning

Hos försökspersoner som exponerades för HDI i kammare (3,6 ppb under 7,5 timmar) påvisades motsvarande amin (1,6-hexametylendiamin, HDA) i hydrolyserad urin (15). Den biologiska halveringstiden var cirka 1 timme. I en motsvarande studie med lägre halter i luft (1,7-3,1 ppb under 2 timmar) var halterna i urinen proportionella mot de i luften och halveringstiden 2,5 timmar (134). HDA kunde inte påvisas i ohydrolyserad urin, vilket talar för att metaboliten föreligger som addukt. I ingen av studierna kunde HDA detekteras i plasma (15, 134). HDA kunde påvisas i hydrolyserad urin från billackerare exponerade för prepolymeriserad HDI (116) eller vid framställning av HDI-monomerer (80). Hos fyra av 22 billackerare, som exponerades för HDI-baserad lack, men som bar andningsskydd, kunde HDA påvisas i hydrolyserad urin; ingen av sju kontroller hade detekterbara halter (149).

Hos försökspersoner exponerade för 2,4- och 2,6-TDI i kammare (5,5 ppb under 7,5 timmar) kunde motsvarande aminer påvisas i plasma och urin, efter hydrolysis, med GC-MS (125). Eliminationen från plasma var långsam. I urin fanns två eliminationsförlopp, ett långsamt och ett snabbt; det senare hade en biologisk halveringstid på 1-2 timmar. Hos två personer som exponerades för tre halter i området 3,4-9,7 ppb under 4 timmar fanns en korrelation mellan halterna i luft och plasma (16). Eliminationen ur plasma följde ett två-fasförlopp; den snabba hade en biologisk halveringstid på 2-5 timmar, den långsamma mer än 6 dagar.

I en tvärsnittsstudie av anställda som tillverkade inredningsdetaljer för bilkupéer och där det fanns en låg exponering (lufthalter: MDI <0,76 ppb, HDI <0,1 ppb, TDI <0,01 ppb) för både sprutaerosol av MDI- och HDI-lim och termiska nedbrytningsprodukter av limmen och av TDI-skum, detekterades toluen-2,4-diamin (2,4-TDA) respektive toluen-2,6-diamin (2,6-TDA) i plasma efter hydrolysis hos 16% respektive 7% av arbetarna men hos ingen av tjänstemännen (72). I urinen fanns någon av TDA-isomererna hos 48% av arbetarna och hos 21% av tjänstemännen.

En TDI-metabolit (2,6-TDA), men ej TDI, kunde påvisas i hydrolyserad urin från arbetare som exponerats för 2,6-TDI (79, 117). Viss korrelation till lufthalter förelåg. Hos arbetare, som exponerades för TDI ($\leq 0,5$ ppb) i en skumplastfabrik och som studerades under 5 veckor, varierade halten av TDA i urinen, liksom förhållandet mellan 2,4- och 2,6-TDA (103). Viss korrelation med lufthalter förelåg. Halten av TDA i plasma var relativt konstant. Ingen korrelation mellan halter i urin och plasma förelåg. I en annan studie på arbetare i två skumplastfabriker (lufthalter 0,05-0,5 ppb respektive 1,4-16,6 ppb TDI) återspeglade TDA-

halterna i plasma skillnaden i luftkoncentrationer (69). Under semestern sjönk halterna i plasma, med en biologisk halveringstid på i genomsnitt 21 dagar. Halten av TDA i urin sjönk också; halveringstiden var 5,8-11 dagar, med en antydan till ett två-fasförlopp.

Arbetare i en skumplastindustri, som var exponerade för TDI (genomsnitt 4,1 ppb), hade TDA i hydrolyserad plasma och urin (135). Halterna i plasma hade en biologisk halveringstid på ca 10 dagar hos några i denna industri korttids-exponerade försökspersoner. Arbetarnas urinhalter varierade starkt; de högsta halterna förelåg strax efter arbetets slut. Det fanns inget tydligt samband mellan halter i luft och halter i plasma eller urin. I jämförelse med de korttidsexponerade individerna i kammarstudierna (16) var halterna i plasma och urin högre och halveringstiden i plasma längre, vilket stämmer med att det föreligger ett långsamt compartment. I plasma från en arbetare i samma industri förelåg metaboliten i första hand kovalent bunden till albumin (70).

I ett poolat prov från 10 arbetare exponerade för MDI (oklart om termisk nedbrytning funnits), kunde metylendianilin (MDA) påvisas i hydrolyserad plasma och urin (126). Hos 10 av 26 arbetare exponerade för MDI (alla utom tre <0,3 ppb; de tre hade 1,0, 1,8 och 2,9 ppb) kunde MDA påvisas efter hydrolys av hemoglobin (122). Hos 18 av dem kunde efter basisk extraktion främst acetyl-MDA (AcMDA) men även MDA mätas i urinen, hos fyra endast MDA och hos fyra ingendera. Efter sur hydrolys var halterna (av MDA) i genomsnitt ca 1/3 högre än summan av AcMDA och MDA i den förstnämnda analysen. Halten av hemoglobinaddukter korrelerade inte med urinmetaboliterna (122).

På en arbetsplats för polyuretanframställning där lufthalter av MDI mestadels låg under detektionsgränsen noterades mätbara urinhalter av 4,4'-MDA (0,035-0,83 pmol/ml) och AcMDA (0,13-7,61 pmol/ml) efter basisk extraktion och 6,5 gånger högre värden (av MDA) efter sur hydrolys hos 15 av 20 arbetare. MDA förekom som addukt till hemoglobin hos samtliga 20 undersökta arbetare; AcMDA återfanns som addukt hos en person. Plasmanivåer av 4,4'-MDA var 0,25-5,4 pmol/ml där upp till 120 fmol/mg var kovalent bundet till albumin (124).

På en arbetsplats, där man upphettade TDI- och MDI-baserad polyuretan kunde 2,4- och 2,6-TDA samt 4,4'-MDA påvisas i hydrolyserad urin från 15 arbetare (26). Halterna varierade starkt från dag till dag. Halterna av motsvarande metaboliter i plasma var mycket mer stabila. Hos fyra studerade arbetare sjönk halterna av MDA i urin med en biologisk halveringstid på 2,5-3,4 dagar, i plasma 10-22 dagar under en exponeringsfri period.

Det är sedan länge känt att exponering för isocyanater genererar bildning av specifika antikroppar mot konjugat mellan isocyanaten och serumalbumin hos en del personer (40, 147). Dessa har tveksam patogenetisk betydelse, men kan användas som biomarkörer för exponering (hos den andel som utvecklar antikroppar). Hos arbetare exponerade för sprutaerosol av lim baserat på MDI eller HDI hade 3% specifika IgE-antikroppar, medan 33% hade positivt specifikt IgG mot MDI, 32% mot TDI och 12% mot HDI (72).

Efter avslutad exponering sjunker titern av specifika antikroppar (22, 81). Ännu upp till ett halvt decennium efter avslutad exponering kan förhöjda värden föreligga (71).

Sammanfattningsvis förefaller det finnas principiella förutsättningar för biologisk monitorering av exponering för isocyanater. Vad gäller biomarkör för exponering finns möjligheter att analysera metaboliter i plasma och urin, om än med betydande insatser vad gäller provbehandling, bestämning med kromatografi-masspektrometri och kvalitetskontroll. Halter i urin lämnad i nära anslutning till exponeringen återspeglar de senaste timmarnas exponering, efter en tids exponeringsfrihet. Koncentrationen i plasma återspeglar ett längre tidsperspektiv.

Det finns emellertid stora brister i kunskapsunderlaget generellt och mellan de olika monomererna. I samtliga fall är betydelsen av exponering för gas respektive partiklar långt ifrån klar. Betydelsen av hudupptag är ofullständigt utredd. Ett särskilt problem är den bristande möjligheten att skilja exponeringen för diisocyanaten från deras aminer och aminoisocyanater vid biologisk provtagning, biomonitorering. För HDI är de analytiska problemen sådana att endast hög exponering kan detekteras.

Specifikt IgG i serum ökar vid exponering för HDI, TDI och MDI, men bara hos en del av de exponerade. Tidssambandet med exponering är inte klart. Dock kvarstår halterna under månader och år efter avslutad exponering. Kvantitativt samband med lufthalter och specifikt IgG är nästan helt okänt. Likaledes finns mycket begränsad kunskap om relationen mellan antikropps-koncentration och risk för besvär/sjukdom. Data finns endast för HDI, TDI och MDI i miljö med termisk nedbrytning och besvär från övre och nedre luftvägar. Specifikt IgE har troligen mycket begränsat värde för bedömning av exponering och risk.

Toxiska effekter

Djurdata

LD₅₀ för TDI har beräknats till 5,8 g/kg (engångsdos) för råttor (152) och LC₅₀ beräknat på 4 timmars daglig exponering via inandningsluften under 2 veckor befanns vara 9,7 ppm för mus, 12,4 ppm för marsvin och 13,8 ppm för råttor. Under exponeringen noterades ökat tårflöde och salivproduktion samt oro och hyperaktivitet hos försöksdjuren (31). Exponering för inhalerat 2,4-TDI upp till 18 ppb under 3 timmar ledde ej till förändring av andningsfrekvens hos möss efter en exponering eller när exponeringen upprepades under flera dagar (120). Emellertid gav 3 timmars exponering för inhalerat 2,4-TDI i koncentrationen 23 ppb sänkt andningsfrekvens vilket förstärktes vid upprepad exponering ett dygn senare (120). Akut inhalation av höga TDI-doser ger utbredda epitelskador med nekros i luftvägarna och leder till döden hos försöksdjur genom att små luftvägar ockluderas av nekrotisk vävnad, slemhinneödem och den kraftiga inflammatoriska reaktionen (31). Möss som inhalerade TDI (tidsvägt medelvärde 400 ppb) 6 tim/dag i 5 dagar uppvisade skivepitelmetaplasi, exfoliativa förändringar, erosioner och ulcerationer i nasalepitel (18). Redan 4 dagars exponering för TDI,

98 ppb, 6 timmar per dag gav upphov till inflammation och nekros i luftvägsepitel hos möss (51). Toxiciteten hos MDI har hos försöksdjur givit likartad bild som för TDI. Akuta (4 timmars aerosolexponering) LC_{50} -värden för en blandning av respirabla MDI-mono- och polymerer (med $\leq 0,005\%$, w/w fenylisocyanat) var 490 mg/m^3 (95% konfidensintervall $376\text{--}638 \text{ mg/m}^3$) för råttor (113). Två veckors exponering för en blandning av 44,8-50,2% MDI-monomer och MDI-polymer ledde till kraftigt retarderad tillväxt och mortalitet vid koncentrationen $13,6 \text{ mg/m}^3$ (113). Tretton veckors exponering i koncentrationen $12,3 \text{ mg/m}^3$ gav i samma studie upphov till tillväxthämning och ökad mortalitet (113).

Hos möss resulterade inhalation av TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 4:1) i koncentrationen 50 eller 150 ppb, 6 timmar/dag under 104 veckor, i signifikant minskad kroppsvikt i högdosgruppen och ökad mortalitet i både lågdos- och högdosgruppen jämfört med kontrollgruppen hos honorna (40% överlevnad hos kontroller och 23% respektive 26% överlevnad i låg- och högdosgrupp). Motsvarande ökning av mortalitet iaktogs inte hos hannarna (49). Nekrotiska förändringar i nässlemhinnan och interstitiell pneumoni iaktogs i både låg- och högdosexponerade möss (49). Hos råttor som exponerades 108 (honor) eller 110 (hanar) veckor för luftburet TDI (50 ppb eller 150 ppb, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) iaktogs initial viktnedgång men normal viktsutveckling efter 12 veckors exponering. Ingen påverkan på överlevnad eller förändringar av slemhinnan i de övre luftvägarna noterades (49).

Toluendiisocyanat inducerar bronkiell hyperreaktivitet mot acetylcholin hos kaniner och marsvin i ett dos-responsförhållande (37, 38, 89, 120). Ökad bronkiell reaktivitet mot acetylcholin noterades hos marsvin efter exponering för TDI (isomer ej specificerad) 4 x 1 timme i koncentration 10 och 30 ppb men ej 5 ppb (90). I några försök har man kapsaicinbehandlat djuren och då funnit att den isocyanatinducerade ökningen av bronkiell reaktivitet motverkades. Detta skulle kunna tala för att neuropeptider är inblandade i det patofysiologiska förloppet (90, 109). Ökad känslighet för TDI har visats hos marsvin som efter hudexponering utvecklade bronkiell hyperreaktivitet mot TDI (59).

I en upp till 2 år lång studie visades att långvarig (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) exponering för MDI (blandning av polymeriserat med 44,8-50,2% MDI-monomer) i koncentrationen 576 ppb hos Wistar råttor ledde till hyperplasi av basalceller i luktepitel, ackumulering av alveolära makrofager med omgivande fibros i lungorna (112).

Exponering för MDI ledde till ökad bronkiell reaktivitet hos marsvin i högre utsträckning vid dermal applikation (intradermalt, 0,0003-0,3% MDI, epidermalt, 10-100% MDI) än vid inhalation (2775 och 3390 ppb) (110). Hos marsvin med TDI-inducerad ökning av bronkiell reaktivitet iaktogs en ökning av antalet eosinofila granulocyter samt en förhöjning av koncentrationen av cysteinylleukotriener, leukotrien B_4 och prostaglandin $F_{2\alpha}$ i bronkoalveolär sköljvätska (111). En studie på marsvin enligt Buehler utfördes för att bedöma flera di- och polyisocyanaters potential att inducera kontaktallergi (fördröjd överkänslighet i huden) (154). TDI och HDI ingick i studien. 18 av 20 djur blev sensibiliserade för TDI

som klassificerades som ett starkt allergen (grad V enligt Magnusson/Kligmans skala (78)). Induktionskoncentration var 5% och testkoncentrationen var 1%. 14 av 20 djur blev sensibiliserade för HDI som klassificerades som ett starkt allergen (grad IV enligt Magnusson/Kligmans skala (78)). Induktionskoncentrationen var 1% och testkoncentrationen 0,1%. Kontrolldjuren var testnegativa. Vid hudsensibilisering på möss med isocyanater, mätt som öronsvullnad, har det visats att TDI (131, 133, 137), MDI (131, 133) och HDI (133) är kontaktallergen. Man fann att HDI var mer potent än MDI som i sin tur var mer potent än TDI (133). SD_{50} (den dos som sensibiliserade 50% av djuren) fastställdes till 0,088 mg/kg för HDI, 0,73 mg/kg för MDI och 5,3 mg/kg för TDI. I denna studie påvisades även att de olika isocyanterna korsreagerade och att TDI, som var minst potent vad gäller sensibilisering, även hade den minsta tendensen till korsreaktivitet (133). TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 4:1) 5%, men ej 1% lösning, gav öronsvullnad hos tidigare oexponerade möss. Efter sensibilisering inducerade även 1% lösning öronsvullnad (131). Sju dagar efter dermal applikation av TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 4:1) noterades sensibilisering hos 7 av 8 marsvin i en studie av Karol och medarbetare (59). I ett antal försök på marsvin, som har utförts med annan metodik än någon av de i OECD test guideline föreskrivna (99), har det visats att MDI och TDI är medelstarka eller potenta kontaktallergen (59, 66, 110).

Humandata

Irritationseffekter i luftvägar

Vid TDI-koncentrationer (exponeringen vanligtvis ej närmare karakteriserad men kan i de flesta fall antas vara en blandning av 2,4-TDI och 2,6-TDI i förhållandet 4:1) överstigande 100 ppb ($724 \mu\text{g}/\text{m}^3$) iaktogs en direkt irriterande symptomgivande effekt på luftvägar (hosta, nästäppa, irritation i svalget) hos 7 exponerade män (91). I en sammanställning av Zapp noterades irritation i näsa och svalg vid exponering för TDI i koncentrationer överstigande 500 ppb (152). I en undersökning av 379 TDI-exponerade personer vid 14 arbetsplatser hade 30% ($n=115$) symptom som med viss säkerhet kunde relateras till exponeringen (32). Hos 12 personer som exponerats för isocyanater (ej närmare preciserat) i koncentrationer mellan 30 och 70 ppb iaktogs symptom i form av hosta, dyspne och/eller slemhinneirritation i svalg och näsa hos samtliga (43). I denna studie fann man inte direkt irriterande slemhinneeffekter hos personer som ej utvecklat ökad känslighet för isocyanater i isocyanatkoncentrationer under 30 ppb (43). Enligt en WHO:s rapport från 1987 ger TDI upphov till irritation i ögon samt övre och nedre luftvägar i koncentrationer överstigande 50 ppb (53). Man anger i denna rapport inte referens till originaldata. Exponeringsmätningar i de flesta av de här refererade studierna är utförda med metodik som inte kan anses uppfylla dagens kvalitetskrav.

Exponering för MDI leder till irritation i hud, ögon och luftvägar (52). Relation mellan exponeringsnivåer och symptom är otillräckligt studerad för MDI. I en undersökning noterades irritation i näsans slemhinnor och svalg hos cirka hälften

av de anställda som omplacerats på grund av besvär vid isocyanatexpoering (n=13) och hos enstaka fall hos dem som fortfarande exponerades i sitt arbete (n=20). I denna studie finns ej exakta exponeringsnivåer redovisade men man anger att gränsvärdet för MDI (96 ppb) tangerades under kortare arbetsmoment men att exponeringstoppar över detta värde kunde ha förekommit (65).

Astma och astmaliknande symptom

Hos de som utvecklat överkänslighet mot isocyanater utlöses symptom som hosta, ronki och andnöd vid koncentrationer understigande 20 ppb (10, 13, 98, 151). Isocyanatinducerad astma börjar ofta med hosta och andnöd i samband med exponering. Ibland är bronkobrastruktion till följd av ansträngning eller annan exponering för bronkkonstriktoriska stimuli de enda symptomen på begynnande isocyanatastma. Den astmatiska reaktionen kan både vara av snabb (inom 30 minuter efter exponering) och sen typ (3-6 timmar efter exponering) men även vara bifasisk. Personer med isocyanatastma har ej sällan rhino-conjunctivit, samt kan även ha urtikariella reaktioner (8).

I en prospektiv kohortstudie följdes 89 tidigare oexponerade arbetare som exponerades för TDI (8 timmars tidsvägt medelvärde uppmätt vid stationär mätning, 10 tillfällen 3-54 ppb, medianvärde 6,5 ppb och vid personburen mätning 1-25 ppb, median 5 ppb) under 2,5 år (20). Man fann signifikant ökad förekomst av symptom från nedre luftvägar (hosta, pipande andning, trånghetskänsla i bröstet, dyspné mm) hos de TDI-exponerade arbetarna jämfört med oexponerade kontroller (20).

I en översikt av Musk och medarbetare diskuteras svårigheterna med att bedöma exponering i relation till hälsoeffekter och betydelsen av kortvariga episoder med exponering för höga koncentrationer jämfört med kontinuerlig exponering för låga koncentrationer (96). Det har föreslagits att kortvariga episoder med hög exponering i högre utsträckning leder till astma mot isocyanater hos tidigare friska personer än kontinuerlig exponering för låga isocyanatkoncentrationer. Betydelsen av kortvarig hög exponering jämfört med långvarig exponering för lägre isocyanatkoncentrationer för utveckling av astma är inte klarlagd.

I en studie av White och medarbetare (148) undersöktes 203 kvinnor som exponerades för TDI i sitt arbete med att sy stolsbeklädnader av polyuretaninnehållande plastmaterial. Det förekom i vissa delar av fabriken exponering för både TDI och fiberformat damm. I en första delundersökning av 68 kvinnor som arbetade i fabriken hade 17 (25%) symptom från luftvägarna. Av dessa arbetade 48 med polyuretaninnehållande material. Symptomen hade debuterat (hos 10) eller förvärrats (hos 3) efter det att anställningen, och därmed exponeringen påbörjats. Det framgår inte klart i denna undersökning hur många av de 48 som utvecklat intermittent andnöd och pipande andning enligt frågeformulär som ifyllts vid en läkarintervju. I en andra delundersökning fann man perioder av andnöd och pipande andning hos 30% av kvinnorna; 24% av de som arbetade med tillverkning av bilstolsbeklädning och 11% av dem som hade andra arbetsuppgifter

och därmed inte exponerats för TDI. Skillnaden mellan dessa grupper var dock inte statistiskt signifikant. Den grupp som utsattes för isocyanter innehöll desutom fler rökare (55% jämfört med 42% bland kontroller) och några försök att justera för denna skillnad gjordes ej. Exponeringsnivåer för TDI uppmättes under arbete i de arbetande kvinnornas andningszon samt intill symaskinernas nålar och vid de saxar som användes vid tillskärning av plasten. Luftprov insamlades under 5-29 minuter (motsvarande 5-29 liter luft) och analyserades med HPLC. En brist i studien är att det inte tydligt framgår hur många mättillfällen som exponeringsmätningarna baseras på. Koncentrationer av TDI i luft låg mellan 0,3 och 3 ppb. Författarna bedömer att det inte förelåg exponeringstoppar som väsentligen avviker från de uppmätta halterna. Dammhalterna uppges ej ha överstigit 1 mg/l (=1000 mg/m³) (148). Studien har brister i bl.a. dataanalys och exponeringsdata.

I en engelsk studie (93) jämfördes exponeringsförhållandena för 27 personer som till ett register inrapporterats ha isocyanatastma med 51 personer utan astma som kom från samma fabrik som de som fått astma. Exponering för TDI mättes med personburna "paper tape" (se ref. (29) för metodbeskrivning) under hela arbetsskift och angavs i form av vägda 8-timmars medelvärden (TWA) och maximala exponeringstoppar. Åtta timmars TWA var något högre hos fallen (1,5 ppb, 95% konfidensintervall 1,2-1,8 ppb) än hos kontrollerna (1,2 ppb, 95% konfidensintervall 1,0-1,4 ppb). Man fann ingen skillnad mellan fall och kontroller vad gäller toppexponeringar som låg mellan 1 och 50 ppb. Odds ratio för utveckling av astma hos personer som hade högre exponering än medianvärdet i kontrollgruppen (1,125 ppb) var 3,2 (95% konfidensintervall 0,96-10,6). Ökning av exponering med 0,1 ppb motsvarade en ökning av risk för utveckling av astma med 8%. Tid från anställning till debut av astmasymptom var <1 månad till 23 år (mediantid 21 månader). Studien beskrivs av författarna som en fall-kontrollstudie, men det är tveksamt då fallen är definierade både genom sin sjukdom och sin exponering. Exponeringsförhållandena hos de med astma och kontrollerna uppskattades sedan genom att mätningar gjordes för personer som arbetade med likartade arbetsuppgifter. För att studieuppläggnings skall vara giltig krävs att personer med hög och låg exponering inom samma arbetsområde hade samma chans att få en sådan diagnos. Författarna redogör inte för om detta villkor varit uppfyllt. Studien kan bland annat av detta skäl inte ligga till grund för några slutsatser om dos-effekt- och dos-respons samband.

I ovan nämnda studie av Butcher och medarbetare iaktogs kraftig bronk obstruktion hos enstaka individer efter bronkialprovokation med TDI i koncentrationen 5 ppb hos de arbetare som utvecklade överkänslighet mot TDI (20). Vid bronkialprovokation hos personer som tidigare upplevt hosta och trånghets känsla i bröstet i samband med exponering för isocyanater noterades astmalik reaktion vid exponering för olika isocyanatkoncentrationer (6), se tabell 1.

Tabell 1. Astmaliknande reaktion vid experimentell exponering för diisocyanater hos 141 arbetare som exponeras för isocyanater i sitt arbete och som har arbetsrelaterad dyspné. Vid provokationen exponerades försökspersonerna för 5 ppb under 15 minuter, därefter 10 ppb under 30 minuter följt av 20 ppb under 5 minuter. I tabellen anges antal personer som reagerat på varje koncentration (6).

	5 ppb	10 ppb	20 ppb
MDI (n=59)	6	2	8
TDI (n=40)	1	3	8
HDI (n=42)	0	2	1

Sammantaget innebär detta att en isocyanatkoncentration på ≤ 20 ppb gav astma-besvär hos 16 av 59 som exponerades för MDI, 12 av 40 som exponerades för TDI och 3 av 42 som exponerades för HDI (6). Hos individer som utvecklat ökad känslighet mot isocyanater har bronkobstruktion observerats vid TDI-exponering i storleksordningen 1 ppb (24). I denna studie exponerades fyra isocyanatöverkänsliga arbetare för TDI i en koncentration som av författarna bedöms till cirka 1 ppb. Det är emellertid inte klart hur dessa exponeringsnivåer fastställts. Hos personer med misstänkt yrkesastma som exponerats för TDI, MDI eller HDI i sitt arbete (genomsnittlig exponeringstid 8,8 år) utfördes specifik bronkialprovokation (exponering i exponeringskammare) i koncentrationer mellan 5 och 20 ppb i upp till 2 timmar. Hos 4/6, 10/17 och 15/39 fann man positiva reaktioner mot TDI, MDI respektive HDI (25). För personer som utvecklat astma mot TDI tycks det vara den kumulerade dosen som avgör om symptom uppkommer. I en undersökning av Vandenplas och medarbetare exponerades 4 personer, som utvecklat isocyanatastma, för TDI vid 3-4 olika tillfällen. Den totala exponeringen motsvarade vid samtliga tillfällen den dos som, för varje individ, i förförsök visats ge en 20% sänkning av FEV₁. I försöken varierades koncentrationen mellan 5 och 20 ppb och exponeringstiden mellan 1 och 90 minuter. Man fann i denna undersökning att exponering för TDI i låg koncentration under längre tid gav upphov till samma reaktion som exponering för högre TDI-koncentrationer under kortare tid under förutsättning att den totala dosen vara lika (140).

Hos 48 lackerare som i sitt yrke exponerades för TDI, MDI och HDI fann man yrkesrelaterad astma hos 6 av lackerarna. Exponeringsnivåer fastställdes inte i denna undersökning (123). Hos gjuteriarbetare som utvecklat astma med överkänslighet mot isocyanater fann man positivt utfall vid en timmes exponering (bronkialprovokation i exponeringskammare) för MDI. Exponeringsnivån var i denna studie i genomsnitt 12 ppb och aldrig högre än 20 ppb (151).

Luftvägsinflammationen vid isocyanatinducerad astma liknar den som iakttas vid andra typer av astma oavsett vilken isocyanat som givit upphov till besvären. Bronkialbiopsier från patienter med isocyanatastma har visat ökad förekomst av aktiverade eosinofila granulocyter i mukosa och submukosa samt ökat antal mastceller i epitelet (35). I bronkoalveolärt lavage och i biopsier från luftvägs-

slemhinna från personer med isocyanatastma har man påvisat ökad förekomst av aktiverade lymfocyter och ökad förekomst av eosinofila granulocyter (83, 84, 119). Inducerat sputum från patienter med isocyanatastma innehåller ökad mängd eosinofila granulocyter (76) och tecken på eosinofil granulocytaktivering (ECP) ökar i blod efter en isocyanatprovokation (85). Akut exponering för TDI (isomer ej angiven) hos patienter med isocyanatinducerad astma leder till en övergående ökning av antalet lymfocyter som innehåller IL-4 i luftvägsslemhinnan möjligen tydande på en övervikt för Th2 celler (77). Tidigt i reaktionen mot TDI iakttas en rekrytering av neutrofila granulocyter till luftvägarna. Detta har observerats vid TDI-provokation hos personer som exponerats för TDI i sitt arbete (34) samt i djurexperimentella studier (46, 111). Detta liknar reaktionen vid allergisk astma där man tidigt i förloppet kan iakttä en invandring av neutrofila granulocyter i luftvägarna (28, 30, 94). Astmatiker med senreaktioner utlösta av TDI (isomer ej specificerad) har även ökat antal CD8-positiva lymfocyter och eosinofila granulocyter i blodet (36). Stimulering av mononukleära blodceller med TDI- MDI- och HDI-albumin-antigen leder till större frisättning av "histamine-releasing factors" hos patienter med isocyanatastma än hos diisocyanatexponerade asymptomiska kontroller (45, 73). Författarna postulerar att frisättning av "histamine-releasing factors" vid specifik stimulering kan tjäna som en markör för isocyanatastma.

Vissa studier har funnit en koppling mellan risk att utveckla astma till följd av TDI-exponering och vissa HLA-typer. Det förelåg en ökad risk att utveckla astma till följd av TDI-exponering hos personer som hade allelen DQB1*0503 eller allelkombinationen DQB1*0201-0301 medan risken var minskad hos personer med alleluppsättningen DQB1*501 eller kombinationen DQA1*0101-DQB1*0501 (12). Andra författare har emellertid inte kunnat konfirmera att speciella HLA klass II alleler är betydelsefulla i detta avseende (114) och några säkra slutsatser angående koppling mellan HLA-typer och risk för isocyanat-inducerad astma kan ej dras.

I en retrospektiv undersökning (17 års uppföljning) av 300 exponerade arbetare fann man en relation mellan ökad känslighet för TDI och exponering för höga koncentrationer (>50 ppb) TDI (108). När exponeringen bringades ner till <20 ppb (huvudsakligen 2,4-TDI/2,6-TDI i blandningen 4:1) fann man inte något nytt fall av TDI-överkänslighet vid en 3 års retrospektiv uppföljning av arbetare som i sitt yrke dagligen arbetade med TDI (108). Hos 20 av 94 exponerade arbetare fann man specifika IgE-antikroppar mot isocyanater (TDI (isomer ej specificerad), MDI, HDI). Det förelåg ingen signifikant korrelation mellan specifikt och totalt IgE (92). I denna studie gjordes ingen analys av relationen mellan symptom och IgE-antikroppar. Bland de som utvecklade isocyanatastma har, i olika studier, mellan 10 och 30% cirkulerande IgE-antikroppar mot albuminbundet isocyanat och/eller man finner positiv reaktion vid pricktest (21, 25, 58, 64, 143, 151). Trots att de kemiska strukturerna hos de olika isocyanaterna skiljer sig väsentligt från varandra förekommer ofta korsreaktion mellan olika isocyanater både vad gäller *in vitro* fynd (IgE, IgG) och specifik bronkiell reaktivitet (5, 25, 132). Orsaken till detta tros vara att isocyanaternas reaktivitet och snabba komplexbildning med mer

högmolekylära ämnen medför att sensibiliseringen sker mot dessa nya komplex snarare än mot isocyanatföreningen i sig (39). Korrelationen mellan förekomst av IgE-antikroppar mot isocyanat i blod och positiv reaktion på specifik bronkialprovokation (25) eller mot luftvägssymptom (9) är svag, vilket möjligen antyder att IgE-antikroppar mot isocyanater inte har någon större patogenetisk betydelse för isocyanat-inducerad astma. Hos de flesta personer som utvecklat isocyanat-astma kan man ej påvisa cirkulerande specifika IgE-antikroppar mot isocyanat.

Hos billackerare som exponerats för ångor och aerosoler innehållande HDI (prepolymerer och monomer) fann man förhöjda halter av specifika IgG-titrar mot HDI prepolymerer (men ej monomeren) jämfört med oexponerade kontroller (147). I denna studie påvisades inga HDI-specifika IgE-antikroppar.

Trots att exponeringen avbryts kvarstår astma med både symptom och ökad bronkiell reaktivitet mot direkta stimuli hos många (82, 101). Det är viktigt med tidig diagnos och snabbt upphörd exponering hos personer som utvecklat isocyanatastma, eftersom astmasymptomen då kan minska och ibland upphöra (107).

Alveolit

I enstaka fall har man funnit att exponering för luftburet TDI, MDI och HDI kan ge upphov till alveolit. Denna alveolit har utmärkts av restriktiv lungfunktionsnedsättning, interstitiell fibros, ökning av CD8-positiva celler i bronkoalveolär sköljvätska (CD4/CD8-kvot <1,0) och IgG-antikroppar mot albuminbundet isocyanat (7, 139, 150, 153). Baur fann, bland sammanlagt 1780 isocyanat-exponerade arbetare, 14 fall med dyspné och feber i samband med exponering för isocyanater (7). Dessa personer hade alveolitbild enligt lungröntgen och/eller restriktiv lungfunktionsnedsättning och/eller nedsatt diffusionskapacitet och/eller IgG-antikroppar mot albuminbundet TDI, MDI eller HDI i serum. I bronkoalveolärt lavage och biopsier från luftvägarna påvisades inflammatoriska förändringar men IgE-antikroppar mot isocyanat i serum påträffades inte. Medexponeringstiden var 6 år (0,5-20 år) men exponeringsdos har ej beräknats eller skattats. I studien av Baur (7) var alveolitförekomsten ungefär 1% medan Vandenplas och medarbetare fann en prevalens på 4,7% hos arbetare som i sitt yrke var exponerade för harts innehållande MDI eller MDI-prepolymerer (141). I båda noterades att exponering för MDI var vanligare än exponering för TDI och HDI vid isocyanat-inducerad alveolit. I studien av Vandenplas och medarbetare (141) var de flesta arbetarna så påverkade att de snart efter symptomdebut måste lämna sitt arbete. Baserat på detta postulerar författarna att den så kallade "healthy worker"-effekten för isocyanat-inducerad alveolit kan vara stor och att förekomst av alveolit vid isocyanatexponering möjligen är högre än den som visats i ovan angivna studier. Isocyanat-inducerad alveolit synes drabba icke-rökare i större utsträckning än rökare (7).

Annan lungfunktionspåverkan

Långvarig exponering för TDI i koncentrationer som understiger 20 ppb ger vanligtvis inte akuta symptom men har hävdats kunna leda till försämring av lungfunktionen (105, 144, 145). I en tvärsnittstudie av arbetare som exponerats för MDI (huvudsakligen <20 ppb men enstaka mätningar visade koncentrationer på upp till 87 ppb) fann man nedsatt lungfunktion jämfört med en oexponerad kontrollgrupp (106). Arbetare som yrkesexponerades för låga (HDI-koncentration i luft under detektionsgränsen i 92% av mätningarna), icke symptomgivande, halter HDI i kombination med olika organiska lösningsmedel (n=65) uppvisade en liten, men statistiskt signifikant, försämring av lungfunktion (FEV₁, FVC) jämfört med oexponerade (n=68) och arbetare som i sitt yrke exponerades endast för organiska lösningsmedel (n=40). I denna 2,5 år långa, prospektiva studie inkluderades dock inte en grupp som endast exponerades för HDI (2).

Mot dessa undersökningsresultat talar ett flertal studier. I en 9 år lång undersökning av asymptomatiske TDI-exponerade arbetare fann man ingen skillnad i lungfunktionsförlust jämfört med en oexponerad kontrollgrupp (1). TDI-exponerade symptomatiske arbetare uppvisade dock en snabbare lungfunktionsförsämring än den oexponerade kontrollgruppen (1). I en studie av Butcher och medarbetare (20) fann man ingen påverkan på lungfunktionen efter 2 års exponering för TDI i koncentrationer mellan 3 och 54 ppb (genomsnittliga värden för 8 timmars mätningar). I en undersökning av Musk och medarbetare följdes, under 5 år, 107 arbetare i en fabrik där man framställde polyuretanskum. Under dessa 5 år gjordes sammanlagt 2573 mätningar av exponeringsnivåer. Mätningar för luftburet TDI och MDI gjordes under 20-60 minuter i andningszonen hos arbetarna. TDI-koncentrationen var i genomsnitt 1,2 ppb och 90% av samtliga mätvärden låg under 5 ppb. Motsvarande koncentration för MDI var 0,6 ppb och 2,2 ppb. Inga uppgifter finns om förekomst av exponeringstoppar i detta arbete. Förändring av lungfunktion under dessa 5 år var lika för exponerade individer som för en kontrollgrupp. Ingen ökad förekomst av luftvägssymtom eller lungfunktionsnedsättning påvisades i den exponerade gruppen (95). Vid en fyra års uppföljning av TDI exponerade arbetare fann man ingen skillnad i lungfunktionsförändring mellan 57 exponerade och 24 kontrollarbetare. Vid uppdelning av hög-, medel- och lågexponerade fann man emellertid att 15 arbetare som exponerats för höga TDI-koncentrationer (tidsvägd medelkoncentration uppmätt till 8,2 ppb med kortvariga toppexponeringar överstigande 30 ppb) uppvisade snabbare lungfunktionsnedsättning (mätt som mittexpiratoriskt medelflöde, FEV₁/FVC och end-expiratoriskt flöde) över tiden än 14 arbetare som exponerats för lägre TDI-koncentrationer (medelkoncentration 1,7 ppb med toppexponering 3-14 ppb), de lågexponerade (medelkoncentration 0,1 ppb, toppexponering <1 ppb) och kontrollgruppen (100).

I en undersökning av Hathaway och medarbetare fann man ingen påverkan på lungfunktionen efter 6 års yrkesmässig exponering för HDI, HDI-biuret och HDI-trimer (HDI addukter) hos 43 exponerade arbetare jämfört med 42 kontrollpersoner. HDI-koncentrationer i denna studie var 0,5 ppb (tidsvägt medelvärde)

och beräknat 12 timmars tidsvägt medelvärde var 0,1 ppb. Högsta dagliga topp-exponering var i genomsnitt 2,9 ppb (44).

Tornling och medarbetare fann ingen skillnad i lungfunktionsförändring under 6 års uppföljning av icke-rökande billackerare som exponerades för HDI och HDI-biurettrimer jämfört med icke-rökande kontrollpersoner som utgjordes av bilplåtslagare och bilmekaniker (138). Exponerade rökare hade dock en större årlig lungfunktionsförlust (FVC, VC, FEV₁) än rökande kontroller. Betydelsen av detta är svårtolkad eftersom rökanamnesen inte är beskriven med avseende på total tobaksexponering utan endast huruvida de undersökta var rökare, ex-rökare eller icke-rökare. Medexponering var i denna studie 0,2 ppb men tillfälliga koncentrationer överstigande 286 ppb uppmättes ej sällan. Man fann en signifikant korrelation mellan FVC-sänkning över tid och antal tillfällen med hög toppexponering. Detta fynd kan eventuellt indikera att lungfunktionsförlust till följd av HDI-exponering är mer beroende på kortvariga episoder av hög exponering än på den genomsnittliga exponeringen under längre tid hos rökare. Antalet icke-rökare i denna studie var litet vilket medför att slutsatser angående effekt i denna grupp ej kan dras. Vidare kan man inte utesluta en viss exponering i kontrollgruppen, speciellt vad gäller bilplåtslagarna.

Pham och medarbetare undersökte 318 anställda av vilka 83 ej exponerades för isocyanater, 117 var indirekt och 118 direkt exponerade för MDI (106). Koncentrationen av luftburet MDI var vid de flesta mätningar <20 ppb men exponeringstoppar upp till 87 ppb uppmättes vid enstaka tillfällen. De fann en lätt restriktiv ventilationsnedsättning i de exponerade grupperna jämfört med oexponerade kontroller.

Hud effekter

I flera fallrapporter har det genom lapptestning visats att isocyanatexponerade arbetare har utvecklat kontaktallergi (fördröjd överkänslighet i huden) mot MDI, TDI och/eller HDI, och allergiskt kontakteksem på händer, armar och ansikte (17, 23, 33). Av 15 TDI-exponerade (70-170 ppb) arbetare uppvisade 5 positiv epikutantest och 3 kontakteksem mot TDI (48). Rothe har beskrivit 12 fall av kontaktallergi mot MDI och allergiskt kontakteksem hos MDI-exponerade arbetare (118). I vissa fall har patienterna uppvisat positiva testreaktioner för flera isocyanater samtidigt, och ibland mot metylendianilin (MDA), ofta trots att de inte har exponerats för alla ämnen de reagerat för (33, 68). Detta har tolkats som korsreaktivitet. Patienterna har sensibiliserat vid arbete bland annat som formsprutare, billackerare, sprutmålare, medicinsk tekniker. Flera av dem hade sensibiliserats på grund av bristfälligt skydd mot hudexponering, trots goda arbetsförhållanden i övrigt, t ex arbete utan handskar eller med trasiga handskar (33, 68). Sensibiliseringen har i flera fall skett efter exponering i arbetet under några veckor till månader (33). I några fall har det rapporterats att patienterna förutom allergiskt kontakteksem också har haft MDI- eller HDI-inducerad astma (33).

Teratogenicitet, mutagenicitet, carcinogenicitet

Djurdata och in vitro studier

En blandning av 2,4-TDI och 2,6-TDI (4:1) liksom MDI (men ej HDI) var mutagen i *Salmonella typhimurium* (TA1538, TA98 och TA100) vid samtidig metabol aktivering (3). Förändringar i DNA-konformationen iaktogs efter *in vitro*-exponering av DNA (från kalvtymus) för TDI (2,4-TDI 80%: 2,6-TDI 20%) men motsvarande effekter erhöles ej vid exponering för MDI eller HDI (104). Diisocyanater och dess metaboliter, t ex diaminer, bildar addukter med DNA (142). Inkubation med TDI (blandning av 80% 2,4-TDI och 20% 2,6-TDI) och leukocyter förorsakade dubbelsträngbrott *in vitro* (88). Rent TDI gav ej upphov till DNA-skador *in vitro* varför man har antagit att skador orsakas av metaboliter. Vid kontakt mellan isocyanater och vatten bildas aromatiska aminer av vilka flera är carcinogena. TDI (2,4-TDI och 2,6-TDI 4:1) och en blandning av 45% MDI, 25% 4,4'-metylendifenyl triisocyanat och 30% icke närmare specificerade agens gav upphov till kromosomaberrationer i humana lymfocyter efter 24 timmars inkubation utan metabol aktivering (75).

Vid oral tillförsel av 2,4-TDI 86%/2,6-TDI 14% (120 eller 240 mg/kg till hannar, 60 eller 120 mg/kg till honor) under 105 veckor noterades ökad förekomst (signifikant dos-respons trend) av hemangiom och hemangiosarkom samt leveradenom hos honmöss men ej hos hanmöss (49). Oral tillförsel (hannar 30 eller 60 mg/kg, honor 60 eller 120 mg/kg) av en blandning av 2,4-TDI 86%/2,6-TDI 14% under 106 veckor ledde till signifikant ökad förekomst av subkutana fibrom och fibrosarkom hos hanråttorna (49). Man fann även, hos hanråttor, en signifikant ökad förekomst av pankreasadenom i högdosgruppen jämfört med kontroller ($p=0.034$) (49).

Inhalation av TDI (2,4-TDI:2,6-TDI, 4:1) i koncentrationen 50 eller 150 ppb, 6 timmar/dag under 104 veckor gav ingen ökad tumörförekomst hos möss. Hos råttor som exponerades 108-110 veckor för luftburet TDI (50 eller 150 ppb) iaktogs ingen ökad tumörförekomst (49).

Lång tids inhalation (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) för MDI (blandning av polymerisat med 44,8-50,2% MDI-monomer) i doser på 19, 96 och 576 ppb i 2 års tid hos Wistar råttor ledde till lungadenom hos 10% av hanråttorna och 3% av honråttorna vid exponering för den högsta koncentrationen. Vid exponering för 576 ppb noterades lungadenocarcinom hos en hanråtta (av 60). Inga lungtumörer observerades i kontrollgruppen. Man konkluderar i denna studie att exponering för MDI i koncentrationen 576 ppb under två års tid är förknippad med ökad förekomst av lungtumörer medan koncentrationen 96 ppb och lägre ej ledde till ökad tumörförekomst (112).

Oral tillförsel av 2,4-TDA (100 eller 200 mg/kg föda under 101 veckor) gav hos honmöss ökad förekomst av hepatocellulär cancer och lymfom (49). Råttor som gavs utfordring innehållande 0,1% 2,4-TDA under 36 veckor utvecklade levercancer (55). Tillblandning av 2,4-TDA (125 mg eller 250 mg/kg föda under 40 veckor och därefter 50 respektive 100 mg/kg föda under ytterligare 63 veckor) till råttor som åt fritt ledde till en ökad förekomst av hepatocellulär cancer hos båda

könen (49). Motsvarande risker vid oral tillförsel av 2,6-TDA har inte iakttagits. Födottillblandning av 2,6-TDA till möss (50 eller 100 mg/kg föda) och till råttor (250 eller 500 mg/kg föda) under 103 veckor gav ej ökad tumörförekomst (49).

4,4'-metylendianilin (MDA) har testats i en NTP-studie (146). En dosberoende ökning av hepatocellulära noder hos råttor kan relateras till exponeringen. Möss fick hepatocellulär cancer. Adenom och cancer i sköldkörtel förekom också i högsta dosgruppen hos båda djurarterna. Även mindre eller dåligt dokumenterade studier antyder en carcinogen effekt. IARC har bedömt att det föreligger tillräckliga bevis för att MDA har carcinogen effekt på försöksdjur (50).

Enligt IARC föreligger tillräckliga belegg för att anse att TDI är cancerframkallande hos försöksdjur (51). Det finns begränsade belegg för att anse att MDI är cancerframkallande hos försöksdjur (52).

Exponering av dräktiga Wistar-råttor för MDI, 864 ppb men ej 288 ppb, 6 timmar per dag, dag 6-15 efter konceptionen, gav upphov till en något ökad förekomst av bröstbensasymmetri hos råttfoster. I övrigt iaktogs inga fosteranomalier (19). Födointaget hos mödrarna sjönk under exponeringen men viktutvecklingen skilde sig inte från kontrollgruppen. Inga tecken på intoxication noterades hos mödrarna (19). Författarna konkluderar att embryotoxisk effekt ej iaktogs vid exponering för MDI 288 ppb men att en sådan effekt ej kan uteslutas vid exponering för MDI i koncentrationen 864 ppb.

Humandata

Inhalation av en blandning MDI (60%), olika triisocyanater (30%) och odefinierade isocyanater (10%), 5-20 ppb, gav ökad förekomst av dubbelsträngbrott i leukocyter hos en 51-årig arbetare som exponerades för MDI och MDI-oligomerer i sitt arbete (87). I denna fallbeskrivning utfördes analyser före och 2 timmar efter exponering efter det att försökspersonen inte exponerats yrkesmässigt för isocyanater under 5 dygn. Som ytterligare kontroll undersöktes en oexponerad frisk försöksperson (87).

Epidemiologiska studier har inte påvisat ökad risk för cancer hos människor som exponerats för isocyanater. Hagmar och medarbetare genomförde en studie av cancerincidens baserad på 4145 anställda vid nio arbetsplatser för framställning av polyuretan. Ingen ökad cancerincidens relaterad till exponering observerades (42). I en fall-kontrollstudie baserad på 7023 anställda (utökning av material från referens (42)) påvisades ingen ökad tumörförekomst. De undersökta var anställda vid 9 arbetsplatser och var i sitt arbete exponerade för TDI (isomerer ej specificerade) och MDI (41). I denna studie var exponeringen för TDI 3,6-414 ppb och för MDI <1ppb och exponeringstiden varierade från enstaka dagar till mer än 10 år (41). Sorahan och medarbetare fann i en kohortstudie av 8288 anställda vid elva arbetsplatser för polyuretantillverkning ej ökad förekomst av maligna tumörer (127). Exponeringstiden var i denna undersökning minst 6 månader och exponering bedömdes utifrån historiska data om samband mellan arbetsmoment och exponeringsnivåer. En viss ökning av pankreas och lungcancer kunde iaktas hos kvinnor vilket av författarna tolkas som en effekt av rökning, möjligen i kombina-

tion med den yrkesbetingade exponeringen (127). I en kohortstudie som inkluderade 4611 anställda vid fyra arbetsplatser för framställning av polyuretan i USA fann man heller ingen ökad förekomst av maligna tumörer. I denna studie bedömdes exponeringen för TDI vara under 5,5 ppb under den senare delen av observationstiden men högre under tiden före. Den genomsnittliga anställningstiden var endast 2,4 år och den undersökta kohorten hade låg genomsnittlig ålder vilket, enligt författarnas egen tolkning, gör resultaten inkonklusiva (121).

I IARC:s uppdaterade sammanfattande bedömning avseende cancerrisk för människa har TDI hänförs till grupp 2B (ämnet är möjligen cancerframkallande för människa) och MDI till grupp 3 (ämnet går ej att klassificera vad gäller carcinogenicitet för människa) (51, 52).

inga studier har påträffats rörande eventuella reproduktionstoxikologiska eller embryotoxiska effekter av TDI, MDI eller HDI hos människa (51, 52).

Dos-respons/dos-effekt samband

Ökad bronkiell reaktivitet mot acetylkolin noterades hos marsvin efter upprepad (4 x 1 timme) exponering för TDI i koncentrationen 10 och 30 ppb men ej 5 ppb. Hos möss som exponerades för inhalerat 2,4-TDI (23 ppb) under tre timmar iaktogs sänkt andningsfrekvens vilket förstärktes vid upprepad exponering ett dygn senare.

I de studier där irritation av luftvägar och ögon studerats kan inte personer som utvecklat ökad känslighet mot isocyanater särskiljas från personer med normal känslighet. Vidare har irritativa effekter, ofta med åtföljande hosta, inte klart kunnat identifieras och särskiljas från astmasymtom hos de som utvecklat astma.

Astmalika symptom (periodvis andnöd och pipande andning) sågs i en mindre väl kontrollerad studie där 2,5 års exponering för 0,3-3 ppb TDI på arbetsplatsen medförde ökad risk för utveckling av symptom. Studien har brister i bland annat dataanalys och exponeringsdata. I en annan studie med högre exponering fann man att långvarig exponering för TDI i koncentrationer mellan 1 och 25 ppb (median 5 ppb) kan leda till astmasymptom hos tidigare friska individer. Personer med överkänslighet mot isocyanater uppvisar vid provokation astmasymptom vid en TDI koncentration uppskattad till 1 ppb.

Relationen mellan exponeringsnivåer och alveolitutveckling är ofullständigt belyst. Sex års yrkesmässig exponering för HDI, (tidsvägt medelvärde 0,5 ppb, daglig toppexponering i genomsnitt 2,9 ppb) påverkade inte lungfunktionen jämfört med en kontrollgrupp.

Vid bedömning av dos-effektsamband har vissa studier uteslutits på grund av bristfällig metodik vad gäller exponeringsmätningar.

Slutsatser

Den kritiska effekten för diisocyanater är utvecklingen av astma. Detta har visats för personer som utsatts för TDI i en arbetsmiljö där halterna varierade mellan 1 och 25 ppb (median 5 ppb). Utveckling av astmatiska symptom såsom andnöd och

pipande andning har i en studie av bristfällig kvalitet satts i samband med exponeringsnivåer för TDI på 0,3-3 ppb.

Astmasymptom har observerats vid uppmätta TDI-nivåer på 5 ppb och skattade TDI-nivåer på 1 ppb hos individer som utvecklat ökad känslighet mot isocyanater.

TDI, MDI och HDI har vistats vara hudsensibiliserande.

TDI och en blandning av MDI och dess polymer har visats inducera cancer hos försöksdjur. Båda bedöms vara genotoxiska. Cancerdata och uppgifter om genotoxicitet för HDI saknas.

Referenser

1. Adams WGF. Long-term effects on the health of men engaged in the manufacture of toluene diisocyanate (TDI). *Br J Ind Med* 1975;32:72-78.
2. Akbar-Khanzadeh F, Rivas RD. Exposure to isocyanates and organic solvents, and pulmonary-function changes in workers in a polyurethane molding process. *J Occup Environ Med* 1996;38:1205-1212.
3. Andersen M, Binderup M-L, Kiel P, Larsen H, Maxild J. Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scand J Work Environ Health* 1980;6:221-226.
4. Andersson K, Gudéhn A, Levin JO, Nilsson CA. A comparative study of solvent and solvent-free sampling methods for airborne 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI) generated in polyurethane production. *Am Ind Hyg Assoc J* 1983;44:802-808.
5. Baur X. Immunologic cross-reactivity between different albumin-bound isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:197-205.
6. Baur X, Marek W, Ammon J, Czuppon AB, Marczynski B, Raulf-Heimsoth M, Roemmelt H, Fruhmant G. Respiratory and other hazards of isocyanates. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66:141-152.
7. Baur X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1004-1010.
8. Baur X. Occupational asthma due to isocyanates. *Lung* 1996;174:23-30.
9. Baur X, Chen Z, Flagge A, Posch A, Raulf-Heimsoth M. EAST and CAP specificity for the evaluation of IgE and IgG antibodies to diisocyanate-HSA conjugates. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110:332-338.
10. Bernstein H. Isocyanate-induced pulmonary diseases: a current perspective. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:24-31.
11. Bestämning av isocyanater i luft. *Metodserien 1023*. Stockholm: Arbetskyddsstyrelsen, 1980.
12. Bignon JS, Aron Y, Ju LY, Kopferschmitt MC, Garnier R, Mapp C, Fabbri LM, Pauli G, Lockhart A, Charron D, Swierczewski E. HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:71-75.
13. Brooks SM, McKay RT. Epidemiologic methods for identifying occupational asthma due to isocyanates. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:133.
14. Bruggemann IM, Temmink JHM, van Bladeren PJ. GSH- and cysteine-mediated cytotoxicity of allyl and benzyl isothiocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;83:349-359.
15. Brorson T, Skarping G, Nielsen J. Biological monitoring of isocyanates and related amines. II. Test chamber exposure of humans to 1,6-hexamethylenediisocyanate (HDI). *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62:385-389.
16. Brorson T, Skarping G, Sangö C. Biological monitoring of isocyanates and related amines. IV. 2,4- and 2,6-toluenediamine in hydrolysed plasma and urine after test-chamber exposure

- of humans to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:253-259.
17. Brugsch HG, Elkins HB. Toluene di-isocyanate (TDI) toxicity. *New Engl J Med* 1963;268:353-357.
 18. Buckley LA, Jiang XZ, James RA, Morgan KT, Barrow CS. Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD₅₀ concentration. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;74:417-429.
 19. Buschmann J, Koch W, Fuhst R, Heinrich U. Embryotoxicity study of monomeric 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosol after inhalation exposure in Wistar rats. *Fundam Appl Toxicol* 1996;32:96-101.
 20. Butcher BT, Jones RN, O'Neil CE, Glindmeyer HW, Diem JE, Dharmarajan V, Weill H, Salvaggio JE. Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:411-421.
 21. Butcher BT, O'Neil CE, Reed MA, Salvaggio JE. Radioallergosorbent testing of toluene diisocyanate-reactive individuals using p-totyl isocyanate antigen. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:213-216.
 22. Butcher BT, O'Neil CE, Reed MA, Salvaggio JE, Weill H. Development and loss of toluene diisocyanate reactivity: immunologic, pharmacologic, and provocative challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:231-235.
 23. Calas E, Castelain PY, Lapointe HR, Ducos P, Cavelier C, Duprat P, Poitou, P. Allergic contact dermatitis to a photopolymerizable resin used in printing. *Contact Dermatitis* 1977;3:186-194.
 24. Carroll KB, Secombe CJP, Pepys J. Asthma due to non-occupational exposure to toluene diisocyanate. *Clin Allergy* 1976;6:99-104.
 25. Cartier A, Grammer L, Malo J-L, Lagier F, Ghezzi H, Harris K, Patterson R. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:507-514.
 26. Dalene M, Skarping G, Lind P. Workers exposed to thermal degradation products of TDI- and MDI-based polyurethane: Biomonitoring of 2,4-TDA, 2,6-TDA, and 4,4'-MDA in hydrolyzed urine and plasma. *Am Ind Hyg Assoc J* 1997;58:587-591.
 27. Day B, Jin R, Karol MH. In vivo and in vitro reactions of toluene diisocyanate isomers with guinea pig hemoglobin. *Chem Res Toxicol* 1996;9:568-573.
 28. De Monchy GR, Kauffman HF, Venge P, Koeter GH, Jansen HM, Sluiter HJ, De Vries K. Bronchoalveolar eosinophilia following allergen-induced delayed asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:272-276.
 29. Dharmarajan V, Rando JR. Critical evaluation of continuous monitors for toluene diisocyanate. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980;41:869-878.
 30. Diaz P, Gonzales C, Galleguillos F, Ancic P, Kay AB. Eosinophils and macrophages in bronchial mucus and bronchoalveolar lavage during allergen-induced late-phase asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:244-249.
 31. Duncan B, Scheel LD, Fairchild EJ, Killens R, Graham S. Toluene diisocyanate inhalation toxicology: Pathology and mortality. *Am Ind Hyg Assoc J* 1962;19:447-456.
 32. Elkins HB, McCarl GW, Brugch HG, Fahy JP. Massachusetts experience with toluene diisocyanates. *Am Ind Hyg Assoc J* 1962;23:265-272.
 33. Estlander T, Keskinen H, Jolanki R, Kanerva L. Occupational dermatitis from exposure to polyurethane chemicals. *Contact Dermatitis* 1992;27:161-165.
 34. Fabbri L, Boschetto P, Zocca E, Milani G, Pivrotto F, Plebani M, Burlina A, Licata B, Mapp CE. Bronchoalveolar neutrophilia during late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:36-42.
 35. Fabbri LM, Ciaccia A, Maestrelli P, Saetta M, Mapp CE. Pathophysiology of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo J-L, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace*. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 61-92.

36. Finotto S, Fabbri L, Rado LM, Mapp CE, Maestrelli P. Increase in numbers of CD8 positive lymphocytes and eosinophils in peripheral blood of subjects with late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanates. *Br J Ind Med* 1991;48:116-121.
37. Gagnaire F, Micillino JC, Bonnet P, Simon P, de Ceaurriz I. Toluene diisocyanate-induced airway hyperresponsiveness in intravenous ACH: a study on single and repeated exposure in guinea pigs. *Toxicol Lett* 1988;44:273-280.
38. Gordon T, Sheppard D, McDonald DM, Di Stefano S, Scypinski L. Airway hyperresponsiveness and inflammation induced by toluene diisocyanate in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:1106-1112.
39. Grammer LC, Harris KE, Malo J-L, Cartier A, Patterson R. The use of an immunoassay index for antibodies against isocyanate human protein conjugates and application to human isocyanate disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:94-98.
40. Hagmar L, Nielsen J, Skerfving S. Clinical features and epidemiology of occupational obstructive respiratory disease caused by small molecular weight organic chemicals. *Monogr Allergy* 1987;21:42-58.
41. Hagmar L, Strömberg U, Welinder H, Mikoczy Z. Incidence of cancer and exposure to toluene diisocyanate and methylene diphenyldiisocyanate: a cohort based case-referent study in the polyurethane foam manufacturing industry. *Br J Ind Med* 1993;50:1003-1007.
42. Hagmar L, Welinder H, Mikoczy Z. Cancer incidence and mortality in the Swedish polyurethane foam manufacturing industry. *Br J Ind Med* 1993;50:537-543.
43. Hama GM. Symptoms in workers exposed to isocyanates - suggested exposure concentrations. *Arch Ind Health* 1957;16:232-233.
44. Hathaway JA, DeWilde A, Shepperly DC, Nguyen LT, Johnson JE. Evaluation of pulmonary function in workers exposed to hexamethylene diisocyanate. *J Occup Environ Med* 1999;41:378-383.
45. Herd ZL, Bernstein DI. Antigen-specific stimulation of histamine releasing factors in diisocyanate-induced occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:988-994.
46. Hesbert A, Ban M, Bonnet P, Simon P, Bottin MC, Lemonnier M, de Ceaurriz J. Interdependence of polymorphonuclear neutrophils and macrophages stained for N-acetyl- β -glucosaminidase in lavage effluents from toluene diisocyanate-exposed rat lung. *Toxicol Lett* 1991;56:53-59.
47. HSE (Health and Safety Executive). *Methods for the determination of hazardous substances: organic isocyanates in air*. Health and Safety Laboratory 1999;MDHS 25/3.
48. Huang J, Wang XP, Ueda A, Aoyama K, Chen BM, Matsushita T. Allergologic evaluation for workers exposed to toluene diisocyanate. *Ind Health* 1991;29:85-92.
49. IARC. Some chemicals used in plastic and elastomers. Toluene diisocyanate. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986;39:287-323.
50. IARC. Some chemicals used in plastic and elastomers. 4,4'-Methylenedianiline and its dihydrochloride. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986;39:347-365.
51. IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two). Toluene diisocyanates. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon: International Agency for Research on cancer, 1999;71:865-879.
52. IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part three). 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate and polymeric 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon: International Agency for Research on cancer, 1999;71:1049-1058.
53. IPCS. *Environmental health criteria 75*. Toluene diisocyanates. Geneva: International Programme on Chemical Safety, WHO, 1987.
54. ISO, TCI46/SC2/WG4. Document under preparation (<http://www.iso.ch/>).

55. Ito N, Hiasa X, Konishi Y, Marugami M. The development of carcinoma in the liver of rats treated with m-toluenediamine and the synergistic and antagonistic effects of other chemicals. *Cancer Res* 1969;29:1137-1145.
56. Jin R, Day BW, Karol MH. Toluene diisocyanate protein adducts in the bronchoalveolar lavage of guinea pigs exposed to vapors of the chemical. *Chem Res Toxicol* 1993;6:906-912.
57. Karlsson D, Dalene M, Skarping G. Determination of complex mixtures of airborne isocyanates and amines. Part 4. Determination of aliphatic isocyanates as dibutylamine derivatives using liquid chromatography and mass spectrometry. *Analyst* 1998;123:117-123.
58. Karol MH, Alarie Y. Antigens which detect IgE antibodies in workers sensitive to toluene diisocyanate. *Clin Allergy* 1980;10:101-109.
59. Karol MH, Hauth BA, Riley EJ, Magreni CM. Dermal contact with toluene diisocyanate (TDI) produces respiratory tract hypersensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;58:221-230.
60. Karol MH, Jin R, Lantz RC. Immunohistochemical detection of toluene diisocyanate (TDI) adduct in pulmonary tissue of guinea pigs following inhalation exposure. *Inhal Toxicol* 1997;9:63-83.
61. Kennedy AL, Stock MF, Alarie Y, Brown WE. Uptake and distribution of ¹⁴C during and following exposure to radioactive toluene diisocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;100:280-292.
62. Kennedy AL, Brown WE. Isocyanates and lung disease: experimental approaches to molecular mechanisms. *Occup Med* 1992;7:301-329.
63. Kennedy AL, Wilson TR, Stock MF, Alarie Y, Brown WE. Distribution and reactivity of inhaled ¹⁴C-labeled toluene diisocyanate (TDI) in rats. *Arch Toxicol* 1994;68:434-443.
64. Keskinen H, Tupasela O, Tikkanen U, Nordman H. Experiences of specific IgE in asthma due to diisocyanates. *Clin Allergy* 1998;18:597-604.
65. Kolmodin-Hedman B, Alexandersson R, Hedenstierna G. Diisocyanater - MDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i plastindustri. *Arbete och Hälsa* 1980;10:1-18.
66. Koschier FJ, Burden EJ, Brunkhorst CS, Friedman MA. Concentration-dependent elicitation of dermal sensitization in guinea pigs treated with 2,4-toluene diisocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;67:401-407.
67. Kuck M, Balle G, Slawyk W. Sampling of diisocyanates (HDI, TDI) in air by derivatisation with secondary amines as reagents. Part 1. Partial rate factors (PRF) of reagents. *Analyst* 1999;124:933-939.
68. Lidén C. Allergic contact dermatitis from 4,4'-diisocyanato-diphenyl methane (MDI) in a molder. *Contact Dermatitis* 1980;6:301-302.
69. Lind P, Skarping G, Dalene M. Biomarkers of toluene diisocyanate and thermal degradation products of polyurethane, with special reference to the sample preparation. *Analytica Chimica Acta* 1996;333:277-283.
70. Lind P, Dalene M, Lindström V, Grubb A, Skarping G. Albumin adducts in plasma from workers exposed to toluene diisocyanate. *Analyst* 1997;122:151-154.
71. Littorin M, Truedsson L, Welinder H, Skarping G, Mårtensson U, Sjöholm AG. Acute respiratory disorder, rhinoconjunctivitis and fever associated with the pyrolysis of polyurethane derived from diphenylmethane diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:216-222.
72. Littorin M, Rylander L, Skarping G, Dalene M, Welinder H, Strömberg U, Skerfving S. Exposure biomarkers and risk at gluing and heating of polyurethane – a cross-sectional study of respiratory symptoms. *Occup Environ Med* 2000;57:396-405.
73. Lummus ZL, Alam R, Bernstein JA, Bernstein DI. Characterization of histamine releasing factors in diisocyanate-induced occupational asthma. *Toxicology* 1996;111:191-206.
74. Lundberg P (red). *Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden*. 9. Arbete och Hälsa 1988;31:123-139. Arbetsmiljöstiftelsen, Solna.

75. Maeki-Paakanen J, Norppa H. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges induced by technical grade toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate in cultured human lymphocytes. *Toxicol Lett* 1987;36:37-43.
76. Maestrelli P, Calcagni PG, Saetta M, Di Stefano A, Hosselet JJ, Santonastaso A, Fabbri LM, Mapp CE. Sputum eosinophilia after asthmatic responses induced by isocyanates in sensitized subjects. *Clin Exp Allergy* 1994;24:29-34.
77. Maestrelli P, Accari P, Turato G, Papiris SA, Di Stefano A, Mapp CE, Milani GF, Fabbri L, Saetta M. Expression of IL-4 and IL-5 in asthma induced by toluene diisocyanate. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1292-1298.
78. Magnusson B, Kligman AM. The identification of contact allergens by animal assay, the guinea pig maximization test method. *J Invest Derm* 1969;52:268-276.
79. Maitre A, Berode M, Perdrix A, Romazini S, Savolainen H. Biological monitoring of occupational exposure to toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:97-100.
80. Maitre A, Berode M, Perdrix A, Stoklov M, Mallion JM, Savolainen H. Urinary hexane diamine as an indicator of occupational exposure to hexamethylene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;69:65-68.
81. Malo JL, Ouimet G, Cartier A, Levitz D, Zeiss CR. Combined alveolitis and asthma due to hexamethylene diisocyanate (HDI), with demonstration of crossed respiratory and immunologic reactivities to diphenylmethane diisocyanate (MDI). *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:413-419.
82. Mapp C, Corona P, Marzo N, Fabbri L. Persistent asthma due to isocyanates. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1327-1329.
83. Mapp CE, Saetta M, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. Low molecular weight pollutants and asthma: pathogenetic mechanisms and genetic factor. *Eur Respir J* 1994;7:1559-1563.
84. Mapp CE, Saetta M, Maestrelli P, Di Stefano A, Chitano P, Boschetto P, Ciaccia A, Fabbri LM. Mechanisms and pathology of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7:544-554.
85. Mapp CE, Plebani M, Faggian D, Maestrelli P, Saetta M, Calcani P, Borghesan F, Fabbri L. Eosinophil cationic protein (ECP), histamine and tryptase in peripheral blood before and during inhalation challenge with toluene diisocyanate (TDI) in sensitized subjects. *Clin Exp Allergy* 1994;24:730-736.
86. Marcali K. Microdetermination of toluenediisocyanates in atmosphere. *Anal Chem* 1957;29:552-558.
87. Marczynski B, Czuppon AB, Hoffarth HP, Marek W, Baur X. DNA damage in human white blood cells after inhalative exposure to methylenediphenyl diisocyanate (MDI). *Toxicol Lett* 1992;60:131-138.
88. Marczynski B, Czuppon AB, Marek W, Baur X. Indication of DNA strand breaks in human white blood cells after in vitro exposure to toluene diisocyanate (TDI). *Toxicol Ind Health* 1992;8:157-169.
89. Marek W, Potthast J, Marczynski B, Baur X. Unspecific airway hyperreactivity induced by toluene diisocyanate in an animal model of occupational lung disease. *Pfluegers Arch* 1991;419 Suppl. 1:95.
90. Marek W, Potthast J, Marczynski B, Baur X. Alteration of smooth muscles responses to acetylcholine induced by toluene diisocyanate (TDI) and neuropeptides in guinea pigs. *Cahiers de médecine du travail/Cahiers voor Arbeidsgeneeskunde* 1994;31:42-44.
91. Maxon FC. Respiratory irritation from toluene diisocyanate. *Arch Environ Health* 1964;8:755-758.
92. Mazur G, Pethran A. Detection of specific IgE in isocyanate and phthalic anhydride exposed workers: comparison of RAST RIA, Immuno CAP System FEIA, and Magic Lite SQ. *Allergy* 1993;48:627-630.

93. Meredith SK, Bugler J, Clark RL. Isocyanate exposure and occupational asthma: a case-referent study. *Occup Environ Med* 2000;57:830-836.
94. Metzger WJ, Richerson HB, Worden K, Monick M, Hunninghake GW. Bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic patients following allergen bronchoprovocation. *Chest* 1986;89:477-483.
95. Musk AW, Peters JM, Deberardinis L, Murphy RLH. Absence of respiratory effects in subjects exposed to low concentrations of TDI and MDI. *J Occup Med* 1982;24:746-749.
96. Musk AW, Peters JM, Wegman DH. Isocyanate and respiratory disease: current status. *Am J Ind Med* 1988;13:331-349.
97. NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). Determination of airborne isocyanate exposure. In: Cassinelli ME, O'Connor PF, eds. *NIOSH Manual of Analytical Methods*. 4th ed., 2nd supplement [DHHS (NIOSH) Publication No. 98-119]. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health 1998.
98. O'Brien IM, Harries MG, Burge PS, Pepys J. Toluene diisocyanate induced asthma. Reactions to TDI, MDI, HDI and histamine. *Clin Allergy* 1979;9:1-6.
99. OECD (Organization for Economic Co-operation and Development). *OECD Guideline for testing of chemicals No 406: Skin Sensitisation*. July 1992.
100. Omae K, Higashi T, Nakadate T, Tsugane S, Nakaza M, Sakurai H. Four year follow-up of effects of toluene diisocyanate exposure on the respiratory system in polyurethane foam manufacturing workers. Four-year changes in the effects on the respiratory system. *Int Arch Occup Health* 1992;63:565-569.
101. Paggiaro PL, Vagaggini B, Bacci E, Bancalari L, Carrara M, Di Franco A, Giannini D, Dente FL, Giuntini C. Prognosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7:761-767.
102. Pearson PG, Slatter JG, Rashed MS, Han DH, Baille TA. Carbamylation of peptides and proteins in vitro by S-(N-methylcarbamoyl)GSH and S-(N-methylcarbamoyl)cysteine, two electrophilic S-linked conjugates of methyl isocyanate. *Chem Res Toxicol* 1991;4:436-444.
103. Persson P, Dalene M, Skarping G, Adamsson M, Hagmar L. Biological monitoring of occupational exposure to toluene diisocyanate: measurement of toluenediamine in hydrolysed urine and plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *Br J Ind Med* 1993;50:1111-1118.
104. Peel M, Marczynski B, Baur X. Comparison of the binding potential of various diisocyanates on DNA in vitro. *J Toxicol Environ Health* 1997;52:517-526.
105. Peters PM, Wegman DH. Epidemiology of toluene diisocyanate (TDI) induced respiratory disease. *Environ Health Perspect* 1975;11:97-100.
106. Pham QT, Cavellier C, Mereau P, Mur JM, Cicolella A. Isocyanate and respiratory function. A study of workers producing polyurethane foam moulding. *Ann Occup Hyg* 1978;21:121-129.
107. Pisati G, Baruffini A, Zedda S. Toluene diisocyanate induced asthma: outcome according to persistence or cessation of exposure. *Brit J Ind Med* 1993;50:60-64.
108. Porter CV, Higgins RL, Scheel LD. A retrospective study of clinical, physiologic and immunologic changes in workers exposed to toluene diisocyanates. *Am Ind Hyg Assoc J* 1975;36:159-163.
109. Potthast J, Marek W, Marczynski W, Baur X. Isocyanate-induced airway hyperreactivity: role of neuropeptides. *Cahiers de médecine du travail/Cahiers voor Arbeidsgeneeskunde* 1994;31:47-49.
110. Rattray NJ, Botham PA, Hext PM, Woodcock DR, Fielding I, Dearman RJ, Kimber I. Induction of respiratory hypersensitivity to diphenylmethane-4,4'-diisocyanate (MDI) in guinea pigs. Influence of route of exposure. *Toxicology* 1994;88:15-30.
111. Raulf M, Tennie L, Marczynski B, Potthast J, Marek W, Baur X. Cellular and mediator profile in bronchoalveolar lavage of guinea pigs after toluene diisocyanate (TDI) exposure. *Lung* 1995;173:57-68.

112. Reuzel PGJ, Arts JHE, Lomax LG, Kuijpers MHM, Kuper CF, Gembardt C, Feron VJ, Loser E. Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1994;22:195-210.
113. Reuzel PGJ, Kuper CF, Feron VJ, Appelman LM, Loser E. Acute, subacute, and subchronic inhalation toxicity studies of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1994;22:186-194.
114. Rihs H-P, Barbalho-Krölls T, Huber H, Baur X. No evidence for the influence of HLA class II in alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Ind Med* 1997;32:522-527.
115. Rosenberg C, Savolainen H. Detection of urinary amine metabolites in toluene diisocyanate exposed rats. *Chromatography* 1985;323:429-433.
116. Rosenberg C, Savolainen H. Determination in urine of diisocyanate-derived amines from occupational exposure by gas chromatography-mass fragmentography. *Analyst* 1986;111:1069-1071.
117. Rosenberg C, Savolainen H. Determination of occupational exposure to toluene diisocyanate by biological monitoring. *J Chromatogr* 1986;367:385-392.
118. Rothe A. Zur Frage Arbeitsbedingter Hautschädigungen durch Polyurethanchemikalien. *Berufsdermatosen* 1976;24:7-24. (Tyska)
119. Saetta M, Maestrelli P, Turato G, Mapp CE, Milani G, Pivrotto F, Fabbri LM, Di Stefano A. Airway wall remodeling after cessation of exposure to isocyanates in sensitized asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:489-494.
120. Sangha GK, Alarie Y. Sensory irritation by toluene diisocyanate in single and repeated exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;50:533-547.
121. Schnorr TM, Steenland K, Egeland GM, Boeniger M, Egilman D. Mortality of workers exposed to toluene diisocyanate in the polyurethane foam industry. *Occup Environm Med* 1996;53:703-707.
122. Schutze D, Sepai O, Lewalter J, Miksche L, Henschler D, Sabbioni G. Biomonitoring of workers exposed to 4,4'-methylenedianiline or 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis* 1995;16:573-582.
123. Seguin P, Allard A, Cartier A, Malo JL. Prevalence of occupational asthma in spray painters exposed to several types of isocyanates, including polymethylene polyphenylisocyanates. *J Occup Med* 1987;29:340-344.
124. Sepai O, Henschler D, Sabbioni G. Albumin adducts, hemoglobin adducts and urinary metabolites in workers exposed to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis* 1995;16:2583-2587.
125. Skarping G, Brorson T, Sangö C. Biological monitoring of isocyanates and related amines. III. Test chamber exposure of humans to toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:83-88
126. Skarping G, Dalene M. Determination of 4,4'-methylenediphenyldianiline (MDA) and identification of isomers in technical-grade MDA in hydrolysed plasma and urine from workers exposed to methylene diphenyldiisocyanate by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995;663:209-216.
127. Sorahan R, Pope D. Mortality and cancer morbidity of production workers in the United Kingdom flexible polyurethane foam industry. *Br J Ind Med* 1993;50:528-536.
128. Streicher RP, Kennedy ER, Lorberau CD. Strategies for the simultaneous collection of vapours and aerosols with emphasis on isocyanate sampling. *Analyst* 1994;119:89-97.
129. Streicher RP, Reh CM, Key-Schwartz RJ, Schlecht PC, Cassinelli ME, O'Connor P. Determination of airborne isocyanate exposure: Considerations in method selection. *Am Ind Hyg Assoc J* 2000;61:544-556.
130. Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. *Underlag för hygieniska gränsvärden*. 2. Arbete och Hälsa 1982;8:51-8. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.

131. Tanaka KI. Contact sensitivity in mice induced by toluene diisocyanate (TDI). *J Dermatol* 1980;7:277-280.
132. Tee RD, Cullinan P, Welch J, Sherwood Burge P, Newman-Taylor AJ. Specific IgE to isocyanates: A useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:709-715.
133. Thorne PS, Hillebrand JA, Lewis GR, Karol MH. Contact sensitivity by diisocyanates: potencies and cross-reactivities. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;87:155-165.
134. Tinnerberg H. Exposure of human volunteers to hexamethylene diisocyanate (HDI) and isophorone diisocyanate (IPDI), with special reference to the monitoring of biomarkers in urine hydrolysates using gas and liquid chromatography with mass spectrometry. Dept of Industrial Engineering Division of Working Environment Lund Institute of Technology, Lund University and Dept of Occupational and Environmental Medicine, Lund University. Licentiate Thesis 1995.
135. Tinnerberg H, Spanne M, Dalene M, Skarping G. Determination of complex mixtures of airborne isocyanates and amines. Part 2. Toluene diisocyanate and aminoisocyanate and toluenediamine after thermal degradation of a toluenediisocyanate-polyurethane. *Analyst* 1996;121:1101-1106.
136. Tinnerberg H, Spanne M, Dalene M, Skarping G. Determination of complex mixtures of airborne isocyanates and amines. Part 3. Methylenediphenyl-diisocyanate-aminoisocyanate, and-diamine and structural analogues after thermal degradation of a polyurethane. *Analyst* 1997;122:275-278.
137. Tominaga M, Kohno S, Tanaka K, Ohata K. Studies on toluene diisocyanate (TDI)-induced delayed type hypersensitivity. *Jpn J Pharmacol* 1985;39:163-171.
138. Tornling G, Alexandersson R, Hedenstierna G, Plato N. Decreased lung function and exposure to diisocyanates (HDI and HDI-BT) in car repair painters: Observation on re-examination 6 years after initial study. *Am J Ind Med* 1990;17:299-310.
139. Vandenplas O, Malo J-L, Saetta M, Mapp CE, Fabbri LM. Occupational asthma and extrinsic alveolitis due to isocyanates: current status and perspective. *Br J Ind Med* 1993;50:213-228.
140. Vandenplas O, Cartier A, Ghezzi H, Cloutier Y, Malo J-L. Response to isocyanates: Effect of concentration, duration of exposure, and dose. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1287-1290.
141. Vandenplas O, Malo JL, Dugas M, Cartier A, Desjardins A, Levesque J, Shaughnessy MA, Grammer LC. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among workers exposed to diphenylmethane diisocyanate (MDI). *Am Rev Respir Dis* 1993;147:338-346.
142. Vock EH, Hoyman HG, Heinrich U, Lutz WK. ³²P-postlabelling of DNA adduct derived from 4,4'-methyl dianiline in the olfactory epithelium of rats exposed by inhalation to 4,4'-methylphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis* 1996;17:1069-1073.
143. Vogelmeier C, Baur X, Fruhmann G. Isocyanate-induced asthma: results of inhalation tests with TDI, MDI and methacholine. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:9-13.
144. Wegman DH, Pagnotto LD, Fine LJ, Peters JM. A dose-response relationship in TDI-workers. *J Occup Med* 1974;16:258-260.
145. Wegman DH, Peters JM, Pagnotto L, Fine LJ. Chronic pulmonary function loss from exposure to toluene diisocyanate. *Br J Ind Med* 1977;34:196-200.
146. Weisburger EK, Murthy ASK, Lilja HS, Lamb JC. Neoplastic response of F344 rats and B6C3F mice to the polymer and dyestuff intermediates 4,4'-methylenebis(N,N-dimethyl)-benzenamine, 4,4'-oxydianiline, and 4,4'-methylenedianiline. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:1457-1461.
147. Welinder H, Nielsen J, Bensryd I, Skerfving S. IgG antibodies against polyisocyanates in car painters. *Clin Allergy* 1988;18:85-93.
148. White WG, Sugden E, Morris MJ, Zapata E. Isocyanate-induced asthma in a car factory. *Lancet* 1980;1:756-760.

149. Williams NR, Jones K, Cocker J. Biological monitoring to assess exposure from use of isocyanates in motor vehicle repair. *Occup Environ Med* 1999;56:598-601.
150. Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Noguchi K, Uchida Y, Suko M, Hasegawa S. Hypersensitivity pneumonitis induced by toluene diisocyanate: sequelae of continuous exposure. *Ann Intern Med* 1989;110:31-34.
151. Zammit-Tabona M, Sherkin M, Kijek K, Chan H, Chan-Yeung M. Asthma caused by diphenylmethane diisocyanate in foundry workers. Clinical, bronchial provocation and immunologic studies. *Am Rev Resp Dis* 1983;128:226-230.
152. Zapp JA. Hazards of isocyanates in polyurethane foam plastic production. *Arch Ind Health* 1957;15:324-330.
153. Zeiss CR, Kanellakes TM, Bellone JD, Levitz D, Pruzansky JJ, Patterson R. Immunoglobulin E-mediated asthma and hypersensitivity pneumonitis with precipitating anti-hapten antibodies due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:346-352.
154. Zissu D, Binet S, Limasset J-C. Cutaneous sensitization to some polyisocyanate prepolymers in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 1998;39:248-251.

Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 22. Arbete och Hälsa 2001:19, s 1-97. Arbetslivsinstitutet, Solna.

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 2000 – juni 2001.

Nyckelord: Cyanväte, Difenylnmetandiisocyanat (MDI), Etylentiourinämne, Hexametylendiisocyanat (HDI), Hygieniskt gränsvärde, Kaliumcyanid, α -Metylstyren, Natriumcyanid, Riskvärdering, Toluen-2,4-diamin, Toluen-2,6-diamin, Toxikologi, Toluendiisocyanat (TDI), Vetenskapligt underlag.

Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 22. Arbete och Hälsa 2001:19, p 1-97. National Institute for Working Life, Solna.

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, 2000 through June, 2001.

Key Words: Diphenylmethane diisocyanate (MDI), Ethylenethiourea, Hexamethylene diisocyanate (HDI), Hydrogen cyanide, α -Methylstyrene, Occupational exposure limit (OEL), Potassium cyanide, Risk assessment, Scientific basis, Sodium cyanide, Toluene-2,4-diamine, Toluene-2,6-diamine, Toluene diisocyanate (TDI), Toxicology.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXII" is published in Arbete och Hälsa 2001:20.

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)
reviderat	2000-06-14	2000:21	(21)
Anilin	1988-10-26	1989:31	(10)
Antimon	1999-12-8	2000:21	(21)
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)
reviderat	1988-02-24	1988:31	(9)
Bensoylperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Beryllium	1984-04-25	1984:43	(5)
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	1990-09-05	1992:2	(12)
Bomullsdamm	1986-02-14	1986:34	(7)
Bornitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Borsyra, Borax	1982-10-06	1983:35	(4)
Butadien	1985-10-23	1986:34	(7)
1-Butanol	1981-06-17	1982:23	(3)
Butanoler	1984-06-06	1984:43	(5)
Butylacetat	1984-06-06	1984:43	(5)
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)

Cyanväte	2001-02-07	2001:19	(22)
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-Dietylaminopropanol	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)
Dietyltriamin	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	1995-01-25	1995:18	(16)
Difenylamin	1995-01-25	1995:18	(16)
4,4'-Difenylmetandiisocyanat (MDI)	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	2001-05-30	2001:19	(22)
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)
Dimetyladiolat	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)
Etylenglykol	1981-10-21	1982:23	(3)
Etylenglykoldinitrat	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)
Etylentiourinämne	2000-09-27	2001:19	(22)
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 (HDI)	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	2001-05-30	2001:19	(22)
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)
Kaliumcyanid	2001-02-07	2001:19	(22)
Kaliumdikromat	2000-05-24	2000:21	(21)
Kaliumhydroxid	2000-03-15	2000:21	(21)
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-Klorbensylidenmalononitrid	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)
reviderat	2000-05-24	2000:21	(21)
Kromtrioxid	2000-05-24	2000:21	(21)
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)
Metylisoomylketon	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)
α -Metylstyren	2000-11-01	2001:19	(22)
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)
Natriumcyanid	2001-02-07	2001:19	(22)
Natriumhydroxid	2000-08-24	2000:21	(21)
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)
Pentylacetat	2000-06-14	2000:21	(21)
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-diamin	2000-11-01	2001:19	(22)
Toluen-2,6-diamin	2000-11-01	2001:19	(22)
Toluen-2,4-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	2001-05-30	2001:19	(22)
Toluen-2,6-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	2001-05-30	2001:19	(22)
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)
reviderat	2000-06-25	2000:21	(21)
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)
Zinkkromat	2000-05-24	2000:21	(21)
Ziram	1989-09-12	1991:7	(11)
Ättiksyra	1988-06-15	1988:31	(9)

Insänt för publicering december 2001