

NR 2002:18

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 23

*Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden  
Ed. Johan Montelius*

ARBETE OCH HÄLSA | VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 91-7045-663-1 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 2002  
Arbetslivsinstitutet,  
112 79 Stockholm

ISBN 91-7045-663-1  
ISSN 0346-7821  
<http://www.niwl.se/>  
Tryckt hos Elanders Gotab, Stockholm

# 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 utkasterna vid Kriteriegruppens möten godkänns de och antages som Kriteriegruppens vetenskapliga underlag (consensus). Underlagen tillställs Arbetsmiljöverket.

Detta är den 23:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden juli 2001 till och med juni 2002. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 57).

Johan Högberg  
Ordförande

Johan Montelius  
Sekreterare

### **Kriteriegruppen har följande sammansättning (juni 2002)**

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, Norrbacka, Stockholm
Christer Edling		Arbets- och Miljömedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Sten Flodström		Kemikalieinspektionen
Lars Erik Folkesson		Metallindustriarbetareförbundet
Johan Högberg	Ordförande	Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet och Arbetslivsinstitutet
Anders Iregren		Arbetshälsoenheten, Arbetslivsinstitutet
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet och Arbetslivsinstitutet
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjkh, Umeå
Kjell Larsson		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Carola Lidén		Yrkes- och Miljödermatologi, Norrbacka, Stockholm
Johan Montelius	Sekreterare	Arbetshälsoenheten, Arbetslivsinstitutet
Bengt Sjögren		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Kerstin Wahlberg	Observatör	Arbetsmiljöverket
Olof Vesterberg		Arbetslivsinstitutet
Robert Wålinder	Observatör	Arbetsmiljöverket

# Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
4,4'-Metylendianilin (MDA) <sup>1</sup>	1
Metylisocyanat (MIC) och Isocyansyra (ICA) <sup>2</sup>	15
Metylisoomylketon <sup>3</sup>	29
Toluen <sup>4</sup>	34
Sammanfattning	56
Summary	56
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	57

---

<sup>1</sup> Utkast av Minna Tullberg, Karolinska Institutet, Institutionen för Mikrobiologi, Patologi och Immunologi, Avdelningen för Patologi, Huddinge Universitetssjukhus, Sverige.

<sup>2</sup> Utkast av Kerstin Engström, Åbo regioninstitut för arbetshygien, Finland; Jyrki Liesivuori, Finska Arbetsmiljöinstitutet, Kuopio, Finland.

<sup>3</sup> Utkast av Birgitta Lindell, Arbetshälsoenheten, Arbetslivsinstitutet, Sverige.

<sup>4</sup> Utkast av Grete Østergaard, Institut for Fødevarerikkerhed og Ernæring, Fødevaredirektoratet, Søborg, Danmark.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## 4,4'-Metylendianilin (MDA)

**2001-10-03**

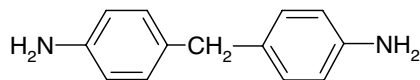
Underlaget uppdaterar tidigare vetenskapligt underlag från 1987 (36).

### Kemiska-fysikaliska data. Användning

CAS nr: 101-77-9  
Synonymer: 4,4'-diaminodifenylmetan,  
bis-(4-aminofenyl)-metan,  
4,4'-metylenbisanilin,  
4-(4-aminobensyl)-anilin

Summaformel:  $C_{13}H_{14}N_2$

Strukturformel:



Molvikt: 198,27  
Kokpunkt: 398-399°C  
Smältpunkt: 91,5-92°C  
Ångtryck: 1,2 kPa (9 mmHg) vid 232°C  
beräknat  $1,33 \times 10^{-7}$  kPa ( $1 \times 10^{-6}$  mmHg) vid 20°C (16)  
Löslighet: 0,1 g/100 g vatten  
Fördelningskvot:  $\log P_{\text{oktanol/vatten}} = 1,6$  (22)

Ren 4,4'-metylendianilin (MDA) är vid rumstemperatur ett kristallint pulver med en svag amindoft. Det är lösligt i alkohol, bensen och eter men mindre lösligt i vatten (1). Teknisk MDA är i vätskeform med en vanlig sammansättning av: 4,4'-MDA 60%, MDA-polymerer 36%, 2,4'-MDA 3,5%, 2,2'-MDA < 0,1%, vatten < 300 ppm, anilin < 100 ppm.

MDA används vid tillverkning av olika polymerer och plaster. Störst mängd används vid framställning av metylen-difenyl-diisocyanat (MDI) och polyisocyanater i slutna system för vidare produktion av polyuretan. MDA tillsätts också som antioxidant i gummi och som härdare till epoxiprodukter och neoprene. Mindre användningsområden är/var i rostskyddsmedel och i azo-färgämnen för läder och hår (36).

Yrkesexponering sker huvudsakligen under produktion av MDA eller polymerer. Dock har man uppmätt utsläpp av MDA och MDI också under bruk av färdiga produkter såsom från upphettat polyuretanskum (12, 25, 38). MDA och metaboliter har påvisats i hydrolyserad urin och plasma från arbetare exponerade för MDI och därigenom ger exponering för MDI potentiell MDA-exponering (50). Personlig exponering för MDA i luft mäts med hjälp av provtagare med syra-behandlat glasfiberfilter följt av vätskekromatografisk analys (16).

## **Upptag, biotransformation, utsöndring, biologisk exponeringsmätning**

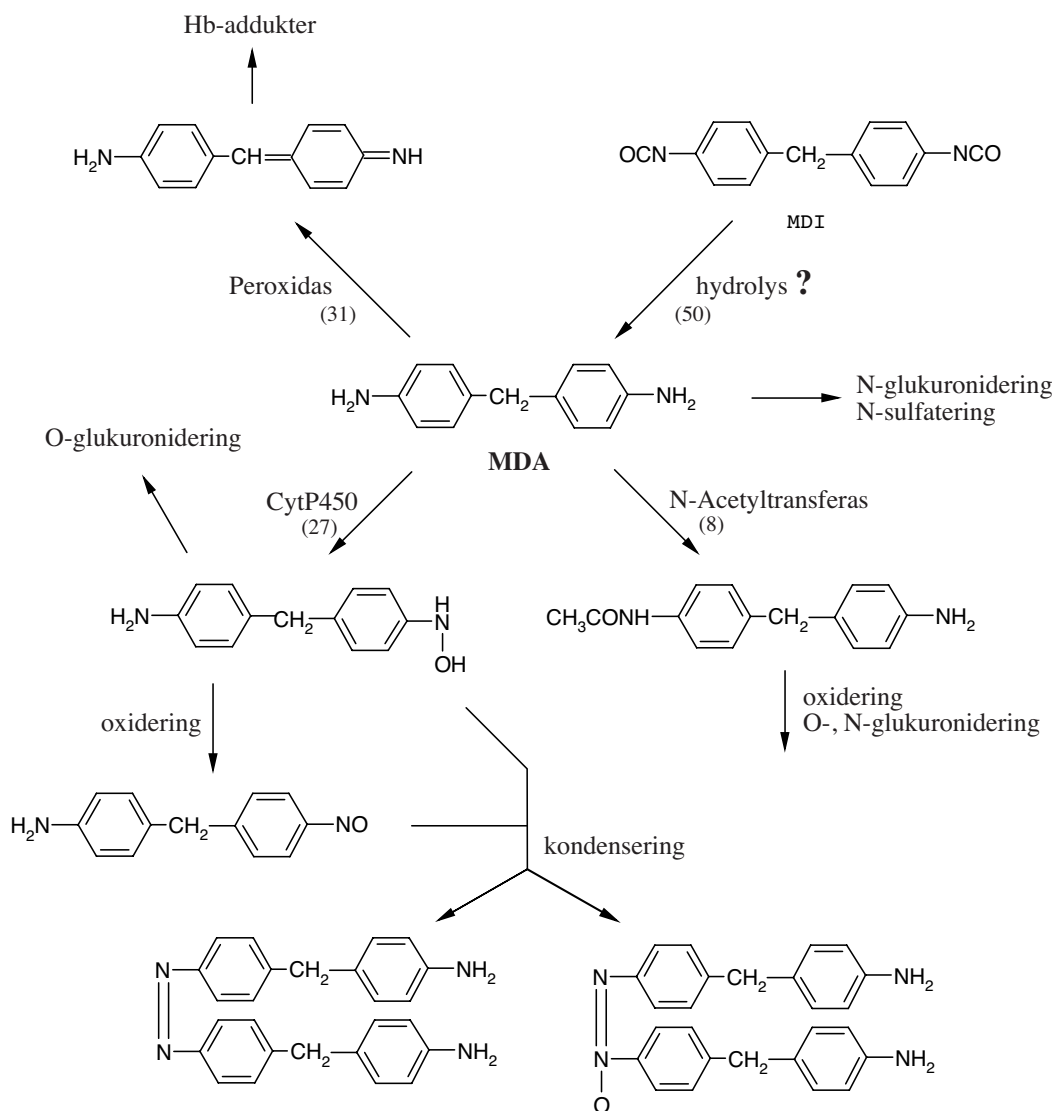
### *Upptag*

MDA i rumstemperatur förekommer väsentligen endast som aerosol och kan tas upp via andningsvägar, hud och magtarmkanalen. Yrkesexponering av MDA sker främst via hud och andningsvägar (9). Flera rapporter beskriver hudupptag som den huvudsakliga exponeringsvägen (7, 8, 37). En studie redogör för flera fall av MDA-inducerad hepatit i en plastfabrik under åren 1966-1972. Problemen med den dåliga arbetsmiljön uppmärksammades och 1971 använde arbetarna hjälmar med separat luftintag och MDA-koncentrationen i luften var låg. Rapporterade lufthalter var 1,6-4,4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  utanför hjälmen och 0,6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  inuti hjälmen. Trots dessa förbättringar inträffade ytterligare fall med leverskador 1971-1972. Samtliga arbetare drabbade av hepatit hade knådat MDA-innehållande plastmassa endast skyddade med bomullshandskar och de hade händerna i plastmassan flera timmar per dag. Arbetare med andra uppgifter på arbetsplatsen var opåverkade (37). Brunmark *et al.* undersökte kvantitativa hudupptag på 5 försökspersoner, som fick 0,75-2,25  $\mu\text{mol}$  MDA i isopropanol med lapptest-teknik. Ett genomsnittligt upptag på 28% beräknades efter analys av återstoden av MDA i lapptestkammaren efter 1 timmes exponering (6). Baserat på denna undersökning blir upptagshastigheten 0,24  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ .

### *Biotransformation*

Biotransformation har visats viktig för akut toxicitet, genotoxicitet och eliminering av MDA (2, 6, 27, 31). Ett flertal metaboliter och några få MDA-metaboliserande enzymer har identifierats men kartläggningen av MDA-metabolismen är långt ifrån komplett.

N-acetyl-MDA identifierades som den huvudsakliga metaboliten i urin från exponerade arbetare (8). MDA och acetyl-MDA har också påvisats som hemoglobin-addukter (47). Valinaddukter i hemoglobin isolerades för att identifiera de genotoxiskt reaktiva intermediärerna av MDA. En valinaddukt till hemoglobin identifierades och den reaktiva intermediären föreslås vara 1-[(4-imino-2,5-cyklohexadien-1-yliden)-metyl]-4-aminobensen (31). Cytokrom P450-systemet har visats vara inblandat och flera reaktiva intermediärer har identifierats (2, 27), se figur 1. MDA-behandling av råttor ger ökad enzymaktivitet i levern (57).



**Figur 1.** Föreslagen metabolism av MDA. Referenser inom parentes. CytP450, cytokrom P450 monoxidas; Hb, hemoglobin.

Viktigt att ha i åtanke är också möjligheten att MDI hydrolyseras till MDA *in vivo*. Råttor exponerades för aerosol av MDI i 3-12 månader. Trots att inget MDA detekterades i exponeringskammaren, identifierades MDA och acetyl-MDA i råttornas urin och de motsvarande hemoglobinaddukterna i deras blod (50). MDA och acetyl-MDA detekterades också i urin och som hemoglobinaddukter i blod på arbetare som endast exponerats för MDI (47). Dock innebär analysmetoden en hydrolys av plasma respektive urin vilket innebär att MDI kan omvandlas till MDA under upparbetningen av proverna. Figur 1 sammanfattar föreslagna metabolismvägar för MDA.

En undersökning av eliminations- och absorptionskinetik på 5 försökspersoner exponerade för 0,75-2,25  $\mu\text{mol}$  MDA på huden i 1 timme visade att plasma-



koncentrationen var som högst efter 3-7 timmar och den beräknade halveringstiden under eliminationsfasen var 9-19 timmar. De högsta nivåerna i urin sågs 6-11 timmar efter exponering och halveringstiden var 4-11 timmar (6). En liknande studie gjord på arbetare exponerade för upphettat polyuretanskum visade betydligt längre eliminationstider. Halveringstiden i plasma bestämdes till 10-22 dygn och i urin till 59-73 timmar (13). Observationen att halveringstiden i eliminationsfasen var kortare i urin än i plasma i dessa båda studier kan förklaras av att MDA troligen föreligger i minst två kompartment med olika halveringstider, t.ex. fritt och proteinbundet MDA, alternativt att observationstiden varit för kort.

#### *Utsöndring*

MDA utsöndras både i urin och avföring (16). Fördelningen mellan utsöndringsvägarna varierar i olika studier beroende på djurslag och administrationsätt av MDA (16).

Det finns inga kompletta data från mänsklig exponering. Emellertid rapporterade Brunmark *et al.* att endast 16% av absorberat MDA utsöndras i urinen inom 50 timmar efter exponering och efter längre tid var MDA-halterna i urin ej detekterbara. Författarna föreslog därför att MDA även utsöndras och metaboliseras på andra sätt samt upplagras i kroppen (6).

#### *Biologisk exponeringsmätning*

Eftersom hudupptag står för en stor del av det totala upptaget har det utvecklats metoder för biologisk exponeringsmätning. Dessa är gaskromatografisk-massspektrofotometrisk analys av MDA och acetyl-MDA i urin (7), plasma (13) eller som hemoglobinaddukter i blod (50). Analys av MDA-koncentration i urin lämpar sig för att bedöma exponering under ett arbetspass, men flera mätningar post-skift och pre-skift behövs för att få tillförlitliga resultat (6, 12). För att bedöma längre tids exponering har en metod utarbetats för kvantitativ analys av MDA och acetyl-MDA i hemoglobinaddukter (47, 50). Arbetare exponerade för låga nivåer av MDA eller MDI undersöktes och visade (efter hydrolys) acetyl-MDA och MDA i urin och blod hos flertalet arbetare. I de flesta fall var luftkoncentrationen under detektionsgränsen och biologisk exponeringsmätning föreslås som en känslig metod för att bedöma MDA- och MDI-exponering (47, 50). För att kunna identifiera hög exponering under enstaka arbetspass och kvantitativt bedöma längre tids exponering föreslås mätningar av MDA i både blod och urin (47). Denna metod kan dock inte skilja MDI-exponering från MDA-exponering.

### **Toxiska effekter**

#### *Humandata*

Ett flertal incidenter med MDA-förgiftning har rapporterats både efter oralt intag av kontaminerat bröd eller dryck och efter yrkesexponering genom hud eller via inhalation. I samtliga fall är mängden upptaget MDA okänd. Oavsett om upptaget skett via hud, föda eller inandning har leverpåverkan beskrivits (3, 5, 32, 33, 37, 44, 53). I en retrospektiv studie undersöktes 12 fall av kemisk hepatit som

inträffade 1966-1972 på en plastfabrik där arbetarna tillverkade isolering bestående av bland annat MDA. Arbetarna knådade ihop en plastmassa med händerna och insjuknade efter totalt 1-3 veckors arbete på fabriken, men 1-2 dagar efter att de börjat arbetet med plastmassan. Samtliga 12 hade gulsot och mörk urin. 5 utvecklade dessutom hudutslag. I rapporten påpekas att andra arbetare med samma arbetsuppgift inte insjuknade och att olika exponeringar eller känslighet för MDA var möjliga orsaker till skillnaderna i risk att insjukna (37).

En annan fallrapport beskriver golvläggare som insjuknat med magsmärtor och gulsot. De använde MDA som härdare till ett epoxilim som de blandade på plats (3). En tredje studie beskriver yrkesexponering på en kemisk industri där stora kvantiteter av MDA användes. En ung man blev exponerad för MDA när luftfiltreringssystemet gick sönder och MDA sprutade ut i luften som gult damm. När systemet reparerades tog mannen lunchpaus och tog av sig övre delen av skyddsoverallen och hade endast kortärmad tröja på överkroppen. Han fick förutom magsmärtor, hudutslag och hepatit även myokardiopati (5). Ytterligare en studie beskriver en man som druckit en okänd mängd MDA löst i kaliumkarbonat och butyrolakton. Han fick synrubbingar förutom gulsot och övergående hjärtbesvär. 18 månader efter olyckan hade han fortfarande nedsatt syn (44).

Den mest anmärkningsvärda incidenten av förgiftning skedde 1965 i samhället Epping i Storbritannien där 84 personer fick gulsot m.fl. symptom efter att ha ätit bröd kontaminerat med MDA (32). Gulsoten varade i 1,5-4 månader och patienterna mådde dåligt ytterligare flera veckor efter att tecknen på gulsot försvunnit. Leverbiopsier visade portal inflammation, eosinofil infiltration, gallgångsinflammation, gallstas och olika grader av levercellsskada (33). Alla tillfrisknade dock utan ytterligare komplikationer inom ett år från förgiftningstillfället (33). Baserat på en analys av ett stycke kontaminerat bröd bedömdes den totala dosen vara omkring 3 mg/kg kroppsvikt. Emellertid framhölls att detta värde är mycket osäkert eftersom endast en skiva bröd analyserades och det framgick att MDA var ojämnt fördelat i det kontaminerade mjölet, analysmetoden kan antas ha varit otillförlitlig och individernas totala intag av bröd var okänt (20, 32).

## Hud

Direktkontakt med MDA ger gulfärgning av hud, naglar och hår (10) och flera studier visar att MDA är ett kontaktallergen. Flera fallstudier beskriver positiva reaktioner efter lapptest med MDA, men det är osäkert om MDA inducerade överkänsligheten eller om de positiva reaktionerna beror på korsreaktion mot liknande para-aminoföreningar (4, 16, 18, 28, 45). Dock tyder studier från Von Gailhofer och Kanerva på att MDA ger upphov till hudsensibilisering. Von Gailhofer och Ludvan (18) fann att 39 av 202 patienter reagerade positivt endast mot MDA och deras data tyder på att arbetare i kemiska laboratorier löper högre risk att få kontaktallergi mot MDA. Kanerva och medarbetare (28) visade att MDA var det näst vanligaste kontaktallergen vid lapptestning av patienter med misstänkt yrkesdermatos efter kontakt med plastkemikalier. 174 patienter testades med deras ”plast- och limserie nummer 1” och 2.9% var positiva för MDA. I en tidigare studie undersökte samma grupp 6 patienter med yrkesexponering för

isocyanater. Fem av dessa reagerade för både MDA och MDI, 3 för ytterligare 5 isocyanater och 1 reagerade för enbart MDA. Primär sensibilisering för MDA med korsreaktivitet för MDI är troligaste orsaken men primär sensibilisering för MDI kan inte uteslutas (15). Ett fall av fotosensibilisering har rapporterats (34).

### *Djurdata*

MDA är akuttoxiskt för flera djurarter såsom råttor, möss, marsvin, kaniner och hundar vid oral administration i doser mellan 100 och 800 mg/kg (23). Katter har visats vara mer känsliga med lever- och njurskador vid en enstaka dos av 10 mg/kg (16). Akuttoxiska effekter är lever och njurskador i alla arter och dessutom blindhet hos katter. LD<sub>50</sub> för Wistar råttor var 830 mg/kg vid oral administration av MDA (43). Råttor som fått MDA i flera månader utvecklade levercirrhos (39, 58) eller leverfibros och inflammation kring portaområdet (46). Förutom en tidsberoende ökning av ovanstående skador observerades även intrahepatisk gallgångsproliferation hos råttor som fick 1000 ppm MDA i födan under 8-40 veckor (17).

Vid sondmatning av råttor med 150 mg MDA/kg/dag i två veckor påvisades hypertrofi i binjure, livmodern och sköldkörteln (54). Andra effekter vid liknande subkroniska doser hos råttor var degeneration i lever, njure och mjälte (17, 19, 24). USAs nationella toxikologiska program (NTP) genomförde en 13-veckors studie på råttor och möss med 0-800 mg/l MDA-dihydroklorid (MDA-2HCl) i dricksvattnet. En dosberoende ökning av frekvensen av hyperplasi i gallgångarna och sköldkörteln observerades och vid högsta dosen även struma. Den högsta dos utan effekt var 100 mg/l (motsvarande 6-7 mg/kg för råttor, 13-16 mg/kg för möss) (40). Tröskeldosen för toxicitet i råttor av en enstaka exponering bedömdes vara mellan 25 och 75 mg/kg (2). Aktuella morfologiska studier visar att gallgångsepitelceller skadas initialt. Nekros i intrahepatiska gallgångar blev allvarlig redan 6 timmar efter oral administration av 50 mg MDA/kg, och små perifera gallgångar blev måttligt skadade (30). Kanz *et al.* påvisade toxiska föreningar i galla 4 timmar efter en enstaka oral behandling med 250 mg/kg (29).

Effekter på drogmetaboliserande enzym i råttlever har undersökts och den lägsta engångsdos som gav signifikant effekt var 50 mg/kg (57). Tabell 1 sammanfattar dos-effektsamband observerade i studier på råttor och möss.

### **Mutagenicitet**

Flera olika experiment både *in vivo* och *in vitro* visar att MDA är mutagent och genotoxiskt. MDA fanns vara mutagent endast efter aktivering med S9 i *Salmonella typhimurium* i stammarna TA98 och TA100. De N-acetylerade metaboliterna var inte mutagena under motsvarande betingelser (41, 52). MDA inducerade DNA-reparation i råttheptocyter (38). Exponering för MDA *in vivo* inducerade systerkromatidutbyten i benmärgsceller och DNA-strängbrott i leverceller (41, 42). Med <sup>32</sup>P-postlabellingteknik respektive injektion av radioaktivt MDA detekterades MDA-inducerade DNA-addukter (48, 55). MDA är således klart mutagent *in vitro* och genotoxiskt *in vivo*.

## Carcinogenicitet

IARC (International Agency for Research on Cancer) har klassificerat MDA som möjligen cancerframkallande för människa (grupp 2B) (25, 26). Europakommis-sionen har placerat MDA i kategori 2 med riskfrasen ”kan ge cancer” (R 45) (14). Resultaten av cancerstudier på råttor och möss är sammanfattade i tabell 2 och nedan.

### *Djurdata*

NTP har utfört en väl kontrollerad cancerstudie. Råttor och möss av bägge kön och 50 djur i varje grupp fick MDA i två olika doser i dricksvattnet under två års tid. Denna studie visade att MDA orsakade tumörer i lever och sköldkörtel (56). Råttor (Fischer 344) fick 0, 150 eller 300 mg MDA-hydroklorid/liter i dricks-vattnet vilket motsvarar ett dagligt intag på 0, 9-10 respektive 16-19 mg/kg. MDA påverkade inte råttornas överlevnad. En signifikant ökning av carcinom obser-verades i sköldkörteln hos hanråttor som fått den högsta dosen MDA, jämfört med kontrollgruppen. Incidensen av adenom i sköldkörteln var signifikant högre hos honor som fått högsta dosen MDA jämfört med kontrollgruppen. Ytterligare observerades en dosrelaterad ökning av hepatocellulära neoplastiska noduli hos hanråttor (56). På liknande sätt behandlades möss (B6C3F) av båda könen med 0, 150 eller 300 mg MDA-hydroklorid/liter i dricksvattnet, motsvarande ett dagligt intag på 0, 19-25 respektive 43-57 mg/kg. Överlevnaden hos hannarna var signifikant reducerad hos dem som fått den högsta dosen jämfört med hannar i lågdos- och kontrollgrupperna. Även på möss var påverkan på sköldkörtel och lever störst. Incidensen av hyperplasi och adenom i sköldkörtel var signifikant högre hos hannar och honor som fått den högsta dosen. En dosberoende ökning av hepatocellulära carcinom observerades hos honor och hannar och av hepato-cellulära adenom hos honor (56). Även mindre eller dåligt dokumenterade studier antyder en carcinogen effekt (39, 46, 51)

Baserat på djurförsöken gjorda av NTP och linjär extrapolering beräknade den holländska expertgruppen för arbetshygieniska normer (DECOS) ökningen av cancerrisken vid MDA-exponering till:  $4 \times 10^{-5}$  vid 40 års exponering för 0.009 mg MDA/m<sup>3</sup> (21).

### *Humandata*

Seldén *et al.* studerade 550 svenska kraftverksarbetare sannolikt exponerade för MDA och fann 1 fall av blåscancer (förväntat var 0,6) (49). Cragle *et al.* jämförde 263 personer som arbetade med en kemisk process med 271 icke-exponerade från samma fabrik och fann 5 fall av blåscancer bland de exponerade arbetarna (förväntat var 0,66) (11). Detta var en signifikant ökning. Ingen av dessa 5 hade arbetat med MDA men det förekom indirekt exponering. Alla 5 hade däremot exponerats för trikloretylen (11).

Liss och Guirguis rapporterade ett fall av blåscancer bland 10 före detta arbetare som alla blev förgiftade av MDA någon gång under perioden 1967-1976 i en fabrik som tillverkade epoximassa (35).

I en uppföljning 24 år efter förgiftningsolyckan i Epping där exponeringen bestod i hög MDA-dos i kontaminerat bröd under relativt kort tid observerades ingen kronisk effekt av förgiftningen hos de 68 personer (81%) som kunde återfinnas. Tyvärr lider studien av dålig dokumentation och en ej komplett utredning vilket gör att denna studie har begränsat värde (20).

Sammanfattningsvis är studierna av yrkesexponerade begränsade genom få fall och exponering för ett flertal kemikalier. Flera andra aromatiska aminer snarlika MDA kan orsaka blåscancer hos människor.

### **Reproduktionstoxicitet**

En studie av tveksam relevans rapporterar att MDA-exponering ger missbildningar och minskar kläckningsfrekvensen när det injicerats i gulan på befruktade ägg (25).

### **Dos-effekt/dos-responssamband**

Data saknas för bedömning av dos-effekt/dos-responssamband vid yrkesmässig exponering för MDA. På råttor rapporterades ingen toxisk effekt men enzyminduktion efter en injektion av 2-10 mg/kg (57). NTP rapporterar en högsta dos av 100 mg/l MDA-2HCl (motsvarande 6-7 mg/kg för råttor, 13-16 mg/kg för möss) under 13 veckor utan toxiska effekter (40). Effekter på råttor och möss sammanfattas i tabell 1 och 2.

### **Slutsatser**

Humandata för att fastställa en kritisk effekt för MDA är otillräckliga. Yrkesmässig exponering för MDA, där absorption via huden haft stor betydelse, har orsakat leverskada. Baserat på djurförsök är den kritiska effekten levercancer och leverskada. MDA är genotoxiskt *in vitro* och ger DNA-addukter *in vivo*. MDA är cancerframkallande hos försöksdjur och bör betraktas som carcinogent för människa. MDA absorberas lätt via huden vid direkt hudkontakt och kan ge kontaktallergi.

**Tabell 1.** Dos-effekts samband på råttor och mus vid MDA-exponering.

Art, dos <sup>1</sup> (mg/kg bw/dag)	Adm. väg <sup>1</sup>	Exponerings- tid <sup>2</sup>	Effekter	Ref.
<i>Råttor</i>				
2, 10	i.p.	engångsdos	Ingen effekt.	(57)
50, 100	i.p.	engångsdos	Ökad enzymaktivitet i levern.	(57)
25	p.o.	engångsdos	Ökning av S-ALAT <sup>3</sup> -aktivitet och levervikt.	(2)
75, 125, 225	p.o.	engångsdos	Ökning av S-ALAT <sup>3</sup> , GGT <sup>4</sup> aktivitet. Dosberoende ökning i total serum-bilirubin och levervikt. Minskat gallflöde.	(2)
50	p.o.	engångsdos	6 timmar efter exponering: svår nekros i intrahepatiska gallgångar, måttliga skador i de mindre gångarna.	(30)
100	p.o.	engångsdos	Nekros i gallgångarna, neutrofilt infiltrat i gallgången, hepatocellulär nekros, neutrofilt infiltrat i parenkymet.	(2)
250	p.o.	engångsdos	4 timmar efter exponering: svår nekros av gallgångsceller i huvudgallgången men minimal skada av gallgångsceller i perifera gångar. 24 timmar efter exponering: hepatocellulär nekros, cytolys av kortikala thymocyter, inget gallflöde.	(29)
2	i.p.	3d	Ökad enzymaktivitet i levern.	(57)
50	i.p.	3d	Minskad CytP450 <sup>5</sup> aktivitet, ökad enzymaktivitet i levern.	(57)
20, 50	p.o.	3d	DNA-addukter.	(55)
8-600	p.o.	10d	Nekrotisk gallvägsinflammation.	(19)
150, 200 <sup>6</sup>	p.o.	14d	Hypertrofi i binjuren, sköldkörteln och livmodern på kastrerade honor.	(54)
0,1% MDA i födan		8-40v	Tidsberoende ökning av proliferation, nekros, fibros i gallgångsepitelet och infiltration av ovalceller. Minskad viktökning.	(17)
38	p.o.	17v (5d/v)	Cirrhos.	(39)
50 mg/L <sup>6</sup>	d.v.	13 v	Ingen effekt.	(40)
100 mg/L <sup>6</sup> (6-7 mg/kg)	d.v.	13v	Ingen effekt.	(40)
200 mg/L <sup>6</sup>	d.v.	13 v	Minskad vattenintag.	(40)
400 mg/L <sup>6</sup>	d.v.	13 v	Många råttor hade hyperplasi gallgångarna, hypertrofi i hypofysen, hyperplasi i sköldkörteln.	(40)
800 mg/L <sup>6</sup>	d.v.	13 v	Alla råttor hade hyperplasi i gallgångarna, hypertrofi i hypofysen, hyperplasi i sköldkörteln och minskad viktökning.	(40)
<i>Mus</i>				
25, 50 mg/L <sup>6</sup>	d.v.	13 v	Ingen effekt.	(40)
100 mg/L <sup>6</sup> (13-16 mg/kg)	d.v.	13v	Ingen effekt.	(40)
200 mg/L <sup>6</sup>	d.v.	13 v	Minskad viktökning.	(40)
400 mg/L <sup>6</sup>	d.v.	13 v	Hyperplasi i gallgångarna.	(40)
150-300 mg/L <sup>6</sup>	d.v.	104 v	Njurskada med mineralisering av njurpapiller.	(56)

<sup>1</sup>Dosen är mg/kg <sub>kroppsvikt (bw)</sub>/dag där inte annat anges, administrations väg är i.p.=intraperitoneal, p.o.=per oral och d.v = i dricksvattnet.

<sup>2</sup>Exponeringstid är d=dagn, v=veckor.

<sup>3</sup>S-ALAT=Serum-alanine aminotransferase,

<sup>4</sup>GGT=Gamma-glutamyl transferase,

<sup>5</sup>CytP450=Cytokrom P450 monooxidase.

<sup>6</sup>Djuren fick MDA-dihydroklorid.

**Tabell 2.** Förekomst av tumörer i råttor och möss exponerade för MDA-dihydroklorid i dricksvattnet under 2 år (56).

Art	Exponering	Observerade effekter	Antal drabbade djur <sup>1</sup>		
			Hannar	Honor	
Råtta, Fischer 344/H.	Icke-exponerad kontrollgrupp	Lever: Hepatocellulära neoplastiska noduler	1	4	
		Sköldkörtel: Hyperplasi i follikeln	1	1	
		Adenom	1	0	
		Carcinom	0	0	
	150 mg/L 9-10 mg/kg	Lever: Hepatocellulära neoplastiska noduler	12*	8	
		300 mg/L 16-19 mg/kg	Lever: Hepatocellulära neoplastiska noduler	25*	8
	300 mg/L 16-19 mg/kg	Sköldkörtel: Hyperplasi i follikeln	2	3	
		Adenom	3	17*	
		Carcinom	7*	2	
	Mus, B6C3F	Icke-exponerad kontrollgrupp	Lever: Hepatocellulära adenom	7	3
			Carcinom	10	1
Sköldkörtel: Hyperplasi i follikeln			0	0	
Adenom			0	0	
150 mg/L 19-25 mg/kg		Lever: Hepatocellulära adenom	10	9	
		Carcinom	33*	6	
300 mg/L 43-57 mg/kg		Minskad överlevnad			
		Lever: Hepatocellulära adenom	8	12*	
300 mg/L 43-57 mg/kg		Carcinom	29*	11*	
		Sköldkörtel: Hyperplasi i follikeln	18*	23*	
		Adenom	16*	23*	
		Carcinom	0	2	

<sup>1</sup>Antal drabbade djur av 50 djur i varje grupp.

\*Signifikant skillnad från kontrollen p<0.002.

## Referenser

1. ACGIH. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. 6th ed. Cincinnati, Ohio: American conference of governmental industrial hygienists, 1992:998-1001.
2. Bailie MB, Mullaney TP, Roth RA. Characterization of acute 4,4'-methylene dianiline hepatotoxicity in the rat. *Environ Health Perspect* 1993;101:130-133.
3. Bastian PG. Occupational hepatitis caused by methylenedianiline. *Med J Aust* 1984;141:533-535.
4. Baur X, Seemann U, Marcynski B, Chen Z, Raulf-Heimsoth M. Humoral and cellular immune responses in asthmatic isocyanate workers: report of two cases. *Am J Ind Med* 1996;29:467-473.
5. Brooks LJ, Neale JM, Pieroni DR. Acute myocardopathy following tripathway exposure to methylenedianiline. *JAMA* 1979;242:1527-1528.
6. Brunmark P, Bruze M, Skerfving S, Skarping G. Biomonitoring of 4,4'-methylene dianiline by measurement in hydrolysed urine and plasma after epicutaneous exposure in humans. *Int Arch Occup Health* 1995;67:96-100.
7. Cocker J, Gristwood W, Wilson HK. Assessment of occupational exposure to 4,4'-diaminodiphenylmethane (methylene dianiline) by gas chromatography-mass spectrometry analysis of urine. *Br J Ind Med* 1986;43:620-625.
8. Cocker J, Boobis AR, Davies DS. Determination of the N-acetyl metabolites of 4,4'-methylene dianiline and 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in urine. *Biomed Environ Mass Spec* 1988;17:161-167.
9. Cocker J, Nutley BP, Wilson HK. A biological monitoring assessment of exposure to methylene dianiline in manufacturers and users. *Occup Environ Med* 1994;51:519-522.
10. Cohen SR. Yellow staining caused by 4,4'-methylenedianiline exposure: occurrence among molded plastic workers. *Arch Dermatol* 1985;121:1022-1027.
11. Cragle DL, Wells SM, Tankersley WG. An occupational morbidity study of a population potentially exposed to epoxy resins, hardeners and solvents. *Appl Occup Environ Hyg* 1992;7:826-834.
12. Dalene M, Jakobsson K, Rannug A, Skarping G, Hagmar L. MDA in plasma as a biomarker of exposure to pyrolysed MDI-based polyurethane: correlations with estimated cumulative dose and genotype for N-acetylation. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68:165-169.
13. 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.
14. EU 1967: Council directive 67/548/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. Annex 1. (Senaste utgåva 010824).
15. Estlander T, Keskinen H, Jolanki R, Kanerva L. Occupational dermatitis from exposure to polyurethane chemicals. *Contact Dermatitis* 1992;27:161-165.
16. Fairhurst S, South D, Williams C, Cocker J, Brown R. 4,4'-Methylene dianiline. *Criteria Document for an Occupational Exposure Limit*. Health and Safety Executive, HSE Books, Sheffield, United Kingdom, 1993.
17. Fukushima S, Shibata M, Hibino T, Yoshimura T, Hirose M, Ito N. Intrahepatic bile duct proliferation induced by 4,4'-diaminodiphenylmethane in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;48:145-155.
18. Von Gailhofer G, Ludvan M. Zur Wertigkeit positiver Epikutantestreaktionen auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan. *Dermatosen* 1989;37:16-18. (tyska, engelsk sammanfattning)



19. Gohlke R, Schmidt P. 4,4'-diaminodiphenylmethane: histological, enzyme-histochemical and autoradiographic investigation in acute and subacute experiments in rats with and without additional heat stress. *Int Arch Arbeitsmed* 1974;32:217-231.
20. Hall AJ, Harrington JM, Waterhouse JAH. The Epping jaundice outbreak: a 24 year follow up. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:327-328.
21. Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). 4,4'-Methylene dianiline. *Health-based calculated occupational cancer risk values*. The Hague: Health council of the Netherlands, 2000, 2000/11OSH.
22. Hewitt PG, Hotchkiss SAM, Caldwell J. Decontamination procedures after *in vitro* topical exposure of human and rat skin to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) and 4,4'-methylenedianiline. *Fundam Appl Toxicol* 1995;26:91-98.
23. Hofman HT, Froberg H, Meinecke KH, Oettel H, von Schilling B, Zeller H. Potential injuries by 4,4'-diaminodiphenylmethane: earlier recognition and prevention. *Proceedings of the Fifteenth International Conference of Occupational Health*. 1966;11-2:849-851. (tyska)
24. Hofman HT, Froberg H, Meinecke KH, Oettel H, von Schilling B, Zeller H. Zur Toxizität von 4,4'-Diaminodiphenylmethan. *Naunyn Arch Pharmacol* 1966;253:47. (tyska)
25. 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.
26. IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1987;Suppl. 7:66.
27. Kajbaf M, Sepai O, Lamb JH, Naylor S. Identification of metabolites of 4,4'-diaminodiphenylmethane (methylene dianiline) using liquid chromatographic and mass spectrometric techniques. *J Chromatogr* 1992;583:63-76.
28. Kanerva L, Jolanki R, Estlander T. Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. *Contact Dermatitis* 1997;37:301-302.
29. Kanz MF, Wang A, Campbell GA. Infusion of bile from methylene dianiline-treated rats into the common bile duct injures biliary epithelial cells of recipient rats. *Toxicol Lett* 1995;78:165-171.
30. Kanz MF, Gunasena HG, Kaphalia L, Hammond KL, Syed YA. A minimally toxic dose of methylene dianiline injures biliary epithelial cells in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;150:414-426.
31. Kautiainen A, Wachtmeister CA, Ehrenberg L. Characterization of hemoglobin adducts from a 4,4'-methylenedianiline metabolite evidently produced by peroxidative oxidation *in vivo*. *Chem Res Toxicol* 1998;11:614-621.
32. Kopelman H, Robertson MH, Sanders PG, Ash I. The Epping jaundice. *Brit Med J* 1966;1:514-516.
33. Kopelman H, Scheuer PJ, Williams R. The liver lesion of the Epping jaundice. *Quaterl J Med*, New series 1966;XXXV:553-564.
34. LeVine MJ. Occupational photosensitivity to diaminodiphenylmethane. *Contact Dermatitis* 1983;9:488-490.
35. Liss GM, Guirguis SS. Follow-up of a group of workers intoxicated with 4,4'-methylenedianiline. *Am J Ind Med* 1994;26:117-124.
36. Lundberg P (red). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 8. 4,4'-metylendianilin och dess dihydroklorid. *Arbete och Hälsa* 1987;38:186-195. Arbetsmiljöinstitutet, Solna 1987.
37. McGill DB, Motto JD. An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline. *N Engl J Med* 1974;291:278-282.
38. McQueen CA, Williams GM. Review of the genotoxicity and carcinogenicity of 4,4'-methylene-dianiline and 4,4'-methylene-bis-2-chloroaniline. *Mutat Res* 1990;239:133-142.

39. Munn A. Occupational bladder tumors and carcinogens: Recent developments in Britain. In: Deichmann W & Lampe K. eds. *Bladder cancer*. A symposium, pp 187-193. AL, Aesculapius, Birmingham 1967.
40. NTP. *Technical report 248 on the carcinogenesis bioassay of 4,4'-methylenedianiline dihydrochloride in F344/N rats and B6C3F/N mice*. Research Triangle Park, N.C: National Toxicology Program, 1983 (Report No. 83-2504).
41. 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 azo-derivatives, as related quantitatively to their carcinogenicity. *Carcinogenesis* 1981;2:1317-1326.
42. Parodi S, Zunino A, Ottaggio L, De Ferrari M, Santi L. Lack of correlation between the capability of inducing sister-chromatid exchanges in vivo and carcinogenic potency, for 16 aromatic amines and azo derivatives. *Mutat Res* 1983;108:225-238.
43. Pludro G, Karlowski K, Mankowska M, Woggon H, Uhde W-J. Toxicological and chemical studies of some epoxy resins and hardeners. I. Determination of acute and subacute toxicity of phthalic acid anhydride, 4,4'-diaminodiphenylmethane and of the epoxy resin: Epilox EG-34. *Acta Pol Pharmacol* 1969;26:352-357. (polska)
44. Roy CW, McSorley PD, Syme JG. Methylene dianiline: A new toxic cause of visual failure with hepatitis. *Human Toxicol* 1985;4:61-66.
45. Rudzki E, Rebandel P, Zawadzka A. Sensitivity to diaminodiphenylmethane. *Contact Dermatitis* 1995;32:303-317.
46. Schoental R. Carcinogenic and chronic effects of 4,4'-diaminodiphenylmethane, an epoxy resin hardener. *Nature* 1968;219:1162-1163.
47. Schütze 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.
48. Schütze D, Sagelsdorff P, Sepai O, Sabbioni G. Synthesis and quantification of DNA adducts of 4,4'-methylenedianiline. *Chem Res Toxicol* 1996;9:1103-1112.
49. Seldén A, Berg P, Jakobsson R, de Laval J. Methylene dianiline: assessment of exposure and cancer morbidity in power generator workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;63:403-408.
50. Sepai O, Schütze D, Heinrich U, Hoymann HG, Henschler D, Sabbioni G. Hemoglobin adducts and urine metabolites of 4,4'-methylenedianiline after 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate exposure of rats. *Chem Biol Interact* 1995;97:185-198.
51. Steinhoff D, Grundmann E. Carcinogenic activity of 4,4'-diaminophenyl methane and 2,4'-diaminodiphenylmethane. *Naturwissenschaften* 1970;57:247-248.
52. Tanaka K, Ino T, Sawahata T, Marui S, Igaki H, Yashima H. Mutagenicity of N-acetyl and N,N'-diacetyl derivatives of 3 aromatic amines used as epoxy-resin hardeners. *Mutat Res* 1985;143:11-15.
53. Tillman HL, van Pelt FNAM, Martz W, Luecke T, Welp H, Dörries F, Veuskens A, Fischer M, Manns MP. Accidental intoxication with methylene dianiline p,p'-diaminodiphenylmethane: Acute liver damage after presumed ecstasy consumption. *Clin Toxicol* 1997;35:35-40.
54. Tullner WW. Endocrine effects of methylenedianiline in the rat, rabbit and dog. *Endocrinology* 1959;66:470-474.
55. Vock EH, Hoymann HG, Heinrich U, Lutz WK. <sup>32</sup>P-Postlabeling of a DNA adduct derived from 4,4'-methylenedianiline, in the olfactory epithelium of rats exposed by inhalation to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis* 1996;17:1069-1073.
56. 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.

57. Wu K, Leslie CL, Stacey NH. Effects of mutagenic and non-mutagenic aniline derivatives on rat liver drug-metabolizing enzymes. *Xenobiotica* 1989;19:1275-1283.
58. Zylbersac S. Action cirrhogène des diamino-diphényles insolubles sur le foie du rat. *CR Soc Biol* 1951;145:136-138. (franska)

## Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

### Metylisocyanat (MIC) och Isocyanasyra (ICA)

December 5, 2001

#### Kemisk-fysikaliska data. Förekomst

	<u>Metylisocyanat (MIC)</u>	<u>Isocyanasyra (ICA)</u>
CAS nr	624-83-9	75-13-8
Synonymer	isocyanasyrametylester	väteisocyanat
Strukturformel	$\text{H}_3\text{C-N=C=O}$	$\text{HN=C=O}$
Molvikt	57,06	43,02
Kokpunkt	39°C	23°C
Smältpunkt	-45°C	-80°C
Ångtryck	46,4 kPa (20°C)	13,3 kPa (-19°C)
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 2,4 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,4 ppm	1 ppm = 1,8 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,6 ppm

Metylisocyanat (MIC) är en monoisocyanat, som vid rumstemperatur är en klar, färglös vätska. MIC är svårlösligt i vatten, men reagerar däremot lätt med vatten under häftig värmeutveckling. Reaktionshastigheten är starkt temperaturberoende och påskyndas av syror, baser och aminer (50). Ämnet har en stickande lukt och en lukttröskel över 2 ppm (13). Isocyanasyra (ICA) är över 0°C en polymerisationsbenägen instabil vätska. Huvudsakliga polymerisationsprodukten, som också bildas i gasform, är trimeren, cyanursyra. Isocyanasyran löser sig i vatten, men sönderfaller både via jonisering och under bildning av ammoniak och koldioxid (10). Den har i gasform en stickande lukt (54).

MIC förekommer huvudsakligen som mellanprodukt vid tillverkning av pesticider av karbamattyp. MIC har också använts vid framställning av polymerer (32). Vid fotolytisk nedbrytning av N-metylditiokarbat återbildas en del av metylisocyanaten och kan således förekomma i luften i samband med spridning av pesticider (26). MIC ingår i tobaksrök och uppmätta halter i huvudströmmen är 1,5-5 µg/cigarett (33). MIC har i laboratorieskala också påvisats vid uppvärmning av kärnsand och mineralull, som resultat av sönderfall eller kemisk omvandling av bindemedlet karbamidharts (42, 46). Vid exponeringsmätningar utförda i gjutrier visade sig MIC främst förekomma då Hot Box-kärnor används i kokillgjutning (47). MIC

förekommer i den isocyanatblandning som uppkommer i samband med termisk nedbrytning vid svetsning, kapning eller slipning av TDI- och HDI-baserat polyuretanlack i bilverkstäder (7, 59). Vid sidan av MIC förekommer i regel ICA i svetsplymen och även vid kokillgjutning, ofta i upp till tio gånger högre koncentrationer. De flesta rön om förekomst av MIC och ICA är relativt nya främst beroende på att analys av lågmolekylära monoisocyanater vid kemisk blandexponering, t.ex. vid termisk nedbrytning, inte varit möjlig tidigare. En metod baserad på provtagning i dibutylamin och efterföljande analys med LC-MS (42), utvecklades 1998. Flera laboratorier har sedan satt upp metoder för att analysera MIC. Även 1-(2-metoxifenyl)piperazin derivat och analys med GC-MS, samt LC med andra detektorer har visat sig vara användbara (20). Det har nyligen presenterats i ett abstrakt att MIC även kan provtas med diffusionsprovtagning (48). Samma metoder lämpar sig för analys av ICA. På grund av sin instabilitet är ICA dock inte kommersiellt tillgänglig, vilket försvårar dess kvantifiering.

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

Massiv exponering för MIC uppkom i samband med en olyckshändelse Bhopal i Indien 1984, då ca 27 ton MIC spred sig i omgivningen av Union Carbides anläggning. Exakta luftvärden saknas, men halterna har senare beräknats vara i intervallet 0,12-85 ppm (17). Vid bedömningen av skadorna har debatterats huruvida de uppkommit indirekt på grund av nedsatta funktioner i andningsorganen eller via upptag och direkt skada på andra organ (13). Skepsisen grundade sig på metylisocyanatens starkt irriterande egenskaper, vilken antogs försvåra normalt upptag och systemisk distribution via andningsorganen. Händelsen ledde till att studier för att utreda detta utfördes på djur med radioaktivt märkt MIC.

Upptag och distribution av MIC har studerats i möss efter 1-6 timmars inhalationsexponering för 0,5, 5 och 15 ppm <sup>14</sup>C-MIC (24). Försöken visade att radioaktiviteten förekom i blodet inom loppet av några minuter. Radioaktiviteten ökade inte linjärt med koncentrationen. Detta antogs bero på att de högre exponeringsnivåerna föranledde tilltagande irritation och slembildning i andningsvägarna, som antogs påverka andningsfrekvensen och därmed försvåra inandningen och upptaget i blodet. Den högsta radioaktiviteten i blod i förhållande till luftkoncentrationen uppmättes efter exponering för 0,5 ppm. Radioaktiviteten i blod minskade relativt långsamt och var nästan helt borta inom loppet av 3 dagar efter upphörd exponering. Radioaktiviteten minskade snabbare i urinen än i gallan. Högsta radioaktiviteten återfanns efter 2 timmar hos hanmöss i lungor, bröstben, mag-tarmkanal, mjälte och njurar. De högsta uppmätta värdena efter 24 timmar uppmättes i blod och lungor. Hos honmöss påvisades de högsta halterna efter 2 timmar i lungor, foster, mjälte, livmoder och njurar, samt efter 24 timmar i lungor, mjälte och foster (24). Det effektiva upptaget och distributionen möjliggörs antagligen av att MIC binds till olika vävnads-, blodplasma- och erytrocytmembranproteiner *in vivo*. Proteinbindningen har verifierats i djurförsök med möss efter inhalation och intraperitoneal tillförsel av radioaktivt märkt MIC (11, 12).

Sax (55) nämner utan närmare precisering att MIC absorberas via huden. Inga andra data avseende hudupptag har återfunnits.

MIC har konstaterats både *in vivo* och *in vitro* orsaka karbamoylering av N-terminalt valin i hemoglobin hos kaniner och råttor (53). Som ett resultat härav kunde 3-metyl-5-isopropylhydantoin (MIH), den cykliska omvandlingsprodukten av MIC och valin, bestämmas i blodet. MIH har också påvisats i blodet på Bhopal-offren (61). S-(N-metylkarbamoyl)glutation är ett annat reaktivt konjugat som identifierats i galla från råttor, som erhållit MIC via kanyl i portådern (52). Utsöndringen av glutationskonjugatet har i ett annat försök visats ske via urinen i form av S-(N-metylkarbamoyl)-N-acetylcystein hos intraperitonealt MIC-exponerade råttor (60).

MIC reagerar lätt med vatten, varvid metylamin bildas, som reagerar vidare till dimetylurea (72). Högst troligt omvandlas också en del MIC *in vivo* till metylamin. Inga studier där metylamin eller dimetylurea har uppmätts i blod eller urin har dock påträffats.

Uppgifter om upptag, biotransformation och utsöndring av ICA saknas. Patienter som lider av uremi har konstaterats ha förhöjda halter av karbamoylerat hemoglobin, som är hemoglobinet och isocyanasyrans reaktionsprodukt (45, 73). Isocyanasyran antas härstamma från endogent sönderfall av urea vid akut njursvikt.

## **Toxiska effekter**

### *Human data*

I en undersökning avseende en industrianläggning som tillverkade och använde MIC studerades de anställdas lungfunktionsdata i medicinska journaler från en 10-årsperiod (ej angivet mellan vilka år) (8). Arbetstagarna grupperades av förmån i graden av MIC-exponering i fyra kategorier, ingen (N=123), låg (N=103), måttlig (N=138) och hög (N=67). I journalerna hade man också tillgång till uppgifter om rökvanor. Cirka 800 mätningar av MIC (metod anges ej) hade genomförts mellan 1977 och 1990. Under 1977 översteg mer än 700 mätningar 0,02 ppm medan endast en av 33 mätningar från 1990 översteg denna nivå. I en jämförelse mellan grupperna där man tog hänsyn till rökvanor kunde inte någon effekt av MIC på lungfunktionen påvisas, vare sig man gjorde en jämförelse mellan värdena vid sista undersökningen eller förändringen mellan sista och första undersökningen för en individ. Man bör dock vara försiktig med slutsatser med tanke på att individer med påtagliga besvär kan ha slutat (och därmed ej undersökts efter försämringen) och att det fanns stora möjligheter till felklassificering av exponeringen. Författarna redovisar också att i journalerna fanns uppgift om anställda som utsatts för exponering i samband med spill eller läckage. Antalet fall redovisas ej, men det anges att de symptom som oftast förekom var irritation i ögon och på hud samt i några fall luftvägsbesvär. Någon entydig påverkan på lungfunktionen förelåg ej i dessa fall.

Fyra frivilliga försökspersoner exponerades kortvarigt (1 till 5 minuter) för MIC (44), se tabell 1. Vid en exponeringsnivå på 0,4 ppm förekom ingen effekt, medan 2 ppm orsakade irritation av ögon (speciellt tårflöde) och slemhinneirritation i

näsa och svalg, men ingen luktförnimmelse. Vid 4 ppm var irritationssymptomen mer markanta och vid 21 ppm outhärdliga.

Ett flertal studier belyser Bhopal-katastrofen 1984. Omkring 200 000 personer blev akut exponerade för höga (> 27 ppm) MIC-koncentrationer, men också för andra ämnen som fosgen, metylamin och cyanväte (50) varför osäkerhet råder om alla effekter kan tillskrivas MIC. På grund av exponeringsförhållandenas karaktär, och då effekter på lungorna kan ha givit sekundära effekter på andra organ, är merparten av den toxikologiska informationen från katastrofen av ringa värde för fastställande av gränsvärde. Nedan ges dock en kortfattad redogörelse av ett urval studier.

Akuta effekter i samband med Bhopal-katastrofen har sammanställts. Antalet dödsfall inom några timmar efter olyckan har uppskattats till ca 2000. Dödsorsaken har angetts vara alveolära nekroser, ulcerationer i bronkialmukosan och lungödem (71). I en studie indelades 379 överlevande i 8 grupper utgående från uppskattad exponeringsgrad, baserat på antal döda (människor och djur) samt uppskattning om giftmolnets spridning. 119 kontroller hade liknande socioekonomisk bakgrund. Antalet dödsfall uppskattades till 1850 på området som antogs representera 70% av det förorenade området. Frågeformulär riktade till de överlevande offren visade att det vanligaste symptomet var sveda i ögonen, näst vanligast var hosta, därefter kom rinnande ögon och illamående. Prevalensen av ögonbesvär korrelerade inte med dödsfallsfrekvensen, vilket däremot hosta gjorde. Undersökning av ögonen visade rodnad, ytliga sår på horn- och bindehinna (5). Eftersom aminer kan ge ögonbesvär (35) kan man inte säkert bedöma MICs betydelse.

Kamat *et al.* (41) följde 113 patienter som inremitterats inom 3 månader efter olyckan till deras lungmedicinska och psykiatriska klinik, för bestående respiratoriska symptom. Med ett 23–50%-igt bortfall från den ursprungliga kohorten följdes patienterna upp vid 3, 6, 12, 18 och 24 månader med en standardiserad enkät, status, lungröntgen, spirometri mm. Rapporteringen är svårtolkad, men det framgår att initialt klassades tillståndet, baserat på antal och svårighetsgrad av respiratoriska symptom, som mildt för 30 patienter, som moderat för 57 och som allvarlig för 26. De olika symptomen från andningsvägarna minskade något under 3, 6 och 12 månader, men ökade igen efter 18 och 24 månader. Andnöd vid ansträngning var mest bestående. Neurologiska symptom såsom muskelsvaghet och minnesförlust ökade. Andelen med depression ökade efter 6 månader och andelen med ångest efter 12 månader. Andra symptom såsom irritation och koncentrationssvårigheter visade nedåtgående trender. Av lungröntgenbilderna ansågs endast 2-4 % vara helt normala. Man såg förändringar i lungvävnad (interstitiella) och i lungsäck. I lungfunktionstest sågs möjligen lungfunktionsnedsättning som i huvudsak var av restriktiv natur.

I studien ovan rapporterades också analys av antikroppar i serumprover från 99 fall (41) (dessa resultat har mer utförligt beskrivits i en tidigare rapport från samma studie (43)). I de första proverna tagna några månader efter katastrofen påvisades MIC-specifika antikroppar hos 11 individer (IgM hos 7, IgG hos 6 och IgE hos 4 individer). Antikroppstitrarna följdes hos några personer i upp till ett år

efter katastrofen. Antikroppsstegringarna var små och senare prov var negativa i de flesta fallen. De små IgE-antikroppsförhöjningarna sågs endast vid första provtagningstillfället (41, 43). Dessa antikroppsdata är svårbedömda då de är dåligt dokumenterade och artiklarna innehåller motsägelser.

Liknande undersökningar av lungfunktionen har också utförts av en annan forskargrupp på Bhopal-offer 1-7 år efter olyckan (70). Materialet bestod av 60 personer, varav 6 bedömdes ha haft låg exponering (lindriga andnings- och ögonbesvär på katastrofdagen), 13 måttlig exponering (andnings- och ögonbesvär, som inte krävde sjukhusvård) och 41 hög exponering (allvarliga symptom på ögon och andningsvägar som krävde sjukhusvård och/eller av exponeringen orsakat dödsfall av familjemedlem) samt en icke exponerad kontrollgrupp. Vanligaste registrerade symptom var andnöd i samband med fysisk belastning och hosta. BAL-proven, tagna 1-7 år (medeltal 2,8 år) efter olyckan, uppvisade statistiskt signifikant förhöjning av totala cellantalet, makrofager och lymfocyter vid jämförelse mellan högexponerade och lågexponerade eller kontrollgruppen.

Bestående effekter på luftvägarna har rapporterats i en uppföljningsundersökning 10 år efter katastrofen (16). Frågeformulär distribuerades till 454 personer, som utvalts så att de bodde på en radie av 2, 4, 6, 8 eller 10 km från olyckplatsen. Som kontrollgrupp användes personer från ett område utanför staden med samma socio-ekonomiska bakgrund. Från kohorten valdes vidare slumpmässigt 20% ut för spirometriundersökningar; i gruppen ingick slutligen 74 personer. Förekomst av specifika luftvägsbesvär, såsom slembildning, hosta och rosslande andning kunde klart relateras till exponeringsnivån (värderat i avstånd mellan boningsplats och anläggningen, från 0-2 km till >10 km). Symptomen var lika vanliga hos män och kvinnor och förekom oftare hos rökare än icke-rökare, samt hos personer som var yngre än 35 år (medianvärdet för hela gruppen). Samma trend kunde skönjas i lungfunktionsvärden, som uppvisade tilltagande men lindrig obstruktiv lungfunktionsnedsättning ju kortare avståndet var till anläggningen. Trendens tydlighet minskade en aning om rökvanor och socioekonomiska faktorer beaktades.

Resultaten av en uppföljningsundersökning av ögoneffekter 2 månader efter katastrofen, visade inga fall av blindhet eller försämrad synskärpa (6). I sex av totalt 131 undersökta fall, syntes unilaterala ärr på hornhinnan, 3 personer hade hornhinneödem och en klagade på konstant rinnande ögon. Totalt undersöktes 463 efter 3 år, varav 99 var kontroller. Hos Bhopal-offren konstaterades jämfört med kontrollgruppen och med stigande exponering högre frekvens av ögonirritation, ögonlocksinfektion, gråstarr, trakom och nedsatt synskärpa (4).

En studie rörande kognitiva funktioner har utförts på en grupp av 52 Bhopal-offer ett år efter katastrofen (51). Personerna grupperades på basen av exponeringsgraden i 3 klasser beroende på avstånd från fabriken och symptom. Jämfört med kontrollgruppen erhöles normala prestationsvärden i den minst exponerade gruppen, medan de andra gruppernas värden avvek signifikant vad beträffar associerad inlärning och motorisk förmåga. I den mest exponerade gruppen erhöles därtill försämrade värden för SPM (standard progressiv matris – test som mäter logisk förmåga). En annan studie på Bhopal-offer påvisade också



kliniska tecken på såväl centrala, perifera och vestibulära neurologiska störningar, som försämrat korttidsminne (15). På basen av intervjuerna rapporterades ökad förekomst av psykologiska symptom, såsom huvudvärk, trötthet, koncentrations-svårigheter och irritation. Symptomen ökade inte alltid med exponeringen. I båda studierna av CNS-effekter kan bedömningen av exponeringsgraden ifrågasättas och i den sistnämnda artikeln diskuteras svårigheterna att beakta varierande socioekonomisk status vid värderingen av resultaten. Författarna anser också att en ofta förekommande depression kan ha varit bidragande orsak till de övriga symptomen.

Astma orsakad av exponering för MIC har inte påvisats.

Humandata angående toxiska effekter av ICA saknas.

#### *Djurdata*

LD<sub>50</sub> har vid subkutan administration av MIC till råttor beräknats till 329 mg/kg kroppsvikt. LC<sub>50</sub> var 465 ppm (1080 mg/m<sup>3</sup>) vid 30 min exponering (38). LC<sub>50</sub> på råttor och marsvin vid exponering för MIC under 15 min har rapporterats vara 171 respektive 112 ppm (19). LC<sub>50</sub> på mus har uppgivits vara 26,8 ppm vid 3 timmars exponering (68).

RD<sub>50</sub> (50% minskning av andningsfrekvens) som ett mått på sensorisk irritation (påverkan på trigeminusnerven via övre luftvägar) beräknades hos mus till 1,3 ppm (23) och i en annan studie till 2,9 ppm (34). Motsvarande värde (RD<sub>50</sub>) för "pulmonary irritation" (stimulans på vagusnervceller via typ J-receptor på lungblåsor) hos mus var 1,9 ppm, då exponeringen skedde via trakeakanylering (23).

Irritation av övre och nedre luftvägar har varit den vanligaste förekommande effekten i alla djurförsök. Vid exponering av råttor för 0, 3, 10 och 30 ppm MIC i två timmar ökade effekterna på lungfunktion med MIC-koncentrationen. Inga onormala ändringar av lungfunktioner konstaterades vid exponering för 3 ppm MIC men exponering för 10 ppm orsakade obstruktiva förändringar i luftvägarna utan förbättring efter 13 veckor (62). Råttor som exponerades för 3 och 10 ppm MIC i 2 timmar och undersöktes 4 och 6 månader senare visade lungskador. Efter 4 månader sågs EKG-förändringar i båda dosgrupperna och i högdosgruppen även högerkammarmhypertrofi (ej undersökt efter 6 månader). Författarnas bedömning var att hypertrofin och EKG-förändringarna sannolikt var sekundära till lungskador med pulmonell hypertension (63). Ett LOAEL (lowest observed adverse effect level) på 3,1 ppm för skador på respiratoriskt epitel var resultatet från en studie där råttor exponerades för 0, 0,15, 0,6 och 3,1 ppm MIC via inhalation, 6 timmar/dag i 4+4 dagar. NOAEL (no observed adverse effect level) var 0,6 ppm i samma studie (18).

Hög exponering (över 4,4 ppm för marsvin, över 4,6 ppm för råttor och över 8,4 ppm för möss) i 6 timmar ledde till skador på övre luftvägar såsom nekros och avsaknad av epitelceller på struphuvud och luftstrupe och alveoliter, blödningar och svullnad i lungorna hos råttor, mus och marsvin (25). Normalisering skedde inom en vecka. MIC inducerade progressiv cellulär inflammation med ökning av eosinofiler, neutrofiler och mononukleära celler då råttorna exponerades för 128 ppm (320 mg/m<sup>3</sup>) MIC, 8 min/dag under tio dagar (28). Vid exponering (19 och

37 ppm) av marsvin i 3 timmar påvisades lungförändringar av samma typ som rapporterats tidigare hos Bhopal-offer (22).

I en studie (14) exponerades råttor (F344) och möss (B6C3F1) genom inhalation för 0, 1, 3, och 10 ppm MIC i 2 timmar. Djurens hälsotillstånd följdes upp under två år. Överlevnadsgrad och ökning av kroppsvikt var normal i alla exponeringsgrupper. Anmärkningsvärda effekter i lungorna, särskilt proliferation av bindvävsskiktet under luftvägsepitelet och bindvävsinväxt i luftvägarnas lumen, konstaterades hos råttorna i gruppen som exponerats för 10 ppm. Liknande skador syntes i en annan grupp av råttor som också exponerats för 10 ppm MIC och undersöktes efter ett år.

Vid två timmars exponering av råttor och möss för MIC-halter på 10 eller 30 ppm konstaterades allvarlig, men övergående nekros och slemhinneskada på en stor del av nosslemhinnan, inklusive luktsinnesceller. Såväl epitel som luktsinnesceller regenererade emellertid snabbt och var normala efter tre månader (66).

I en NTP(National Toxicology Program)-studie (31) exponerades möss för 1 eller 3 ppm MIC, 6 timmar/dag i 4 dagar. Vid histopatologisk undersökning sågs uttalad fibros i bronker med bindvävsinväxt i lumen och skador på luktepitelet vid exponering för 3 ppm. Vid 1 ppm rapporterades skador på respiratoriskt epitel (ej närmare beskrivet). Vidare sågs myelotoxisk påverkan på stamceller vid båda exponeringsnivåerna, men detta bedömdes vara sekundärt till lungtoxiciteten.

Immunologiska effekter av MIC har undersökts i några studier (43, 65). En liten ökning av immunoglobulinhalter uppmättes i råttor efter exponering för MIC (56). En svag immunosuppressiv effekt av MIC har påvisats i en NTP-studie på möss (65). Då möss exponerades för 1 eller 3 ppm MIC, 6 timmar/dag i 4 dagar sågs en tendens till minskad mitogenstimulerad lymfocytproliferation vid båda doserna och ett signifikant minskat svar i MLR-test (mixed leukocyt respons) vid högsta dosen. Minskningen var övergående och kunde inte ses efter 120 dagar. Effekterna tolkades av författarna som sekundära och snarare som ett resultat av lungtoxicitet eller generell toxicitet än någon direkteffekt av MIC på immunsystemet.

Systemiska effekter av MIC som påvisats i råttförsök är allvarlig hyperglykemi, metabolisk acidosis och uremi (11, 36, 38). Exponering av möss eller råttor för olika (3-30 ppm) MIC-koncentrationer genom inandning, eller intraperitonealt, har orsakat degenerativa men övergående förändringar av leverparenkymceller och blodceller (29). I en studie med möss gav intraperitoneal injektion av 293-1170 mg MIC per kg kroppsvikt påverkan på aminosyrakoncentrationer (excitatoriska som glutamat och aspartat samt inhibitoriska som GABA) i hjärna och plasma, vilket tolkades som ett tecken på neurotoxiska och systemiska effekter (30). *In vitro* undersökningar har påvisat, att MIC påverkar nervceller och muskelceller, men den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar (2, 3).

Det finns bara ett fåtal studier av MICs toxiska mekanismer. Enligt *in vitro* och *in vivo* studier med råttors nerv- och leverceller kan MIC inhibera andningskedjan i mitokondrier och sålunda inducera histotoxisk hypoxi (39, 40). Samma effekt har konstaterats i en annan studie vid inhalationsexponering av marsvin för 25, 125 och 225 ppm och råttor för 100, 600 och 1000 ppm i 15 minuter (64). MIC

kan också dosberoende inhibera acetylkolinesterasaktiviteten *in vitro* i erythrocyter hos människa, råttor och marsvin (37, 64).

Djurdata angående toxiska effekter av ICA saknas.

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

Ingen mutagen aktivitet har kunnat påvisas för MIC med standard Ames tester (58). Negativa resultat erhöles också i Ames test med urin från råttor exponerade för MIC (1) och sex linked recessive letal test i *Drosophila* (58). I samma försök fick man positiva resultat för punktmutation i mouse lymphoma test. Författarna drar slutsatsen att MIC kan vara genotoxiskt genom att binda till nukleära proteiner. MIC har inducerat kromosomaberrationer och polyploidi i hamsterfibroblaster i närvaro eller frånvaro av metaboliserande system (49). Högre frekvens kromosomaberrationer än hos kontrollpersoner har påvisats hos människor exponerade för bl.a. MIC i samband med Bhopal-olyckan (27).

Inga neoplastiska förändringar i andningsorganen kunde ses i en studie (14) där råttor (F344) och möss (B6C3F1) exponerades via inhalation för 0, 1, 3, och 10 ppm MIC i 2 timmar vid ett tillfälle, och djurens hälsotillstånd följdes upp i två år. Hos hanråttor sågs en ökad incidens av pheochromocytom i binjuremärgen och acinösa tumörer i bukspottkörteln i grupperna exponerade för 3 eller 10 ppm. Studien är inte en konventionell cancerstudie och författarna påpekar att sambandet med exponeringen är svag och att inga slutsatser bör dras på basen av deras fynd.

Baserat på strukturaktivitetssamband bedömdes den carcinogena potensen av MIC som låg (21). Inga studier efter långvarig exponering för MIC avseende mutagenicitet, carcinogenicitet och teratogenicitet är gjorda.

Exponering av möss via inhalation för 2, 6, 9 och 15 ppm MIC under tre timmar på åttonde dagen av dräktigheten ledde till en dosberoende resorption av fostren. Vid de två högsta doserna skedde en total resorption hos mer än 75% av honorna. Vid alla dosnivåer sågs minskad foster- och placentavikt. Författarnas bedömning är att maternell toxicitet (viktminskning och minskad viktökning) inte kan utslutas som orsak till de observerade effekterna (67). I en senare studie visar man att behandling med hormoner som motverkar vissa effekter av den maternella toxiciteten, men ej t.ex. viktsförlusten, inte motverkade effekterna på fostren (69). I en annan studie exponerades möss för 1 och 3 ppm MIC, 6 timmar/dag, dag 14 till 17 av dräktigheten. I båda grupperna sågs en signifikant ökning av antalet döda foster och en minskad neonatal överlevnad i högdosgruppen. Enligt författarna kan inga slutsatser dras huruvida fostertoxiciteten var en direkteffekt av MIC eller var sekundär till lungeeffekter hos mödrarna (57).

Studier på människor efter Bhopal-katastrofen har visat på ökning i antal missfall, men inte i dödfödda hos MIC-exponerade människor jämfört med oexponerade (9). Cullinan *et al.* (15) rapporterade i en kontrollerad studie en ökning i dödfödda (exponerade 9% mot 4% hos oexponerade) och missfall (året för Bhopal-olyckan 7 % och senare år 1 %) men antalet fall var få.

Data saknas angående mutagena, carcinogena eller teratogena effekter för ICA.

## Dos-effekt och dos-responssamband

Trots Bhopal-katastrofen och det förhållandet att MIC är kemiskt besläktat med välstuderade substanser som toluendiisocyanat och är ett mycket toxiskt ämne är litteraturunderlaget för att fastställa kritisk effekt och dos-respons mycket begränsat. Tillförlitliga undersökningar rörande samband mellan yrkesmässig exponering för MIC och hälsoeffekter har ej påträffats. Bara en studie om dos-effektsamband för människa föreligger. Djurstudier antyder en brant dos-effekt- och dos-respons-kurva.

Vid korttidsexponering för MIC har irritation av ögon och slemhinnor beskrivits hos människa. I en kontrollerad studie exponerades försökspersoner för MIC under 1-5 min. Vid 0,4 ppm konstaterades ingen irritation, men ögon- och slemhinneirritation tilltog märkbart vid 2 och 4 ppm och blev oacceptabel vid 21 ppm (tabell 1).

Irritation av övre och nedre luftvägar har påvisats i djurförsök med råttor, möss och marsvin. Vid högre doser har även bestående lungskador rapporterats (tabell 2). Samband mellan exponering och effekt vid inhalationsexponering av MIC på försöksdjur sammanfattas i tabell 2.

Data för bedömning av dos-effekt och dos-responssamband för ICA saknas.

## Slutsatser

Baserat på humandata vid minutlång exponering är den kritiska effekten vid MIC-exponering ögon- och slemhinneirritation vid 2 ppm. Djurförsök anger vid exponering upp till 6 timmar, vid liknande nivåer, allvarlig slemhinneskada i luftvägar. Vid något högre nivåer ses en markant ökad dödlighet.

Data för fastställande av kritisk effekt för ICA saknas.

**Tabell 1.** Effekter vid experimentell exponering av fyra människor för MIC från 1 till 5 minuter (44).

MIC-koncentration	Effekter
21 ppm	olidlig irritation
4 ppm	kraftig irritation av slemhinnor
2 ppm	tårflöde, irritation av ögon, näsa och svalg
0,4 ppm	ingen irritation

**Tabell 2.** Effekter hos försöksdjur vid inhalationsexponering för MIC.

Exponering	Djurart	Effekter	Ref.
171 ppm, 15 min	råtta	LC <sub>50</sub>	19
121 ppm, 15 min	marsvin	LC <sub>50</sub>	19
12,2 ppm, 6 tim	mus	LC <sub>50</sub>	25
10 ppm, 2 tim	råtta	proliferation av bindväv under luftvägsepitelet och inväxt i luftvägarnas lumen	14
10 ppm, 2 tim	råtta	högerkammahypertrofi och EKG-förändringar sekundärt till lungskador	63
9 ppm, 3 tim på dag 8 eller 9 av graviditeten	mus, råtta	mera än 80% resorption av foster, minskad placentavikt	67
6,1 ppm, 6 tim	råtta	LC <sub>50</sub>	25
5,4 ppm, 6 tim	marsvin	LC <sub>50</sub>	25
3,1 ppm, 6 tim/d, 8 d	råtta	skador på respiratoriskt epitel, viktnedgång, lungödem, ökning av hemoglobin (hanrättor)	18
3 ppm, 6 tim/d, 4 d	mus	bronkiell fibros, skador på luktepitel	31
3 ppm, 2 tim	råtta	EKG-förändringar sekundärt till lungskador	63
3 ppm, 2 tim	råtta	inga ändringar i lungfunktioner	62
2,9 ppm, 30 min	mus	RD <sub>50</sub> sensorisk irritation	34
2,4 ppm, 6 tim	mus, råtta, marsvin	fördröjd kroppsviktsökning	25
1,9 ppm, 90 min via trakeakanylering	mus	RD <sub>50</sub> "pulmonary irritation"	23
1 ppm, 6 tim/d, 4 d	mus	skador på respiratoriskt epitel	31
0,6 ppm, 6 tim/d, 8 d	råtta	ingen effekt på luftvägar, vikt eller hemoglobinhalt	18

## Referenser

1. Andersson D, Blowers S, Nemery B. Investigation of the Ames test of urine samples from rats exposed to methyl isocyanate. *Br J Ind Med* 1986;43:566-567.
2. Andersson D, Goyle S, Phillips B, Tee A, Beech L, Butler W. Effects of methyl isocyanate on rat muscle cells in culture. *Br J Ind Med* 1988;45:269-274.
3. Andersson D, Goyle S, Phillips B, Tee A, Beech L, Butler W. Effects of methyl isocyanate on rat brain cells in culture. *Br J Ind Med* 1990;47:596-601.

4. Andersson N, Ajwani M, Mahashabde S, Tiwari M, Muir M, Mehra V, Ashiru K, Mackenzie C. Delayed eye and other consequences from exposure to methyl isocyanate. 93% follow up of exposed and unexposed cohorts in Bhopal. *Br J Ind Med* 1990;47:553-558.
5. Andersson N, Muir M, Mehra V, Salmon A. Exposure and response to methyl isocyanate: results of a community based survey in Bhopal. *Br J Ind Med* 1988;45:469-475.
6. Andersson N, Muir M, Salmon A, Wells C, Brown R, Purnell C, Mittal P, Mehra V. Bhopal disaster: Eye follow-up and analytical chemistry. *Lancet* 1985;30:761-762.
7. Antonsson A-B, Ancker K, Veibäck T. Isocyanater från heta arbeten i skadereparationsverkstäder. *IVL Rapport* 2000, B 1389. IVL Svenska Miljöinstitutet AB.
8. Avashia B, Battigelli M, Morgan W, Reger R. Effects of prolonged low exposure to methyl isocyanate. *J Occup Environ Med* 1996;38:625-630.
9. Bajaj JS, Misra A, Rajalakshmi M, Madan R. Environmental release of chemicals and reproductive ecology. *Environ Health Perspect* 1993;101 Suppl 2:125-130.
10. Belson DJ, Strachan AN. Preparation and properties of isocyanic acid. *Chem Soc Reviews* 1982;11:41-56.
11. Bhattacharya B, Sharma S, Jaiswal D. Binding of [ $^{14}\text{C}$ ] methylisocyanate to erythrocyte membrane proteins. *J Appl Toxicol* 1996;16:137-138.
12. Bhattacharya B, Sharma S, Jaiswal D. In vivo binding of [ $^{14}\text{C}$ ]methylisocyanate to various tissue proteins. *Biochem Pharmacol* 1988;37:2489-2493.
13. Bucher J. Methyl isocyanate: A review of health effects research since Bhopal. *Fund Appl Toxicol* 1987;9:367-369.
14. Bucher J, Uraih L. Carcinogenicity and pulmonary pathology associated with a single 2-hour inhalation exposure of laboratory rodents to methyl isocyanate. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1586-1587.
15. Cullinan P, Acquilla S, Dhara V. Long term morbidity in survivors of the 1984 Bhopal gas leak. *Natl Med J India* 1996;9:5-10.
16. Cullinan P, Acquilla S, Dhara V. Respiratory morbidity 10 years after the Union Carbide gas leak at Bhopal: a cross sectional survey. *Br Med J* 1997;314:338-343.
17. Dhara R, Dhara VR. Bhopal - A case study of international disaster. *Int J Occup Environ Med* 1995;1:58-69.
18. Dodd D, Fowler E, Snellings W, Pritts I. Methyl isocyanate eight-day vapor inhalation study with Fischer 344 rats. *Environ Health Perspect* 1987;72:117-123.
19. Dodd D, Frank F, Fowler E, Troup C, Milton R. Biological effects of short-term, high-concentration exposure to methyl isocyanate. I. Study objectives and inhalation exposure design. *Environ Health Perspect* 1987;72:13-19.
20. Eckerman M-L, Välimaa J, Rosenberg C. Determination of airborne methyl isocyanate as dibutylamine or 1-(2-methoxyphenyl)piperazine derivatives by liquid and gas chromatography. *Analyst* 2000;125:1949-1954.
21. Ennever F, Rosenkranz H. Evaluating the potential for genotoxic carcinogenicity of methyl isocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;91:502-505.
22. Ferguson J, Alarie Y. Long term pulmonary impairment following a single exposure to methyl isocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;107:253-268.
23. Ferguson J, Schaper M, Stock M, Weyel D, Alarie Y. Sensory and pulmonary irritation with exposure to methyl isocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;82:329-335.
24. Ferguson J, Stock K, Brown W, Alarie Y. Uptake and distribution of  $^{14}\text{C}$  during and following exposure to [ $^{14}\text{C}$ ]Methyl isocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988;94:104-117.
25. Fowler EH, Dodd DE. Respiratory tract changes in guinea pigs, rats, and mice following a single six-hour exposure to methyl isocyanate vapor. *Environ Health Perspect* 1987;72:109-116.

26. Geddes J, Miller G, Taylor G. Gas phase photolysis of methyl isothiocyanate. *Environ Sci Technol* 1995;29:2590-2594.
27. Ghosh B, Sengupta S, Roy A, Maity S, Ghosh S, Talukder G, Sharma A. Cytogenetic studies in human populations exposed to gas leak at Bhopal, India. *Environ Health Perspect* 1990;86:323-326.
28. Gupta G, Baipai J, Kaw J, Dutta K, Ray P. Modulation of biochemical and cytological profile of bronchoalveolar constituents in rats following split-dose multiple inhalation exposure to methyl isocyanate. *Hum Exp Toxicol* 1993;12:253-257.
29. Gupta M, Amma M. Alterations in hepatic biochemistry of mice intoxicated with MIC, carbaryl and thiram. *J Appl Toxicol* 1993;13:33-37.
30. Gupta M, Prabha V. Changes in brain and plasma amino acids of mice intoxicated with methyl isocyanate. *J Appl Toxicol* 1996;16:469-473.
31. Hong HL, Bucher JR, Canipe J, Boorman GA. Myelotoxicity induced in female B6C3F1 mice by inhalation of methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 1987;72:143-148.
32. Hrhycorzuk D, Aks S, Turk J. Unusual occupational toxins. *Occup Med* 1992;3:567-586.
33. IARC. Tobacco smoking. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1986;38:97-98.
34. James J, Buettner L, Hsu S. Sensory irritation of methyl isocyanate vapor. *J Appl Toxicol* 1987;7:147-148.
35. Järvinen P, Engström K, Riihimäki V, Ruusuvaara P, Setälä K. Effects of experimental exposure to triethylamine on vision and the eye. *Occup Environ Med* 1999;56:1-5.
36. Jeevaratnam K, Sugendran K, Vaidynathan C. Influence of methylamine and N,N-dimethylurea, the hydrolysis products of methyl isocyanate, on its systemic toxicity. *J Appl Toxicol* 1993;13:15-18.
37. Jeevaratnam K, Vaidynathan C. Acute toxicity of methyl isocyanate in rabbit: In vitro and in vivo effects on rabbit erythrocyte membrane. *Arch Environ Contam Toxicol* 1992;22:300-304.
38. Jeevaratnam K, Vijayaraghavan R, Kaushik M, Vaidynathan C. Acute toxicity of methyl isocyanate in mammals. II. Induction of hyperglycemia, lactic acidosis, uraemia, and hypothermia in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 1990;19:314-318.
39. Jeevaratnam K, Vidya S. In vivo and in vitro effects of methyl isocyanate on rat brain mitochondrial respiration. *Arch Environ Contam Toxicol* 1994;27:272-275.
40. Jeevaratnam K, Vidya S, Vaidynathan C. In vitro and in vivo effect of methyl isocyanate on rat liver mitochondrial respiration. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;117:172-179.
41. Kamat S, Patel M, Pradhan P, Taskar S, Vaidya P, Kolhatkar V, Gopalani J, Chandarana J, Dalal N, Naik N. Sequential respiratory, psychologic and immunologic studies in relation to methyl isocyanate exposure over two years with model development. *Environ Health Perspect* 1992;97:241-253.
42. Karlsson D, Dalene M, Skarping G. Determination of complex mixtures of airborne isocyanates and amines. Part 5. Determination of low molecular weight aliphatic isocyanates as dibutylamine derivatives. *Analyst* 1998;123:1507-1512.
43. Karol MH, Kamat SR. The antibody response to methyl isocyanate: experimental and clinical findings. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1988;23:591-597.
44. Kimmerle G, Eben A. Zur Toxizität von Methylisocyanat und dessen Quantitativer Bestimmung in der Luft. *Arch Toxicol* 1964;20:235-241. (tyska)
45. Kraus L, Kraus A. The search for the uremic toxin: the case for carbamoylation of amino acids and proteins. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110:521-530.
46. Lilja B-G, Westberg H, Nayström P. *Kartläggning av isocyanater i gjutier*. Etapp 1 - Emissionsmätningar. Jönköping, Svenska Gjuteriföreningen, 1999.

47. Lilja B-G, Westberg H, Nayström P. *Kartläggning av isocyanater i gjutierier*. Etapp 2-Exponeringsmätningar. Jönköping, Svenska Gjuteriföreningen, 2000.
48. Lindahl R, Zweigbergk P, Östin A, Levin J-O. Diffusive sampling of low-molecular isocyanates. *International Conference - Measuring Air Pollutants by Diffusive Sampling*, 26-28 September 2001, Montpellier, Frankrike.
49. McConnell E, Bucher J, Schwetz B, Gupta B, Shelby M, Luster M, Brody A, Boorman G, Richter C, Stevens M, Adkins B. Toxicity of methyl isocyanate. *Environ Sci Technol* 1987;21:188-193.
50. Mehta P, Mehta A, Mehta S, Makhijani A. Bhopal tragedy's Health effects - A review of methyl isocyanate toxicity. *J Am Med Assoc* 1990;264:2781-2787.
51. Misra U, Kalita J. A study of cognitive functions in methyl isocyanate victims one year after Bhopal accident. *Neurotoxicology* 1997;18:381-386.
52. Pearson P, Slatter J, Rashed M, Han D-H, Grillo M, Baillie T. S-(N-methylcarbamoyl)-glutathione: A reactive S-linked metabolite of methyl isocyanate. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;166:245-250.
53. Ramachandran P, Gandhe B, Venkateswaran K, Kaushik M, Vijayaraghavan R, Agarwal G, Gopalan N, Suryanarayana M, Shinde S, Srimachari S. Gas chromatographic studies of the carbamylation of haemoglobin by methylisocyanate in rats and rabbits. *J Chromat* 1988;426:239-247.
54. Römpf H, Falbe J, eds. *Römpf-Lexicon Chemie*. 10th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1997:2000. (tyska)
55. Sax N. *Dangerous properties of industrial materials*. 6th ed. New York, NY: Van Nostrand, 1984:1864.
56. Saxena AK, Paul BN, Sinha M, Dutta KK, Das SN, Ray PK. A study on the B cell activity in protein deficient rats exposed to methyl isocyanate vapour. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1991;13:413-424.
57. Schwetz B, Adkins B, Harris M, Moorman M, Sloane R. Methyl isocyanate: Reproductive and developmental toxicology studies in Swiss mice. *Environ Health Perspect* 1987;72:149-152.
58. Shelby M, Allen J, Caspary W, Haworth S, Iwett J, Kligerman A, Luke C, Mason J, Myhr B, Tice R, Valencia R, Zeiger E. Results of in vitro and in vivo genetic toxicity tests on methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 1987;72:183-187.
59. Skarping G, Dalene M, Lind P, Karlsson D, Adamsson M, Spanne M. *Rapport Isocyanater*. Institutionen för yrkes- och miljömedicin, Lund 2001. ISBN:91-630-8237-3.
60. Slatter J, Rashed M, Pearson P, Han D-H, Baillie T. Biotransformation of methylisocyanate in the rat. Evidence for glutathione conjugation as a major pathway of metabolism and implications for isocyanate mediated toxicities. *Chem Res Toxicol* 1991;4:157-161.
61. Srimachari S, Chandra H. The lessons of Bhopal (toxic) MIC gas disaster scope for expanding global biomonitoring and environmental specimen ranking. *Chemosphere* 1997;34:2237-2250.
62. Stevens M, Fitzgerald S, Ménache M, Costa D, Bucher J. Functional evidence of persistent airway obstruction in rats following a two-hour inhalation exposure to methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 1987;72:89-94.
63. Tepper JS, Wiester MJ, Costa DL, Watkinson WP, Weber MF. Cardiopulmonary effects in awake rats four and six months after exposure to methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 1987;72:95-103.
64. Troup CM, Dodd DE, Fowler EH, Frank FR. Biological effects of short-term, high-concentration exposure to methyl isocyanate. II Blood chemistry and hematologic evaluations. *Environ Health Perspect* 1987;72:21-28.
65. Tucker A, Bucher J, Germolec D, Silver M, Vore S, Luster M. Immunological studies on mice exposed subacutely to methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 1987;72:139-141.



66. Uraih LC, Talley FA, Mitsumori K, Gupta BN, Bucher JR, Boorman GA. Ultrastructural changes in the nasal mucosa of Fischer 344 rats and B6C3F1 mice following an acute exposure to methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 1987;72:77-88.
67. Varma DR. Epidemiological and experimental studies on the effects of methyl isocyanate on the course of pregnancy. *Environ Health Perspect* 1987;72:153-157.
68. Varma DR, Ferguson J, Alarie Y. Inhibition of methyl isocyanate toxicity in mice by starvation and dexamethasone but not by sodium thiosulfate, atropine, and ethanol. *J Toxicol Environ Health* 1988;24:93-101.
69. Varma DR, Guest I, Smith S. Dissociation between maternal and fetal toxicity of methyl isocyanate in mice and rats. *J Toxicol Environ Health* 1990;30:1-14.
70. Vijayan V, Sankaran K. Relationship between lung inflammation, changes in lung function and severity of exposure in victims of Bhopal tragedy. *Eur Respir J* 1996;9:1977-1982.
71. Weill H. Disaster at Bhopal: The accident, early findings and respiratory health outlook in those injured. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1988;23:587-590.
72. Worthy W. Methyl isocyanate: The chemistry of hazard. *Chemical & Engineering News* 1985:27-33.
73. Wynckel A, Randoux C, Millart H, Desroches C, Gillery P, Canivet E, Chanard J. Kinetics of carbamylated haemoglobin in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1183-1188.

## Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

### Metylisoamylketon

**February 6, 2002**

Underlaget uppdaterar tidigare vetenskapligt underlag från 1992 (6).

#### **Kemisk-fysikaliska data. Användning**

CAS nr	110-12-3
Synonymer	5-metylhexan-2-on, 5-metyl-2-hexanon, isoamylmetylketon, isopentylmetylketon, MIAK
Formel	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
Molekylvikt	114,19
Kokpunkt	144°C
Smältpunkt	-73,9°C
Flampunkt ("closed cup")	43°C
Densitet	0,813 g/ml
Ångtryck (20°C)	0,2 kPa (6); 0,6 kPa (10)
Mättnadskoncentration	5900 ppm (20°C)
Löslighet i vatten	5,4 g/l
Omräkningsfaktorer (20°C)	1 mg/m <sup>3</sup> =0,211 ppm 1 ppm=4,74 mg/m <sup>3</sup>

MIAK är en klar, färglös, brännbar vätska med skarp, söt doft. Lukttröskeln har angivits till 0,01 (11) och 0,18 ppm (3). Det senare värdet har beräknats med QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship). Ämnet är något lösligt i vatten och lösligt i alkohol och eter (10). Det används som lösningsmedel för nitrocellulosa, cellulosaaacetat, akryl- och vinylcopolymerer (11).

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

Upptag av MIAK vid inhalation och peroral administration har studerats på råttor. Den högsta koncentrationen i blod uppmättes efter 4 timmar (138 µg/ml) vid 6 timmars inhalationsexponering för 1950 ppm och efter 1 timme (94 µg/ml) vid peroral engångsadministration av 1830 mg/kg bw. Halveringstiderna i blod var 0,7 timmar efter inhalation och 5,3 timmar efter peroral administration (5). Hudupptag antyds av dermalt LD<sub>50</sub> (8), men upptagsdata saknas. Fördelningskoefficienten vatten/luft för MIAK har uppgivits till 240 (1), medan fördelningskoefficienten oktanol/vatten rapporterats vara 52,5 (3), respektive 75,9 (9).

## Toxiska effekter

MIAK har relativt låg akut toxicitet. LD<sub>50</sub> vid peroral administration (mus, råtta) har rapporterats vara 2542-4760 mg/kg bw (8, 9, 11), medan LD<sub>50</sub> vid hud-applikation på kanin har uppgivits till 8130 mg/kg bw (8). Ett LC<sub>50</sub> mellan 2000 och 4000 ppm förelåg i en inhalationsstudie på råtta (4 timmar) (0/6 råttor dog vid 2000 ppm, 6/6 dog vid 4000 ppm) (8). LC<sub>50</sub> på råtta vid 6 timmars exponering för MIAK kalkylerades i en opublicerad studie (citerad i referens 10) till 3813 ppm. I samma studie rapporterades ögonirritation, narkos, minskad andningshastighet och ett dödsfall (1/4) vid 6 timmars exponering för 3200 ppm, påverkan på CNS (minskat respons för ljud) vid motsvarande exponering för 1600 ppm och inga påvisbara effekter vid exponeringsnivån 800 ppm (10).

RD<sub>50</sub> (50%-ig reduktion av andningshastigheten på grund av sensorisk irritation av övre luftvägarna) på mus rapporterades i en studie till 1232 ppm vid 5 minuters exponering för MIAK (Muller & Greff, 1984, citerad i referens 7). Inhalation av 416-1515 ppm MIAK under 15 minuter visades i en annan studie minska andningshastigheten hos mus med 27-61% och RD<sub>50</sub> bestämdes till 1222 ppm (2). Näsirritationströskeln för MIAK hos människa har kalkylerats med QSAR till 2042 ppm (3).

Påverkan på nervsystemet, mätt som reduktion av total duration av orörlighetsperioder under ett 3-minuters simtest ("behavioural despair" swimming test), rapporterades vid 4 timmars helkroppsexponering av mus för 270-637 ppm MIAK. ID<sub>50</sub> dvs den lufthalt som ger en 50%-ig försämring i testet beräknades till 446 ppm, medan den lägsta exponeringsnivån (270 ppm) gav en 26%-ig minskning av orörlighetsperiodernas duration (2). Betydelsen av detta simtest för att bedöma graden av toxicitet är dock oklar (11).

I ett inhalationsförsök på råtta med 12 exponeringar under 16 dagar (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) för 970 eller 2090 ppm MIAK rapporterades CNS-påverkan, dvs lätt letargi och försämrad hörselreaktion ("aural response") under exponeringarna vid lufthalten 2090 ppm. Dosberoende ökning av absolut (ej sign. hos handjur) och relativ levervikt, ökad relativ njurvikt (ej sign. hos hondjur vid 2090 ppm) samt hos handjur histopatologiska förändringar (hyalindegeneration eller hyalindroppsbildning) i njurkanalernas epitelceller påvisades också. Inga tecken på lever- eller njurskada observerades dock vid klinisk-kemisk analys (5). Vid motsvarande exponering för 210, 1030 eller 2080 ppm MIAK under en 96-dagarsperiod (69 exponeringar) observerades till en början dosberoende påverkan på CNS vid de båda högre dosnivåerna. Lätt letargi och försämrad hörselreaktion påvisades senare endast vid lufthalten 2080 ppm. Porfyrinliknande missfärgning runt ögon, nos och mun (tolkades som tecken på lätt irritation) sågs också vid de båda högre dosnivåerna, liksom en signifikant dosberoende ökning av absolut och relativ levervikt. Vid histopatologisk undersökning noterades dosberoende leverförändringar, bl a minimal/måttlig hypertrofi av hepatocyter och hos handjur även minimal/mild nekros. Njurpåverkan observerades främst hos handjur. Tecken på mild/måttlig regeneration av tubulärt epitel i njurarna påvisades vid de båda högre dosnivåerna, vid 1030 ppm dock endast hos handjur. Vid den högsta dosen

visades också möjligen ökad hyalindroppsgeneration i njurkanalernas epitelceller hos handjur. Signifikant ökad absolut och relativ njurvikt rapporterades hos handjur vid 1030 och 2080 ppm och ökad relativ njurvikt hos hondjur vid 2080 ppm. Inga tecken på lever- eller njurskada kunde påvisas vid klinisk-kemisk analys. NOEL i studien var 210 ppm (5).

I en opublicerad inhalationsstudie uppgavs att inga exponeringsrelaterade effekter påvisades på råttor vid upprepad exponering för 400 ppm MIAK 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka (12 tillfällen) (10). I samma arbete uppgavs att effekter observerades vid sondmatning med 1000, 2000 eller 4000 mg/kg bw MIAK, 5 dagar/vecka under 3 veckor. Vid den högsta dosen påverkades centrala nervsystemet (CNS depression) och alla djur dog inom 1,5 timme. Vid administration av 2000 mg/kg bw rapporterades bl a kronisk irritation av magsäcksslemhinnan, hypertrofi av leverceller och bildning av hyalindroppar i njurarna. Vid dosnivån 1000 mg/kg bw noterades endast smärre irritation av magsäcken. Vidare rapporterades att peroral administration till råttor av 2000 mg/kg bw/dag, 5 dagar/vecka under 13 veckor gav något förhöjda värden på leverenzym, ökade absoluta och relativa lever- och binjurevikter, ökade relativa njurvikter samt histopatologiska förändringar i levern (degeneration, hypertrofi, hyperplasi) och magsäcksslemhinnan (kronisk irritation) (10).

Vid applikation av outspädd MIAK på kaninhud indikerades i en studie ingen hudirritation inom 24 timmar dvs förändringen bedömdes som grad 1 av 10. MIAK gav i samma studie grad 2 av 10 vid applikation i kaninöga (8).

### **Mutagenicitet, carcinogenicitet, reproduktionseffekter**

Inga data har påträffats i litteraturen.

### **Dos-effekt/dos-respons samband**

Kane *et al.* (4) visar i en studie över olika irriterande ämnen (dock ej MIAK) att  $RD_{50}$ -nivåer från mus ofta ger otolererbar irritation i ögon och övre luftvägar hos människa. I samma studie påvisas att viss irritation vanligen uppträder hos människa vid en lufthalt motsvarande 10% av ett  $RD_{50}$ -värde. Man har också visat god överensstämmelse mellan ACGIHs gränsvärden (1991) baserade på sensorisk irritation och lufthalter som motsvarar 3% av  $RD_{50}$ -nivån dvs ett värde som ligger mitt emellan 1% och 10% av  $RD_{50}$  på en logaritmisk skala (7).

Dos-effektsamband i djurförsök vid inhalation sammanfattas i tabell 1.  $RD_{50}$ -värdet för MIAK på mus har angivits till ca 1200 ppm och en 27%-ig reduktion av andningshastigheten observerades vid ca 400 ppm (2, 7). I en relativt omfattande studie (5) med påverkan på lever, njurar och CNS samt irritation, angavs NOEL till 210 ppm.

**Tabell 1.** Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering för MIAK.

Exponering	Djurslag	Effekter	Ref.
2090 ppm, 6 tim/d, 5 d/v, 16 d, 12 exponeringar	råtta	lätt letargi och försämrad hörselreaktion, ngt ökade lever- o njurvikter, histopatologiska förändringar i njurar hos handjur	5
2080 ppm, 6 tim/d, 5 d/v, 96 d, 69 exponeringar	råtta	letargi och försämrad hörselreaktion, ngt ökade lever- o njurvikter, histopatologiska förändringar i lever o njurar, tecken på lätt irritation av ögon och luftvägar	5
1232 ppm, 5 min	mus	RD <sub>50</sub>	7
1222 ppm, 15 min	mus	RD <sub>50</sub>	2
1030 ppm, 6 tim/d, 5 d/v, 96 d, 69 exponeringar	råtta	lätt letargi och försämrad hörselreaktion till en början, ngt ökade lever- och njurvikter, histopatologiska förändringar i lever o hos handjur även i njurar, tecken på lätt irritation av ögon och luftvägar	5
970 ppm, 6 tim/d, 5 d/v, 16 d, 12 exponeringar	råtta	ngt ökade lever- o njurvikter, histopatologiska förändringar i njurar hos handjur	5
416 ppm, 15 min	mus	27%-ig reduktion av andningshast	2
210 ppm, 6 tim/d, 5 d/v, 96 d, 69 exponeringar	råtta	inga exponeringsrelaterade effekter	5

## Slutsatser

Det saknas humandata för att fastställa kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för MIAK. Begränsade djurdata talar för att kritisk effekt vid korttidsexponering är slemhinneirritation i luftvägarna.

## Referenser

1. Amooe JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983;3:272-290.
2. De Ceaurriz J, Micillino JC, Marignac B, Bonnet P, Muller J, Guenier JP. Quantitative evaluation of sensory irritating and neurobehavioural properties of aliphatic ketones in mice. *Food Chem Toxicol* 1984;22:545-549.
3. Hau KM, Connell DW, Richardson BJ. Use of partition models in setting health guidelines for volatile organic compounds. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000;31:22-29.
4. Kane LE, Barrow CS, Alarie Y. A short-term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritants. *Am Ind Hyg Assoc J* 1979;40:207-229.
5. Katz GV, Renner ER, Terhaar CJ. Subchronic inhalation toxicity of methyl isoamyl ketone in rats. *Fund Appl Toxicol* 1986;6:498-505.

6. Lundberg P (red). *Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden*. 9. Arbeta och Hälsa 1992;2:11-20. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
7. Schaper M. Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993;54:488-544.
8. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data: list VI. *Am Ind Hyg Assoc J* 1962;23:95-107.
9. Tani H, Tsuji H, Hashimoto K. Structure-toxicity relationship of monoketones. *Toxicology Letters* 1986;30:13-17.
10. Topping DC, Morgott DA, David RM, O'Donoghue JL. Ketones. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 4<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 1994:1739-1878.
11. Wibowo AAE. *DEC and NEG basis for an occupational health standard*. 7/8-Carbon chain aliphatic monoketones (2-heptanone, 3-heptanone, ethylamylketone and methylisoamylketone). Arbeta och Hälsa 1990;2:1-44. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

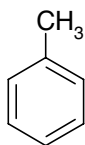
## Toluen

### 20020-20-06

Denna rapport baseras i huvudsak på ett kriteriedokument från Nordiska Expertgruppen (162). Kriteriegruppen har tidigare publicerat ett vetenskapligt underlag för toluen 1981 (137).

#### Kemisk-fysikaliska data. Förekomst.

CAS nr:	108-88-3
Synonymer:	metylbensen, fenylmetan, toluol, metylbensol
Summaformel:	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub>
Strukturformel:	



Molvikt:	92,13
Kokpunkt:	110,6°C
Smältpunkt:	-95°C
Densitet:	0,876 g/ml (20°C)
Ångtryck:	3,73 kPa (20°C)
Mättnadskoncentration:	142 000 mg/m <sup>3</sup> (25°C)
Omräkningsfaktorer (25°C):	1 ppm = 3,75 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,267 ppm

Toluen är en högvolum-kemikalie och miljontals ton används varje år. Toluen är vid rumstemperatur en klar, färglös vätska med en obehaglig aromatisk lukt. Lukttröskeln som har rapporterats i olika studier ligger i intervallet 1,5 till 262,5 mg/m<sup>3</sup> (2, 43, 121). Orsaken till variationen i rapporterad lukttröskel är okänd. Toluen kan dock kännas i luftkoncentrationer som ligger i den nedre delen av det rapporterade lukttröskelintervallet. I en studie med frivilliga försökspersoner upplevdes en ökad lukt vid den lägsta koncentrationen som testades, 37,5 mg/m<sup>3</sup> (3). Toluen är endast obetydligt lösligt i vatten, ca 6,5 mmol/l vid 20°C. Toluen är lösligt i aceton och koldisulfid och blandbart med de flesta etrar,

ketoner, alkoholer, estrar samt alifatiska och aromatiska kolväten. Toluen bildar azeotropa blandningar med många av de lösningsmedel som nämns ovan. Toluen används som lösningsmedel i ett stort antal produkter som till exempel bitumen, tjära, färg, lacker, fetter samt naturliga och syntetiska hartser. Arbetare inom den kemiska industrin och färgindustrin och arbetare som använder produkter som innehåller toluen (t.ex. målare) kan vara yrkesmässigt exponerade. Den huvudsakliga exponeringen för toluen sker genom inandning av ångor och aerosoler samt via hudkontakt med vätskor. Vid produktion av toluen i den kemiska industrin är en rimlig korttidsexponering i ett värsta fall-scenari 100 mg/m<sup>3</sup>, medan en typisk exponeringsnivå för ett fullt arbetsskift är låg, 3 mg/m<sup>3</sup>. Vid produktion av produkter som innehåller toluen är en rimlig korttidsexponering i ett värsta fall-scenari 200 mg/m<sup>3</sup>, medan en typisk exponeringsnivå för ett fullt arbetsskift är låg, 4 mg/m<sup>3</sup>. Yrkesmässig användning av produkter som innehåller toluen kan leda till höga exponeringsnivåer. En typisk exponeringsnivå för ett fullt arbetsskift vid användning av lim och tryckfärg som innehåller toluen, ligger på 75 mg/m<sup>3</sup>. Dessa värden är tagna från EU:s riskbedömningsdokument om toluen (24).

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

Den huvudsakliga exponeringsvägen för toluen är inandning av ånga. Data från experimentell exponering av frivilliga försökspersoner visar att fysiskt arbete leder till ökat upptag av toluen (16, 146). En arbetsbelastning på 50 W och exponering för 300 mg/m<sup>3</sup> (80 ppm) toluen i 2 timmar resulterade inte i steady-state för blodkoncentrationen av toluen hos 12 försökspersoner. Toluenupptaget var 2,4 gånger högre än upptaget i vila. Vid arbete ökade lungventilationen 2,8 gånger. Koncentrationerna av toluen i alveolär luft och alveolärt blod ökade med ökad arbetsbelastning (0–150 W i perioder om 30 minuter) (16). Vid högre arbetsbelastning minskade dock andelen toluen som togs upp (endast 29 % vid 150 W jämfört med 52 % vid vila). Detta pekar på att upptaget är begränsat av elimineringshastigheten för toluen från lungorna via blodet (77). Mängden absorberat toluen ökade med ökad mängd kroppsfett (17). Hos nio frivilliga män som exponerades för 200 mg/m<sup>3</sup> (53 ppm) toluen under 2 timmar med en arbetsbelastning på 50 W var det totala upptaget av toluen 50% av det inandade (78).

Absorptionshastigheten för rent toluen genom huden vid steady-state har rapporterats vara 14,5 nmol/cm<sup>2</sup>/min (80 µg/cm<sup>2</sup>/h) (145) i humanhud *in vitro*. Liknande värden på 8,5 och 12,5 nmol/cm<sup>2</sup>/min har rapporterats från djurförsök (140, 141). Om ECETOC-kriterier för hudmärkning tillämpas (26), dvs. exponering av 2 000 cm<sup>2</sup> hud (ungefär motsvarande huden på händerna och underarmarna) under 1 timme (motsvarande exponering av 250 cm<sup>2</sup> hud eller 70 % av en hand i 8 h) och genom att använda ovanstående data för människa, fås att dosen som absorberas via huden är 1,7 mmol toluen. Detta motsvarar 16 % av mängden som absorberas vid 8 timmars inhalationsexponering vid 50 ppm (10,8 mmol). Upptaget vid inandning beräknades med antagandet att exponeringen motsvarade det gällande svenska hygieniska gränsvärdet (50 ppm, 8-h tidsvägt



medelvärde (TWA)), 10 m<sup>3</sup> inhaled luft under 8 timmar och en lungretention på 50 %. Hudabsorption av toluen i vätskeform kan sålunda resultera i signifikant systemisk exponering.

Försök på frivilliga försökspersoner indikerar att vid exponering av hela kroppen för toluenånga bidrar upptaget via huden med ungefär 1–2 % av den systemiska exponeringen (10, 103, 116).

Toluen tycks absorberas bra efter oral exponering (162).

Toluen sprids allmänt i kroppsvävnaderna, inklusive placenta och har hög affinitet till fettvävnad. Hos människor är fördelningskoefficienten för fettvävnad/blod 81–83 (123, 124) för toluen.

Biotransformation av toluen sker i huvudsak genom oxidation i levern. Ungefär 20 % av det absorberade toluenet elimineras oförändrat med utandningsluften. Av resterande 80 % oxideras ungefär 99 % via bensylalkohol och bensaldehyd till bensoesyra. Återstående 1 % oxideras i den aromatiska ringen och bildar orto-, meta- och para-kresol (157, 158). Bensoesyran kopplas till glycin och bildar hippursyra som utsöndras i urinen.

Elimineringskurvor för toluen i blod hos exponerade arbetare befanns innehålla minst tre eliminationsfaser med medianhalveringstider på 9 minuter, 2 timmar och 90 timmar. Det senare värdet återspeglar minskningen av toluen i fettvävnaden (94). Halveringstiden för toluen i fettvävnad hos människor är omkring 3 dagar (17). Tidsperioden under vilken ackumuleringen sker kan beräknas genom att multiplicera halveringstiden med 5, dvs. 15 dagar varefter steady-state uppnås. Slutsatsen är därför att även om en viss ackumulering av toluen sker, ackumuleras inte toluen i kroppen under någon längre tid jämfört med exempelvis PCB som har en halveringstid på flera år.

### **Biologisk exponeringsmätning**

Mätningar av toluen i blod, urin och utandningsluft utgör tillförlitliga markörer för exponering för toluen. Mätning av toluenmetaboliter används också för att uppskatta toluenexponeringen hos människor. Hippursyra bildas när toluen metaboliseras i kroppen. Vanligen används HPLC (High Performance Liquid Chromatography) med UV-detektor för att mäta hippursyra i urin. Andra metaboliter som o-kresol, bensylacetylcystein, eller S-p-metylbensylacetylcystein kan också mätas (143). Korrelationen mellan toluenexponering (luftkoncentrationen multiplicerad med tiden) och koncentrationen av hippursyra i urin efter exponering är god. Det finns dock en bakgrundsnivå för hippursyra i urin hos människa, som en produkt av den endogena metabolismen och från metabolismen av ämnen som finns i livsmedel. I västvärlden kan man vid exponeringsnivåer under 100 ppm (375 mg/m<sup>3</sup>) inte använda hippursyra i urin för att skilja en exponerad person från en icke exponerad person, eftersom skillnaden mellan bakgrundsnivån och den toluengenererade nivån är för liten (74). Det finns dock en geografisk variation för bakgrundsnivåerna av hippursyra i urin. I vissa länder (t.ex. Taiwan och Kroatien) är bakgrundsnivån för hippursyra låg. I dessa delar av världen är det därför möjligt att använda denna metabolit som en biomarkör för

toluenexponering även vid exponeringsnivåer som är lägre än 100 ppm (19, 143, 147, 149).

## **Toxiska effekter**

### *Humandata*

Toluen har en avfettande effekt på huden. Efter upprepade exponering kan irriterande kontakteksem utvecklas (11, 38, 153). Fem minuters exponering för 1,5 ml toluen på en hudyta som var 3,1 cm<sup>2</sup> ledde till betydande hudrodnad och ökat blodflöde mätt med laserdoppolerteknik (151). Studier av frivilliga försökspersoner som exponerats i vila visar att en försämring av luftens kvalitet och en ökad lukt upplevs runt 10 ppm (37,5 mg/m<sup>3</sup>), medan besvär med ögonirritation börjar vid luftkoncentrationer runt 100 ppm (375 mg/m<sup>3</sup>) (3, 27). Njurskador har beskrivits som en följd av höga exponeringsnivåer i samband med arbetsplatsolyckor eller missbruk (114, 120, 143). Tre äldre studier i yrkesmiljö visade inte något samband mellan toluenexponering och njurskada (4, 34, 93). I en nyligen utförd longitudinell studie av 92 fotografertryckare och 74 kontrollpersoner drog man slutsatsen att toluen vid 50 ppm (187,5 mg/m<sup>3</sup>) inte kunde sättas i samband med någon påvisbar renal dysfunktion som undersöktes med olika markörer i blod och urin (131).

Akuta neuropsykologiska effekter av toluen har undersökts i ett antal studier av frivilliga försökspersoner (3, 12, 13, 20, 27, 28, 53, 58, 112, 154). Huvudvärk, yrsel, berusningskänsla, irritation och sömnlighet rapporterades i flera av studierna vid toluenkoncentrationer inom intervallet 75–150 ppm (281–562,5 mg/m<sup>3</sup>). I en studie uppträdde huvudvärk, ögonirritation och ett ökat antal sömnepisoder vid 75 ppm (281 mg/m<sup>3</sup>) och däröver (27). I samma studie försämrades resultaten i prestationstester vid 150 ppm. Eftersom koncentrationer under 75 ppm inte testades ger denna test inte något NOAEL (no observed adverse effect level). På grund av flera begränsningar och oklarheter i försöksuppläggnings- och rapporteringen beaktas denna studie inte vidare.

I en annan studie (3) rapporteras att koncentrationer upp till 40 ppm inte ledde till några negativa effekter. I denna studie var LOAEL (lowest observed adverse effect level) 100 ppm för irritation i ögon och näsa, huvudvärk, yrsel, berusningskänsla och en känsla av att prestationstester var mer ansträngande. Sex av sexton personer rapporterade inte någon irritation vid 100 ppm, dvs. tio personer upplevde irritation. Den högsta individuella bedömningen var 64 på en skala med ett maximalvärde kallat stark irritation (=100). Irritationen kändes direkt efter att exponeringen påbörjades och var konstant under hela exponeringsdagen.

Störningar i prestationsförmågan vid komplexa test och ökad reaktionstid i enkla test efter exponering för 100 ppm i 6 timmar (mestadels i vila, 30 minuter måttlig ansträngning under exponeringen) konstaterades hos sex friska vuxna i en experimentell studie där varje försöksperson fungerade som sin egen kontroll (112). Effekterna av lägre exponeringsnivåer studerades inte.

Den subjektiva upplevelsen och effekter på prestationsförmågan vid en 6 timmars exponering för toluen studerades för 43 tryckare och 43 personer utan

någon tidigare exponering (12). Hälften av varje grupp av försökspersoner exponerades för luft, hälften exponerades för 100 ppm toluen i vila. Trötthet, irritation i ögon, näsa och hals ökade med toluenexponering. Fingerfärdighet, färgurskillningsförmåga och visuell perception försämrades.

Människor som exponeras för mycket höga halter av toluen på grund av toluenmissbruk eller olyckor i industrin kan drabbas av allvarlig påverkan på nervsystemet, även dödlig CNS-påverkan. Andra effekter omfattar cerebellär, pyramidal och kognitiv dysfunktion som darrningar, ataxi och försämring av minnet. Hjärnatrofi som tillskrivits toluenexponering har identifierats hos tunga missbrukare (8, 32, 74, 75, 122, 143).

Ett antal tvärsnittsstudier har publicerats i vilka en toluenexponerad grupp arbetare har jämförts med en matchad kontrollgrupp. Tyvärr saknas i allmänhet exponeringsdata som täcker personernas totala exponeringshistoria i dessa studier och endast nyligen inträffad exponering är någorlunda väldokumenterad. Eftersom effekterna som observerats i dessa tvärsnittsstudier kan ses som en ackumulering av effekter som inducerats under hela den yrkesmässiga exponeringsperioden, vilken normalt är många år, är det nödvändigt att ha information om hela perioden för att kunna identifiera LOAEL och NOAEL för effekterna. Man måste anta att exponeringsnivåerna har ändrats under åren på grund av ändringar i industriella processer och hygienåtgärder. I dessa studier har rapporterats en ökad förekomst av subjektiva besvär (trötthet, nyligen inträffad minnesförlust, koncentrations-svårigheter, humörsvängningar, depressionskänsla, retlighet, huvudvärk, yrsel, sömnstörningar, känselörnimmelser, tryck över bröstet, sexualproblem) (75, 161), neuropsykologiska störningar (6, 30, 35, 57), elektrofysiologiska förändringar (1, 148) och ökad förekomst av neurasteniska besvär, närminnesbesvär och kronisk toxisk encefalopati (CTE) (72, 161) i gruppen som exponerats för toluen. I den senare studien (161) uppskattades exponeringsnivåerna i de två rotogravyrtryckerierna retrospektivt, baserat på personliga intervjuer, tidigare exponeringsmätningar och andra skriftliga rapporter om arbetsmiljön (tabell 1). Dessa uppskattningar visar att irreversibla effekter kan induceras vid exponering under flera år vid koncentrationer i intervallet 40–1 700 mg/m<sup>3</sup>. Exponeringsnivåerna kan ha varit ännu högre under tidigare år som föregick exponeringsuppskattningen.

Två tvärsnittsstudier av arbetare antyder att yrkesmässig exponering för toluen ökar risken för att utveckla yrkesmässigt bullerrelaterad hörselskada vid höga frekvenser (83, 84). I den första studien (83) studerades fyra grupper med arbetare: oexponerade (bullernivå <85 dB(A) och inget toluen), bullerexponerade (bullernivå 88–97 dB(A) och inget toluen); buller- och toluenexponerade (bullernivå 88–98 dB(A) och toluenkonzentration 281–2 250 mg/m<sup>3</sup>) samt exponerade för organiska lösningsmedelsblandningar (bullernivå <85 dB(A) och exponering för fyra lösningsmedel). I den andra studien (84) studerades en grupp arbetare som exponerats för olika bullernivåer och en blandning av toluen, etylacetat och etanol. Toluenkonzentration var 0,14 till 919 mg/m<sup>3</sup> och bullernivåerna låg inom intervallet 71–93 dB(A).

**Tabell 1.** Uppskattade retrospektiva exponeringsnivåer för toluen vid två svenska rotogravyrtryckerier, från Ørbæk och Nise (161).

År	Retrospektiv exponeringsnivå (mg/m <sup>3</sup> )	
	Företag A	Företag B
-1955	570 <sup>a</sup>	1,710
1956-57	1,710	1,710
1958-68	1,710	1,710
1969	950	1,710
1970-72	950	950
1973-74	610	950
1975-76	610	380
1977	610	250
1978-79	300	250
1980-	43	157

<sup>a</sup>Exponering för ”Stoddard solvent” vid boktryckning.

I två tvärsnittsstudier av arbetare som yrkesmässigt exponerats för toluen har antalet leukocyter i perifert blod mätts (56, 142). En svagt positiv korrelation till toluenexponering konstaterades i en av studierna (142). Dock låg antalet leukocyter i den exponerade gruppen inom det normala intervallet. Den andra studien visade inte på något samband mellan ett ökat antal leukocyter och toluenexponering.

#### *Djurdata*

Toluen befanns vara svagt irriterande för huden hos kaniner (41) och måttligt till starkt irriterande för ögonen, även detta hos kaniner (42, 132). Tolueninducerat ödem i huden till följd av upprepad lokal administrering har också mätts hos kaniner och marsvin (150). Den genomsnittliga ökningen av hudveckstjockleken hos marsvin var 225 % efter 10 dagliga appliceringar. Reaktionen hos kaniner var likartad. Inga publicerade data har hittats när det gäller hudsensibilisering av toluen.

Data från möss antyder att toluen kan orsaka irritation i andningsvägarna vid höga koncentrationer (25, 85, 92).

Toluen har låg akut toxicitet vid inandning och oral administration. Hos råttor har LC<sub>50</sub>-värden vid inandning rapporterats i intervallet 20 000–50 000 mg/m<sup>3</sup>/6h (7, 14) och LD<sub>50</sub>-värden oralt i intervallet 5,5–7,5 g/kg (65, 128, 144, 156, 159). Ett dermalt LD<sub>50</sub> på 12,4 g/kg har fastställts för kanin (128). Intraperitoneala LD<sub>50</sub>-värden på ungefär 2 g/kg har konstaterats för råttor och möss (29, 55, 67, 76).

Effekten av upprepad inandning har undersökts i ett antal studier av råttor och möss, med exponeringstider som sträcker sig från 15 veckor till 2 år (40, 51). De mest relevanta studierna för att förutsäga effekter av långtidsexponering av människa, är 2-årsstudierna. Den huvudsakliga effekten av toluen på råttor som exponerades i 2 år för 600 respektive 1 200 ppm (2 250 respektive 4 500 mg/m<sup>3</sup>),

var toxicitet på luktepitelet och det respiratoriska epitelet både hos hanar och honor vid båda exponeringsnivåerna (51).

I andra studier där särskilt effekterna på nervsystemet hos råttor efter inhalationsexponering har undersökts, konstaterades olika förändringar, däribland volymförändringar i vissa delar av hjärnan och neurokemiska förändringar. Exponeringsnivåerna varierade mellan 100 och 1 500 ppm (375–5 625 mg/m<sup>3</sup>) (49, 68, 70, 126, 127).

Hörsselförsämring hos toluenexponerade råttor har påvisats i ett antal studier, liksom beteendeförändringar och elektrofysiologiska förändringar vid inhalationsexponering av toluen mellan 900 och 1 400 ppm 14 h/dag, 7 dagar/vecka under 5–14 veckor (109, 110, 111, 113). Ett LOAEL på 1 000 ppm (14 h/dag, 2 veckor) och ett NOAEL på 700 ppm (14 h/dag, 16 veckor) konstaterades. Studier av kombinerad exponering för toluen och buller visar tydligt att det kan finnas en synergistisk effekt på hörseln av toluen och buller (62) (1 000 ppm toluen + 100 dB Leq (62); respektive 2 000 ppm toluen + 92 dB SPL (73)). Hos råttor som exponerats för toluen och hexan, med en koncentration av varje lösningsmedel på 1 000 ppm (3 750 mg/m<sup>3</sup> toluen) observerades en synergistisk förlust av ljudkänslighet efter 3 månader (97). Toluensexponering orsakar en allvarlig progressiv förlust av hårcellerna i snäckan i innerörat (15, 60, 61, 73, 133).

Upprepad oral sondmatning under 13 veckor orsakade nervcellsdöd i hjärnan hos råttor som fick 2 500 respektive 1 250 mg/kg/dag (51).

### **Mutagenicitet, carcinogenicitet**

Toluen är inte mutagent för *Salmonella typhimurium* (9, 21, 47, 52, 59, 88, 89, 130).

Toluen har inte befunnits inducera DNA-reparationsmedierad toxicitet för olika bakterier, genkonversion i jästen *Saccharomyces cerevisiae* eller genotoxiska effekter i *Drosophila melanogaster* (59, 79, 80, 81, 87, 88, 117, 118, 155).

Toluen förefaller inte inducera biologiskt signifikanta ökning av mutationer, systerkromatidutbyten, mikrokärnor eller DNA-skada *in vitro* i mammalieceller vid icke-cytotoxiska doser (18, 39, 59, 115, 125, 129, 160).

Positiva resultat har uppnåtts i tre cytogenetikstudier som utförts i f.d. Sovjetunionen under 1970-talet (54). Det har dock antytts att dessa signifikanta cytogeniska reaktioner kan bero på kontaminering med bensen. I studier utförda på senare tid har inte toluen inducerat biologiskt signifikanta ökning av mikrokärnor och kromosomaberrationer i benmärgen hos möss och råttor eller DNA-skador i perifera blodceller, benmärg eller lever hos möss (37, 59, 81, 82, 105, 119). Toluen kan anses vara tillräckligt testat för att betraktas som icke-genotoxiskt *in vivo*.

Motstridiga resultat har fåtts i en mängd studier med biologisk mätning av olika genotoxiska effekter i perifera blodlymfocyter hos arbetare som exponerats för toluen i arbetsmiljön (5, 33, 36, 44, 45, 64, 71, 86, 95, 102, 104, 107). ”Confounding” på grund av samtidig exponering för tryckfärg, andra lösningsmedel och olika genotoxiska ämnen i omgivningen kan i de flesta fall inte uteslutas. I några av de äldre studierna (33, 36) togs ingen hänsyn till rökning, som bedöms

öka kromosomaberrationerna med 10–20 % och systerkromatidutbytet med 5–8 % (96). Matchning för denna "confounder" var bristfällig i andra studier (95, 102). En tydlig synergistisk effekt mellan toluenexponering och rökning påvisades i en studie, dvs. den genotoxiska effekten av rökning förstärktes av toluen (45).

Toluen var inte carcinogent för råttor eller möss som exponerades via inhalation under två år (40, 51).

Toluen har använts som vehikelkontroll i ett stort antal hudcancerstudier på möss. Ingen klar ökning av hudtumörer som kan hänföras till toluen har noterats (54).

Den carcinogena potentialen för toluen har utvärderats av IARC (54). IARC har bedömt toluen som icke klassificerbart vad avser carcinogenicitet för människa (IARC grupp 3). I utvärderingen nämns fyra fall-kontrollstudier innefattande ett flertal cancerlokaliseringar. Resultaten kunde inte bedömas med hänsyn till toluen i sig, eftersom exponeringen gällde blandningar av lösningsmedel och inte för ren toluen.

En kohort bestående av 1 020 rotogravyrtryckare i åtta anläggningar som exponerats för toluen och som varit anställda minst tre månader 1925–1985 studerades. Baserat på mätningarna under 1940- och 1950-talen var den maximala toluenkonzentrationen cirka 450 ppm, men den var endast cirka 30 ppm i mitten av 1980-talet. Exponering för bensen förekom till början av 1960-talet. Den totala dödligheten under observationsperioden 1952–1986 ökade inte jämfört med dödligheten i regionen. Ingen ökad dödlighet på grund av icke elakartade sjukdomar i lungorna, nervsystemet, gastrointestinalkanalen eller urinvägarna observerades. Det fanns ingen total ökning av tumörer under åren 1958–1985. Bland de specifika cancerformerna fanns det en betydande ökning av de i andningsorganen. Någon statistisk signifikans uppnåddes dock inte när endast hänsyn togs till personer med en exponeringsperiod på minst fem år och en latensperiod på minst tio år och inget dos-responssamband kunde fastställas (135).

Dödligheten på grund av olika cancerformer i en kohort bestående av 6 830 manliga och 751 kvinnliga arbetare i den tyska rotogravyrindustrin har undersökts. Dödsorsaken grundades på dödsattester. Eftersom dödsattesterna tas bort efter fem år i många tyska förbundsstater beräknades det verkliga antalet av orsaksbestämda dödsfall matematiskt baserat på den information som fanns tillgänglig om dödsorsakerna. Antalet dödsfall var 466. Den totala dödligheten på grund av cancer (100 observerade dödsfall, resulterande i 122,7 uppskattade dödsfall) skilde sig inte nämnvärt från det förväntade antalet på 127,7 dödsfall. En signifikant högre dödlighet på grund av skelett- och bindvävstumörer påvisades, baserat på ett lågt antal fall (7 observerade dödsfall, resulterande i 7,9 uppskattade dödsfall jämfört med 4,2 förväntade dödsfall). Även dödlighet på grund av tumörer i lungor, luftstrupe och luftrör (35 observerade dödsfall, resulterande i 43,6 uppskattade dödsfall jämfört med 35,4 förväntade dödsfall) och hjärntumörer och tumörer i nervsystemet ökade (6 observerade dödsfall, resulterande i 9,1 uppskattade dödsfall jämfört med 4,1), men inte till en nivå som uppnådde statistisk signifikans. Exponeringsinformationen var mycket begränsad och baserades på arbetsuppgifter (152).

## Reproduktionseffekter

### *Humandata*

I två oberoende studier av rotogravyrtryckare studerades effekterna på de manliga könshormonerna. De observerade effekterna var relativt små, med de flesta hormonnivåerna inom referensvärdena. En korrelation mellan aktuell exponering och nivåerna av några hormon påvisades. Även om effekterna inte kan betraktas som en skada, indikerar studierna att toluen eventuellt interfererar med det endokrina systemet (134, 136).

Den eventuella inverkan av toluenexponering på fertiliteten undersöktes genom retrospektiva intervjuer i en tysk tvärsnittsstudie av 150 manliga och 90 kvinnliga arbetare. Resultatet av studien visar minskad fruktbarhet hos kvinnor i samband med exponering för toluen i låga halter. Kvinnorna arbetade uteslutande i staplings- och bokbinderiprocessen och den uppskattade totala exponeringen (på grundval av mätningar under tidigare år) bedömdes som låg (<10 ppm) (106). På grund av olika begränsningar kan emellertid inga klara slutsatser dras från denna studie. Begränsningarna i studien omfattar möjligheten för ”recall bias”, dvs. personer som upplevt en negativ händelse kan minnas exponeringen, vilket skiljer sig från dem som inte har upplevt den negativa händelsen. Mer än en graviditet per kvinna kunde inkluderas i studien och sådana graviditeter kan inte anses vara oberoende observationer. Vidare led studien av en ovaliderat lågt deltagande (39% för kvinnor). Orsaken till att många inte deltog undersöktes inte.

Inga belägg för menstruationsstörningar kunde konstateras hos kvinnliga arbetare i en fabrik för tillverkning av högtalare som exponerades för toluen med en medelkoncentration på 88 ppm (330 mg/m<sup>3</sup>), i intervallet 50–150 ppm, jämfört med en intern (exponerad för 0–25 ppm toluen) och en extern kontrollgrupp (90).

Ett flera fallbeskrivningar av mammor som föder barn med så kallad toluenembryopati som ett resultat av toluensniffning under graviditeten har publicerats. Mikrocefali, liten bifrontal diameter, små ögonspringor, djupt liggande ögon, litet mellanansikte, lågt sittande utstående öron, små käkar, spatelformade fingertoppar, små fingernaglar, hypotoni och hyperreflexi konstaterades hos dessa barn. Totalt har ungefär 45 fall beskrivits i litteraturen (101). Dessa fall liknar väldigt mycket fetalt alkoholsyndrom och det kan finnas en gemensam mekanism.

Spontanaborter bland kvinnor som arbetar i laboratorier, samt medfödda missbildningar och födelsevikten hos barnen, undersöktes i en retrospektiv fallkontrollstudie (138). Man fann ett signifikant samband mellan spontanaborter och ofta förekommande exponering för toluen, men inget samband med medfödda missbildningar. Antalet personer i studien av missbildningar var alltför litet för att kunna dra några säkra slutsatser.

Antalet spontanaborter bestämdes med hjälp av en reproduktionsenkät till 55 kvinnor med 105 graviditeter, där toluen var det enda lösningsmedel som de hade exponerats för (medel 88 ppm, intervall 50–150 ppm) och 31 kvinnor (68 graviditeter) som arbetade i samma fabrik på avdelningar där liten eller ingen exponering för toluen förekom (0–25 ppm). En extern kontrollgrupp bestående av 190 kvinnor (444 graviditeter) med samma socio-ekonomiska status, som besökte

ordinarie mödravård före och efter förlossningen, undersöktes också. Arbetarna exponerades för tämligen konstanta toluennivåer under arbetsskiftet. Exponeringen för toluen bestämdes med hjälp av passiv personburen mätning (31, 91). Endast aborter genom skrapning efter diagnos av praktiserande läkare fastställdes och en klar skillnad gjordes mellan spontanaborter och inducerade aborter, genom ingående frågor om anledningen till skrapningen. Definitionen på spontanabort var att den skedde efter 12 veckors och innan 28 veckors graviditet. Signifikant högre antal spontanaborter noterades för de toluenexponerade kvinnorna jämfört med dem i de interna och externa kontrollgrupperna (12,9 % jämfört med 2,9–4,5 %). Skillnaden mellan grupperna berodde sannolikt inte på någon ”confounding” med de klassiska riskfaktorerna som moderns ålder, antalet graviditeter, rökning eller alkohol, eftersom hänsyn togs till dessa faktorer både vid studiedesignen och analysen (91). En svaghet hos studien är att få kvinnor bidrog till en stor andel av alla spontanaborter (4 kvinnor bidrog till 9 av 13 spontanaborter i gruppen som exponerades för höga halter toluen). Den använda statistiska modellen (”fixed effekt”) tar inte hänsyn till detta beroende mellan observationerna. Användningen av denna modell leder till en underskattning av osäkerheten hos uppskattningarna av effekten i detta sammanhang. Det vore lämpligare att använda en logistisk regressionsmodell (”random effect logistic regression model”). Skillnaderna i antalet spontanaborter mellan gruppen som exponerades för höga halter toluen och kvinnorna som besökte mödravården förblir troligen signifikanta även i den senast nämnda effektmodellen.

#### *Djurdata*

Vid en 15-veckors inhalationsstudie konstaterades inga toluenrelaterade effekter på spermimorfologin och vaginalcytologin hos råttor som exponerades för 100, 625 och 1 250 ppm toluen 6,5 h/dag, 5 dagar/vecka. Signifikant och dosrelaterad minskning av antalet spermier och minskad bitestikelvikt konstaterades för råttor som exponerades via inhalation för en koncentration på 2 000 ppm (7 500 mg/m<sup>3</sup>) under 6 h/dag i 90 dagar. NOAEL var 600 ppm (2 250 mg/m<sup>3</sup>) (99). Inhalation av höga koncentrationer toluen (4 000–6 000 ppm) under 2 h/dag i 5 veckor ledde till minskat spermieantal och minskad spermiekvalitet samt minskad förmåga att penetrera ägg *in vitro*. Exponeringen gav också narkotisk påverkan, tårproduktion, ataxi och darrningar samt minskad kroppsviktsökning (98).

Lägre fostervikt, lägre födelsevikt och försenad postnatal utveckling har rapporterats i ett flertal studier (23, 46, 48, 50, 100, 139). LOAEL-värdena ligger i intervallet 1 000–2 000 ppm (3 750–7 500 mg/m<sup>3</sup>) och NOAEL-värdena ligger i intervallet 400–750 ppm (1 500–2 812 mg/m<sup>3</sup>) i dessa studier. Ett NOAEL för effekterna på födelsevikten och den postnatala utvecklingen kan rimligen sättas till 600 ppm (2 250 mg/m<sup>3</sup>).

Ökad spontan aktivitet och försämrade kognitiva funktioner (inlärning och minne) efter exponering för toluen under hjärnans utveckling har konstaterats i två studier på råttor. I en studie exponerades honorna för 0 eller 1 200 ppm (4 500 mg/m<sup>3</sup>) från dag 7 av dräktigheten till dag 18 efter födelsen (46). I en annan studie exponerades honorna för 0 eller 1 800 ppm (6 750 mg/m<sup>3</sup>) under dag 7–20 av



dräktigheten (48, 100, 139). I båda studierna studerades avkommans beteende. LOAEL för beteendeeffekter var 1 200 ppm (4 500 mg/m<sup>3</sup>) men något NOAEL kunde inte fastställas eftersom lägre exponeringsnivåer inte undersöktes.

Hos möss fann Courtney *et al.* (22) vissa tecken på fostertoxicitet för toluen vid 400 ppm (1 500 mg/m<sup>3</sup>), den enda testade dosnivån i denna studie. Jones och Balster (63) exponerade dräktiga möss för luft, 200, 400 respektive 2 000 ppm toluen dag 12–17 av dräktigheten. De fann lägre födelsevikt, minskad postnatal viktökning och försenad reflexutveckling hos avkomman, i avsaknad av maternell toxicitet hos honorna, vid 2 000 ppm toluen (7 500 mg/m<sup>3</sup>). NOAEL var 400 ppm (1 500 mg/m<sup>3</sup>) men de dagliga exponeringstiderna var begränsade till 3 timmar. Effekter på beteendet hos avkomman, i avsaknad av maternell eller generell toxicitet, har rapporterats för möss efter tillförsel av ca 60 mg toluen/kg/dag perinatalt via dricksvattnet (69).

I en studie på kaniner som bestod i två olika teratologitest erhöles motstridiga resultat (66). I den första delen av studien (n=14) registrerades lindrig försening av skelettutvecklingen vid 500 ppm (1 875 mg/m<sup>3</sup>) men ingen effekt observerades i den andra delen av studien vid samma exponeringsnivå (n=20).

### **Dos-effekt-samband/dos-respons-samband**

Effekterna av toluen har studerats utförligt hos både människor och försöksdjur. De viktigaste studierna över toluens effekter är sammanfattade i tabell 1 (human-data) och tabell 2 (djurdata).

Toluen i vätskeform är irriterande för huden och ögonen hos djur, medan toluenångor vid en koncentration av 100 ppm och däröver orsakar irritation i ögon, näsa och hals hos människor.

Hos råttor identifierades ett NOAEL för kliniska och morfologiska tecken på toxicitet vid 300 ppm med upprepad exponering via inhalation i en 2-årsstudie. I en annan 2-årsstudie ledde högre exponeringsnivåer (600 ppm) till toxicitet i nässlemhinnan och ökad förekomst av magsår. Vid dermal exponering har inga kliniska eller morfologiska tecken på toxicitet observerats.

Toluen har visat sig påverka det centrala nervsystemet och innerörat.

Hos människor som exponerats i vila under experimentella förhållanden för 100 ppm toluen (375 mg/m<sup>3</sup>) har huvudvärk, yrsel, berusningskänsla och irritation observerats i signifikant ökad frekvens. Vid 150 mg/m<sup>3</sup> (40 ppm) och därunder finns det inga observationer om att effekterna skulle uppträda i ökad frekvens. För dessa subjektiva symtom kan ett LOAEL på 375 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) och ett NOAEL på 150 mg/m<sup>3</sup> (40 ppm) fastställas.

**Tabell 2.** LOAEL (lowest observed adverse effect level) och NOAEL (no observed adverse effect level) för olika effekter i humanstudier.

Exponeringsnivå	Exponeringstid	Effekter	Ref.
40–1 700 mg/m <sup>3</sup> 10–450 ppm Eventuellt högre koncentrationer under åren som föregick exponeringsupp- skattningen	yrkesmässig exponering, > 4–43 år, median 29 år	Trötthet, nyligen inträffade närminnesproblem, koncentrationssvårigheter, humörsvängningar, minskad psykometrisk förmåga	(161)
375–1 125 mg/m <sup>3</sup> Genomsnittliga exponeringsnivåer 1978–1980: 140–600 ppm, 1990: 75–365 ppm	yrkesmässig exponering	Ökad förekomst av bilateral hörselskada i hörfrekvensområdet (i närvaro av buller) (51 buller- och toluenexponerade, 50 oexponerade, 50 bullerexponerade, 39 exponerade för organiska lösningsmedelsblandningar)	(83)
375 mg/m <sup>3</sup> 100 ppm	6h	LOAEL för försämrad funktionsförmåga i psykologiska prestationstester	(12, 112)
375 mg/m <sup>3</sup> 100 ppm	6h	LOAEL för irritation i ögon, näsa och hals	(12)
375 mg/m <sup>3</sup> 100 ppm	6h	LOAEL för irritation i ögon, näsa och hals, huvudvärk, yrsel och berusnings- känsla NOAEL för psykometrisk förmåga (testerna upplevdes emellertid som svårare och mer ansträngande) (16 experimentellt exponerade försökspersoner, som fungerade som sina egna kontroller)	(3)
300 mg/m <sup>3</sup> intervall 50–150 ppm (medel 88 ppm)	yrkesmässig exponering	Ökat antal spontanaborter (55 exponerade, 31 interna kontroller, 190 externa kontroller)	(91)
150 mg/m <sup>3</sup> 40 ppm	6h	NOAEL för irritation i ögon, näsa och hals, huvudvärk, yrsel och berusnings- känsla (16 experimentellt exponerade försökspersoner, som fungerade som sina egna kontroller)	(3)
37,5 mg/m <sup>3</sup> 10 ppm	6h	LOAEL för försämring av upplevd luftkvalitet och ökad lukt (16 experimentellt exponerade försökspersoner, som fungerade som sina egna kontroller)	(3)

**Tabell 3.** LOAEL (lowest observed adverse effect level) och NOAEL (no observed adverse effect level) för olika effekter i djurstudier.

Koncentration	Exponeringstid	Art och effekt	Ref.
30 mg/m <sup>3</sup> 8000 ppm	4-6,5h	Råtta, letal (LD <sub>50</sub> )	(7, 14, 108, 128)
3750 mg/m <sup>3</sup> 1000 ppm	2 veckor	Råtta, LOAEL för hörselskador	(111)
3750 mg/m <sup>3</sup> 1000 ppm	dräktighets- dag 9–21	Råtta, LOAEL för minskad födelsevikt och fördröjd postnatal utveckling	(139)
2625 mg/m <sup>3</sup> 700 ppm	16 veckor	Råtta, NOAEL för hörselskador	(111)
2250 mg/m <sup>3</sup> 600 ppm	2 år	Råtta, LOAEL för toxicitet i näslemhinnan och kliniska och morfologiska tecken på toxicitet (toxicitet i näslemhinnan och magsår)	(51)
2250 mg/m <sup>3</sup> 600 ppm	dräktighets- dag 9–21	Råtta, NOAEL för minskad födelsevikt och fördröjd postnatal utveckling	(139)
1125 mg/m <sup>3</sup> 300 ppm	2 år	Råtta, NOAEL för kliniska och morfologiska tecken på toxicitet	(40)

Experimentell inhalation av 375 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) toluen i exponeringskammare under 6 timmar i vila har i två studier orsakat prestationsstörningar i psykologiska prestationstest och i en annan studie en känsla av att testerna var svårare och mer ansträngande. I den senare studien fastställdes ett NOAEL på 40 ppm. För akuta neuropsykologiska effekter kan 100 ppm betraktas som LOAEL.

Kronisk toxisk encefalopati (CTE) kan orsakas av toluenexponering under många år vid exponeringsnivåer i intervallet 40–1 700 mg/m<sup>3</sup>. I studien ifråga är det möjligt att exponeringsnivåerna varit ännu högre under tidigare år som föregick exponeringsuppskattningen.

Toluen är ototoxiskt hos råttor och orsakar en progressiv förlust av hårceller i innerörats snäcka förenat med hörselnedsättning. LOAEL för råttor är cirka 1 000 ppm (3 750 mg/m<sup>3</sup>) och NOAEL cirka 700 ppm (2 625 mg/m<sup>3</sup>). Hos människor som yrkesmässigt exponeras för toluen ökar risken för att utveckla bullerrelaterad hörselnedsättning. Exponeringsnivåerna i studierna där detta har påvisats var relativt höga (i den första studien 281–2 250 mg/m<sup>3</sup>; i den andra upp till 919 mg/m<sup>3</sup>). Dessa data kan inte användas för att identifiera ett NOAEL för människa.

Hos toluenexponerade kvinnliga arbetare konstaterades ett signifikant ökat antal spontanaborter. Medexponeringen för toluen var 88 ppm (333 mg/m<sup>3</sup>) med ett intervall på 50–150 ppm (188–563 mg/m<sup>3</sup>). Vid högre koncentrationer i djurstudier har toluen konstaterats orsaka lägre foster- och födelsevikt, med ett LOAEL på cirka 1 000 ppm (3 800 mg/m<sup>3</sup>) och ett NOAEL på cirka 600 ppm

(2 280 mg/m<sup>3</sup>). Under lång tid kvarstående utvecklingstoxiska effekter (försämring av inlärningsförmågan) har påvisats hos avkomma som exponerats prenatalt eller pre- och postnatalt, med ett LOAEL på 1 200 ppm (4 560 mg/m<sup>3</sup>). Hos hanrättor exponerade för 2 000 ppm (7 600 mg/m<sup>3</sup>) konstaterades ett minskat spermieantal, med ett NOAEL på 600 ppm (2 250 mg/m<sup>3</sup>).

## Slutsatser

De kritiska effekterna för toluenexponering är akuta CNS-effekter, irritation och spontanaborter. Huvudvärk, yrsel, berusningskänsla, irritation i ögon, näsa och hals samt försämrad prestation vid neuropsykologiska tester har rapporterats efter experimentell exponering av frivilliga försökspersoner i vila i 6 h vid 100 ppm (LOAEL). Ett NOAEL på 40 ppm (irritation) har rapporterats hos friska försökspersoner. För spontanabort (epidemiologiskt undersökt) är dos-respons-sambandet dåligt känt vad gäller exponeringsnivåer och exponeringstider. I en studie konstaterades en ökad risk för spontanabort vid exponeringsnivåer som varierade mellan 50 och 150 ppm (genomsnitt 88 ppm).

Andra effekter av betydelse är ototoxicitet och kronisk toxisk encefalopati. Ototoxicitet har studerats epidemiologiskt och dos-respons-sambandet är dåligt känt. Ototoxicitet har emellertid grundligt undersökts hos försöksdjur och ett LOAEL på 1 000 ppm och ett NOAEL på 700 ppm har identifierats. Kronisk toxisk encefalopati har studerats epidemiologiskt men dos-respons-sambandet är dåligt känt. Det anses dock att en individ måste exponeras under många år innan kronisk toxisk encefalopati uppträder. I studien i fråga låg exponeringsnivåerna i intervallet 40–1700 mg/m<sup>3</sup> (10–500 ppm) men det är möjligt att exponeringsnivåerna varit högre under tidigare perioder som föregick exponeringsskattningen.

Hudexponering för toluen i vätskeform kan resultera i signifikant systemisk exponering.

## References

1. Abbate C, Giorgianni C, Munaò F, Brecciaroli R. Neurotoxicity induced by exposure to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:389-392.
2. Amooore JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983;3:272-289.
3. Andersen I, Lundqvist GR, Molhave L, Pedersen OF, Proctor DF, Vaeth M, Wyon DP. Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:405-418.
4. Askergren A. Organic solvents and kidney function. *Adv Mod Environ Toxicol* 1982;2:157-172.
5. Bauchinger M, Schmid E, Dresch J, Kolin-Gerresheim J, Hauf R, Suhr E. Chromosome changes in lymphocytes after occupational exposure to toluene. *Mutat Res* 1982;102:439-445.

6. Boey KW, Foo SC, Jeyaratnam J. Effects of occupational exposure to toluene: a neuropsychological study on workers in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1997;26:184-187.
7. Bonnet P, Morele Y, Raoult G, Zissu D, Gradiski D. Détermination de la concentration létale<sub>50</sub> des principaux hydrocarbures aromatiques chez le rat. *Arch Mal Prof* 1982;34:261-265.
8. Boor JW, Hurtig HI. Persistent cerebellar ataxia after exposure to toluene. *Ann Neurol* 1977;2:440-442.
9. Bos RP, Brouns RME, Doorn Rv, Theuws JLG, Henderson PT. Non-mutagenicity of toluene, o-, m- and p-xylene, o-methylbenzylalcohol and o-methylbenzylsulfate in the Ames assay. *Mutat Res* 1981;88:273-279.
10. Brooke I, Cocker J, Delic JI, Payne M, Jones K, Gregg NC, Dyne D. Dermal uptake of solvents from the vapour phase: an experimental study in humans. *Ann Occup Hyg* 1998;42:531-540.
11. Browning E. *Toxicity and metabolism of industrial solvents*. Amsterdam: Elsevier Publishing Company 1965:66-76.
12. Bælum J, Andersen IB, Lundqvist GR, Mølhav L, Pedersen OF, Væth M, Wyon DP. Response of solvent-exposed printers and unexposed controls to six-hour toluene exposure. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:271-280.
13. Bælum J, Lundqvist GR, Mølhav L, Andersen NT. Human response to varying concentrations of toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62:65-71.
14. Cameron GR, Paterson JLH, De Saram GSW, Thomas JC. The toxicity of some methyl derivatives of benzene with special reference to pseudocumene and heavy coal tar naphtha. *J Path Bact* 1938;46:95-107.
15. Campo P, Lataye R, Cossec B, Placidi V. Toluene-induced hearing loss: a mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:129-140.
16. Carlsson A. Exposure to toluene. Uptake, distribution and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:43-55.
17. Carlsson A, Ljungquist E. Exposure to toluene. Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:56-62.
18. Casto BC. Detection of chemical carcinogens and mutagens in hamster cells by enhancement of adenovirus transformation. In: Mishra N, Dunkel V, Mehlman I (eds.) *Advances in modern environmental toxicology*. Vol.1. Princeton NJ: Senate Press, 1981:241-271.
19. Chang MJW, Hsu KH, Chen YC, Hsieh LL, Luo JJ. Biological monitoring of urinary hippuric acid in a Taiwanese semiconductor company. *International symposium on biological monitoring in occupational and environmental health*. Finnish Institute of Occupational Health, 1996:94-95.
20. Cherry N, Johnston JD, Venables H, Waldron HA, Buck L, MacKay CJ. The effects of toluene and alcohol on psychomotor performance. *Ergonomics* 1983;26:1081-1087.
21. Connor TH, Theiss JC, Hanna HA, Monteith DK, Matney TS. Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol Lett* 1985;25:33-40.
22. Courtney KD, Andrews JE, Springer J, Menache M, Williams T, Dalley L, Graham JA. A perinatal study of toluene in CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1986;6:145-154.
23. da Silva V, Malheiros LR, Paumgartten FJ, Sa-Rego Mde M, Riul TR, Golovattei MA. Developmental toxicity of in utero exposure to toluene on malnourished and well nourished rats. *Toxicology* 1990;64:155-168.
24. Danish EPA. Risk Assessment. Toluene. Final report. *EU Existing Substances Risk Assessment Programme* 2001.
25. de-Ceaurriz JC, Micillino JC, Bonnet P, Guenier JP. Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol Lett* 1981;9:137-143.
26. ECETOC. Strategy for skin notation. *ECETOC Document* 1993;31.

27. Echeverria D, Fine L, Langolf G, Schork A, Sampaio C. Acute neurobehavioural effects of toluene. *Br J Ind Med* 1989;46:483-495.
28. Echeverria D, Fine L, Langolf G, Schork T, Sampaio C. Acute behavioural comparisons of toluene and ethanol in human subjects. *Br J Ind Med* 1991;48:750-761.
29. Fodor GG. *Schädliche Dämpfe*. Düsseldorf: VDI Verlag, 1972.
30. Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D. Chronic neurobehavioural effects of toluene. *British J Ind Med* 1990;47:480-484.
31. Foo SC, Phoon WO, Khoo NY. Toluene in blood after exposure to toluene. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988;49:255-258.
32. Fornazzari L, Wilkinson DA, Kapur BM, Carlen PL. Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta Neurol Scand* 1983;67:319-329.
33. Forni A, Pacifico E, Limonta A. Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. *Arch Environ Health* 1971;22:373-378.
34. Franchini I, Cavatorta A, Falzoi M, Lucertini S, Mutti A. Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52:1-9.
35. Freie Universität Berlin UBFIT. *Feldstudie Toluol* (Tiefdruck). 1996.
36. Funes-Cravioto F, Zapata-Gayon C, Kolmodin-Hedman B, Lambert B, Lindsten J, Norberg E, Nordenskjöld M, Olin R, Swensson Å. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women laboratory workers. *Lancet* 1977;2:322-325.
37. Gad-El KM, Harper BL, Legator MS. Modifications in the myeloclastogenic effect of benzene in mice with toluene, phenobarbital, 3-methylcholanthrene, Aroclor 1254 and SKF-525A. *Mutat Res* 1984;135:225-243.
38. Gerarde HW. *Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons*. Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1960:141-150.
39. Gerner-Smidt P, Friedrich U. The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the SCE technique. *Mutat Res* 1978;58:313-316.
40. Gibson JE, Hardisty JF. Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fischer-344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1983;3:315-319.
41. Guillot JP, Gonnet JF, Clement C, Caillard L, Truhaut R. Evaluation of the cutaneous-irritation potential of 56 compounds. *Food Chem Toxicol* 1982;20:563-572.
42. Guillot JP, Gonnet JF, Clement C, Caillard L, Truhaut R. Evaluation of the ocular-irritation potential of 56 compounds. *Food Chem Toxicol* 1982;20:573-582.
43. Gusev IS. The reflex action of microconcentrations of benzene, toluol, xylol and their comparative assessment. *Gig Sanit* 1965;30:6-11. (Ryska, med engelsk sammanfattning)
44. Haglund U, Lundberg I, Zech L. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Swedish paint industry workers. *Scand J Work Environ* 1980;6:291-298.
45. Hammer KD, Mayer N, Pfeiffer EH. Sister chromatid exchange in rotogravure printing plant workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:138-142.
46. Hass U, Lund SP, Hougaard KS, Simonsen L. Developmental neurotoxicity after toluene inhalation exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:349-357.
47. Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen* 1983;5 Suppl. 1:3-142.
48. Hougaard KS, Lund SP, Simonsen L. Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behaviour in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:241-250.
49. Huang J, Asaeda N, Takeuchi Y, Shibata E, Hisanaga N, Ono Y, Kato K. Dose dependent effects of chronic exposure to toluene on neuronal and glial cell marker proteins in the central nervous system of rats. *Br J Ind Med* 1992;49:282-286.
50. Hudák A, Ungváry G. Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. *Toxicology* 1978;11:55-63.

51. Huff J. *Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (Cas No. 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation Studies)*. US Department of Health and Human Services. National Institute of Health, 1990.
52. Hughes TJ, Simmons DM, Monteith LG, Claxton LD. Vaporization technique to measure mutagenic activity of volatiles organic chemicals in the Ames/Salmonella assay. *Environ Mutagen* 1987;9:421-441.
53. Hydén D, Larsby B, Andersson H, Ödkvist LM, Liedgren SR, Tham R. Impairment of visuo-vestibular interaction in humans exposed to toluene. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1983;45:262-269.
54. IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (Part two). In: *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
55. Ikeda M, Ohtsuji H. Phenobarbital-induced protection against toxicity of toluene and benzene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;20:30-43.
56. Inoue O, Seiji K, Takahashi M, Kudo K, Nakatsuka H, Watanabe T, Uchida Y, Ikeda M. Subtle increase in leukocyte counts in association with drinking and smoking habits. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;66:383-388.
57. Iregren A. Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene)--a comparison with effects of exposure to a mixture of organic solvents. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982;4:695-701.
58. Iregren A, Akerstedt T, Anshelm OB, Gamberale F. Experimental exposure to toluene in combination with ethanol intake. Psychophysiological functions. *Scand J Work Environ Health* 1986;12:128-136.
59. Jagannath DR, Matheson D, Brusick D. *Mutagenicity evaluation of toluene*. Litton Bionetics Inc., Kensington, Maryland, 1978.
60. Johnson AC, Canlon B. Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hear Res* 1994;75:201-208.
61. Johnson AC, Canlon B. Toluene exposure affects the functional activity of the outer hair cells. *Hear Res* 1994;72:189-196.
62. Johnson AC, Juntunen L, Nylen P, Borg E, Hoglund G. Effect of interaction between noise and toluene on auditory function in the rat. *Acta Otolaryngol Stockh* 1988;105:56-63.
63. Jones HE, Balster RL. Neurobehavioral consequences of intermittent prenatal exposure to high concentrations of toluene. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:305-313.
64. Karacic V, Skender L, Bosner-Cucancic B, Bogadi-Sare A. Possible genotoxicity in low level benzene exposure. *Am J Ind Med* 1995;27:379-388.
65. Kimura ET, Ebert DM, Dodge PW. Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;19:699-704.
66. Klimisch HJ, Hellwig J, Hofmann A. Studies on the prenatal toxicity of toluene in rabbits following inhalation exposure and proposal of a pregnancy guidance value. *Arch Toxicol* 1992;66:373-381.
67. Koga K, Ohmiya Y. Potentiation of toluene toxicity by hepatic enzyme inhibition in mice. *J Toxicol Sci* 1978;3:25-30.
68. Korbo L, Ladefoged O, Lam HR, Ostergaard G, West MJ, Arlien SP. Neuronal loss in hippocampus in rats exposed to toluene. *Neurotoxicology* 1996;17:359-366.
69. Kostas J, Hotchin J. Behavioral effects of low-level perinatal exposure to toluene in mice. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1981;3:467-469.
70. Ladefoged O, Strange P, Moller A, Lam HR, Ostergaard G, Larsen JJ, Arlien SP. Irreversible effects in rats of toluene (inhalation) exposure for six months. *Pharmacol Toxicol* 1991;68:384-390.

71. Lagorio S, Tagesson C, Forastiere F, Iavarone I, Axelson O, Carere A. Exposure to benzene and urinary concentrations of 8-hydroxydeoxyguanosine, a biological marker of oxidative damage to DNA. *Occup Environ Med* 1994;51:739-743.
72. Larsen F, Leira HL. Organic brain syndrome and long-term exposure to toluene: a clinical, psychiatric study of vocationally active printing workers. *J Occup Med* 1988;30:875-878.
73. Lataye R, Campo P. Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:373-382.
74. Lauwerys R. *Human biological monitoring of industrial chemicals series. Toluene*. Industrial health and safety. Ispra, 1983:1-175.
75. Lazar RB, Ho SU, Melen O, Daghestani AN. Multifocal central nervous system damage caused by toluene abuse. *Neurology* 1983;33:1337-1340.
76. Lundberg I, Håkansson M, Gustavsson P. *Relativ leverskadande effekt av 14 organiska lösningemedel vid intraperitoneal injektion på råtta*. Arbete och Hälsa 1983;22:1-20. Arbetarskyddsverket, Solna.
77. Löf A, Johanson G. Toxicokinetics of organic solvents: A review of modifying factors. *Crit Rev Toxicol* 1998;28:571-650.
78. Löf A, Wallen M, Wigaeus HE. Influence of paracetamol and acetylsalicylic acid on the toxicokinetics of toluene. *Pharmacol Toxicol* 1990;66:138-141.
79. Matsushita T, Arimatsu Y, Ueda A, Satoh K, Nomura S. Hematological and neuro-muscular response of workers exposed to low concentration of toluene vapor. *Ind Health* 1975;13:115-121.
80. McCarrol NE, Keech BH, Piper CE. A microsuspension adaptation of the Bacillus subtilis 'rec' assay. *Environ Mutagenesis* 1981;3:607-616.
81. McCarrol NE, Piper CE, Keech BH. An E. coli microsuspension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. *Environ Mutagenesis* 1981;3:429-444.
82. Mohtashamipur E, Norpoth K, Woelke U, Huber P. Effects of ethylbenzene, toluene, and xylene on the induction of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice. *Arch Toxicol* 1985;58:106-109.
83. Morata TC, Dunn DE, Kretschmer LW, Lemasters GK, Keith RW. Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:245-254.
84. Morata TC, Fiorini AC, Fischer FM, Colacioppo S, Wallingford KM, Krieg EF, Dunn DE, Gozzoli L, Padrao MA, Cesar CL. Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:289-298.
85. Muller J, Greff G. Relation between the toxicity of molecules of industrial value and their physico-chemical properties: test of upper airway irritation applied to 4 chemical groups. *Food Chem Toxicol* 1984;22:661-664.
86. Mäki-Paakkanen J, Husgafvel-Pursiainen K, Kalliomäki P-L, Tuominen J, Sorsa M. Toluene-exposed workers and chromosome aberrations. *J Toxicol Environ Health* 1980;6:775-781.
87. Mørck HI, Winkel P, Gyntelberg F. *Helbredseffekter af toluenudsættelse*. Arbejds miljøfondet, København, 1985:1-54.
88. Nakamura S, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K. SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in Salmonella typhimurium TA1535/pSK 1002: examination with 151 chemicals. *Mutat Res* 1987;192:239-246.
89. Nestmann ER, Lee EGH, Matula TI, Douglas GR, Mueller JC. Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian-microsome assay. *Mutat Res* 1980;79:203-212.
90. Ng TP, Foo SC, Yoong T. Menstrual function in workers exposed to toluene. *Brit J Ind Med* 1992;49:799-803.



91. Ng TP, Foo SC, Yoong T. Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 1992;49:804-808.
92. Nielsen GD, Alarie Y. Sensory irritation, pulmonary irritation, and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982;65:459-477.
93. Nielsen HK, Krusell L, Bælum J, Lundqvist G, Omland Ø, Væth M, Husted SE, Mogensen CE, Geday E. Renal effects of acute exposure to toluene. A controlled clinical trial. *Acta Med Scand* 1985;218:317-321.
94. Nise G, Attewell R, Skerfving S, Ørbæk P. Elimination of toluene from venous blood and adipose tissue after occupational exposure. *Br J Ind Med* 1989;46:407-411.
95. Nise G, Högstedt B, Bratt I, Skerfving S. Cytogenetic effects in rotogravure workers exposed to toluene (and benzene). *Mutat Res* 1991;261:217-223.
96. Nordic Study Group on the Health Risk of Chromosome Damage. A Nordic data base on somatic chromosome damage. *Mutat Res* 1990;241:325-337.
97. Nylén P, Hagman M, Johnson AC. Function of the auditory and visual systems, and of peripheral nerve, in rats after long-term combined exposure to n-hexane and methylated benzene derivatives. I. *Pharmacol Toxicol* 1994;74:116-123.
98. Ono A, Kawashima K, Sekita K, Hirose A, Ogawa Y, Saito M, Naito K, Yasuhara K, Kaneko T, Furuya T, Inoue T, Kurokawa Y. Toluene inhalation induced epididymal sperm dysfunction in rats. *Toxicology* 1999;139:193-205.
99. Ono A, Sekita K, Ogawa Y, Hirose A, Suzuki S, Saito M, Naito K, Kaneko T, Furuya T, Kawashima K, Yasuhara K, Matsumoto K, Tanaka S, Inoue T, Kurokawa Y. Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15:9-20.
100. Ono A, Sekita K, Ohno K, Hirose A, Ogawa Y, Saito M, Naito K, Kaneko T, Furuya T, Matsumoto K, Tanaka S, Kurokawa Y. Reproductive and developmental toxicity of toluene I. Teratogenicity study of inhalation exposure in pregnant rats. *J Toxicol Sci* 1995;20:109-134.
101. Pearson MA, Hoyme HE, Seaver LH, Rimeza ME. Toluene embryopathy: Delineation of the phenotype and comparison with fetal alcohol syndrome. *Pediatrics* 1994;93:211-215.
102. Pelclová D, Rössner P, Picková J. Chromosome aberrations in rotogravure printing plant workers. *Mutat Res* 1990;245:299-303.
103. Piotrowski J. Quantitative estimate of the absorption of toluene in people. *Med Pracy* 1967;18:213-223. (Polska, med engelsk sammanfattning)
104. Pitarque M, Vaglenov A, Nosko M, Hirvonen A, Norrpa H, Creus A, Marcos R. Evaluation of DNA damage by the Comet assay in shoe workers exposed to toluene and other organic solvents. *Mutat Res* 1999;441:115-127.
105. Plappert U, Barthel E, Seidel HJ. Reduction of benzene toxicity by toluene. *Environ Mol Mutagen* 1994;24:283-292.
106. Plenge-Bönig A, Karmaus W. Exposure to toluene in the printing industry is associated with subfecundity in women but not in men. *Occup Environ Med* 1999;56:443-448.
107. Popp W, Vahrenholz C, Yaman S, Müller C, Müller G, Schmeiding W, Norpoth K, Fahnert R. Investigation of the frequency of DNA strand breakage and cross-linking and of sister chromatid exchange frequency in the lymphocytes of female workers exposed to benzene and toluene. *Carcinogenesis* 1992;13:57-61.
108. Pozzani UC, Weil CS, Carpenter CP. The toxicological basis of threshold limit values: 5. The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *Am Ind Hyg Assoc J* 1959;20:364-369.
109. Pryor GT, Dickinson J, Howd RA, Rebert CS. Neurobehavioral effects of subchronic exposure of weanling rats to toluene or hexane. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983;5:47-52.

110. Pryor GT, Dickinson J, Howd RA, Rebert CS. Transient cognitive deficits and high-frequency hearing loss in weanling rats exposed to toluene. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983;5:53-57.
111. Pryor GT, Rebert CS, Dickinson J, Feeney EM. Factors affecting toluene-induced ototoxicity in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984;6:223-238.
112. Rahill AA, Weiss B, Morrow PE, Frampton MW, Cox C, Gibb R, Gelein R, Speers D, Utell MJ. Human performance during exposure to toluene. *Aviat Space Environ Med* 1996;67:640-647.
113. Rebert CS, Sorenson SS, Howd RA, Pryor GT. Toluene-induced hearing loss in rats evidenced by the brainstem auditory-evoked response. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983;5:59-62.
114. Reisin E, Teicher A, Jaffe R, Eliahou HE. Myoglobinuria and renal failure in toluene poisoning. *Br J Ind Med* 1975;32:163-168.
115. Richer CL, Chakrabarti S, Senécal-Quevillon M, Duhr MA, Zhang XX, Tardif R. Cytogenetic effects of low-level exposure to toluene, xylene, and their mixture on human blood lymphocytes. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:581-585.
116. Riihimäki V, Pfäffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health* 1978;4:73-85.
117. Rodrigue-Arnaiz R, Villalobos-Pietrini R. Genetic effects of thinner, benzene and toluene in *Drosophila melanogaster*. 1. Sex chromosome loss and non-disjunction. *Contam Ambiental* 1985;1:35-43.
118. Rodrigue-Arnaiz R, Villalobos-Pietrini R. Genetic effects of thinner, benzene and toluene in *Drosophila melanogaster*. 2. Sex linked recessive lethal mutations and translocations II-III. *Contam Amb* 1985;1:45-49.
119. Roh J, Moon YH, Kirr K-Y. The cytogenetic effects of benzene and toluene on bone marrow cells in rats. *Yonsei Medical Journal* 1987;28:297-309.
120. Russ G, Clarkson AR, Woodroffe AJ, Seymour AE, Cheng IKP. Renal failure from glue sniffing. *Med J Aust* 1981;2:121-123.
121. Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986;47:142-151.
122. Sasa M, Igarashi S, Miyazaki T, Miyazaki K, Nakano S, Matsuoka I. Equilibrium disorders with diffuse brain atrophy in long-term toluene sniffing. *Arch Otorhinolaryngol* 1978;221:163-169.
123. Sato A, Nakajima T, Fujwara Y, Hirokawa K. Pharmacokinetics of benzene and toluene. *Int Arch Arbeitsmed* 1974;33:169-182.
124. Sherwood RJ. Ostwald solubility coefficients of some industrially important substances. *Brit J Ind Med* 1976;33:106-107.
125. Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley BO. Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res* 1983;113:357-391.
126. Slomianka L, Edelfors S, Ravn-Jonsen A, Rungby J, Danscher G, West MJ. The effect of low-level toluene exposure on the developing hippocampal region of the rat: Histological evidence and volumetric findings. *Toxicology* 1990;62:189-202.
127. Slomianka L, Rungby J, Edelfors S, Ravn-Jonsen A. Late postnatal growth in the dentate area of the rat hippocampus compensates for volumetric changes caused by early postnatal toluene exposure. *Toxicology* 1992;94:203-208.
128. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 1969;30:470-476.
129. Snyder RD, Matheson DW. Nick translation – a new assay for monitoring DNA damage and repair in cultured human fibroblasts. *Env Mutagen* 1985;7:267-279.

130. Spanggord RJ, Mortelmans KE, Griffin AF, Simmon VF. Mutagenicity in Salmonella typhimurium and structure-activity relationships of wastewater components emanating from the manufacture of trinitrotoluene. *Environ Mutagen* 1982;4:163-179.
131. Stengel B, Cenee S, Limasset JC, Diebold F, Michard D, Druet P, Hemon D. Immunologic and renal markers among photogravure printers exposed to toluene. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:276-284.
132. Sugai S, Murata K, Kitagaki T, Tomita I. Studies on the eye irritation caused by chemicals in rabbits - 1. A quantitative structure-activity relationships approach to primary eye irritation of chemicals in rabbits. *J Toxicol Sci* 1990;15:245-262.
133. Sullivan MJ, Rarey KE, Conolly RB. Ototoxicity of toluene in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1989;10:525-530.
134. Svensson BG, Erfurth EM, Nise G, Nilsson A, Skerfving S. Hormone status in occupational toluene exposure. *Am J Ind Med* 1992;22:99-107.
135. Svensson BG, Nise G, Englander V, Attewell R, Skerfving S, Möller T. Deaths and tumours among rotogravure printers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 1990;47:372-379.
136. Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Olsson H. Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 1992;49:402-408.
137. Svenska Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. Underlag för hygieniska gränsvärden. Toluene. *Arbete och Hälsa* 1981;21:36-40. Arbetarskyddsverket, Solna.
138. Taskinen H, Kyyrönen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm M-L. Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med* 1994;36:311-319.
139. Thiel R, Chahoud I. Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure. *Arch Toxicol* 1997;71:258-265.
140. Tsuruta H. Percutaneous absorption of organic solvents. III. On the penetration rates of hydrophobic solvents through the excised rat skin. *Ind Health* 1982;20:335-345.
141. Tsuruta H. Skin absorption of solvent mixtures - effect of vehicles on skin absorption of toluene. *Ind Health* 1996;34:369-378.
142. Tähti H, Kärkkäinen S, Pyykkö K, Rintala E, Kataja M, Vapaatalo H. Chronic occupational exposure to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 1981;48:61-69.
143. U.S. Department of Health & Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological profile for toluene (Update)*. Draft for public comment. 1998.
144. Ungváry G, Tátrai E, Szeberényi S, Rodics K, Lörincz M, Barcza G. Effect of toluene exposure on the liver under different experimental conditions. *Exp Mol Pathol* 1982;36:347-360.
145. Ursin C, Hansen CM, van Dyk JW, Jensen PO, Christensen IJ, Ebbelhoej J. Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 1995;56:651-660.
146. Veulemans H, Masschelein R. Experimental human exposure to toluene. II. Toluene in venous blood during and after exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1978;42:105-117.
147. Vrca A, Bozicevic D, Bozиков V, Fuchs R, Malinar M. Brain stem evoked potentials and visual evoked potentials in relation to the length of occupational exposure to low levels of toluene. *Acta Med Croatica* 1997;51:215-219.
148. Vrca A, Bozicevic D, Karacic V, Fuchs R, Prpic-Majic D, Malinar M. Visual evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Arch Toxicol* 1995;69:337-340.
149. Vrca A, Karacic V, Bozicevic D, Fuchs R, Malinar M. Cognitive evoked potentials VEP P300 in persons occupationally exposed to low concentrations of toluene. *Arh hig rada toksikol* 1997;48:277-285.
150. Wahlberg JE. Edema-inducing effects of solvents following topical administration. *Dermatosen* 1984;32:91-94.

151. Wahlberg JE. Erythema-inducing effects of solvents following epicutaneous administration to man - Studied by laser Doppler flowmetry. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:159-162.
152. Wiebelt H, Becker N, Holzmeier S. *Kohortenstudie zur Mortalität in einer toluolexponierten Berufsgruppe (Tiefdrucker) und einer Vergleichsgruppe aus der papierverarbeitenden Industrie (Hygieneartikel)*. Abschlussbericht. Deutsches Krebsforschungszentrum, Abteilung Epidemiologie, Heidelberg, 1996.
153. Wigger-Alberti W, Krebs A, Elsner P. Experimental irritant contact dermatitis due to cumulative epicutaneous exposure to sodium lauryl sulphate and toluene: single and concurrent application. *Br J Dermatol* 2000;143:551-556.
154. Winneke G, Krämer U, Kastka J. Zur Beeinflussung psychomotorischer Leistungen durch Alkohol und durch verschiedene Lösungsmitteldämpfe. In: Horváth M, ed. *Adverse effects of environmental chemical and psychotropic drugs*. Vol. 2. Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Company, 1976.
155. Winston S, Matsuhita T. Permanent loss of chromosome initiation in toluene-treated *Bacillus subtilis* cells. *J Bacteriol* 1975;123:921-927.
156. Withey RJ, Hall JW. The joint toxic action of perchloroethylene with benzene or toluene in rats. *Toxicology* 1975;4:5-15.
157. Woiwode W, Drysch K. Experimental exposure to toluene: further consideration of cresol formation in man. *Br J Ind Med* 1981;38:194-197.
158. Woiwode W, Wodarz R, Drysch K, Weichardt H. Metabolism of toluene in man: Gas-chromatographic determination of o-, m- and p-cresol in urine. *Arch Toxicol* 1979;43:93-98.
159. 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.
160. Zarani F, Papazafiri P, Kappas A. Induction of micronuclei in human lymphocytes by organic solvents in vitro. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1999;18:21-28.
161. Ørbæk P, Nise G. Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. *Am J Ind Med* 1989;16:67-77.
162. Østergaard G. *Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits* 125. Toluene. *Arbete och Hälsa* 2000;19:1-45. Arbetslivsinstitutet, Solna.

## Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 23. Arbete och Hälsa 2002:18, s 1-63. 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 2001 – juni 2002.

Nyckelord: Hygieniskt gränsvärde, Isocyansyra (ICA), 4,4'-Metylendianilin (MDA), Metyloamylketon, Metylisocyanat (MIC), Riskvärdering, Toluén, Toxikologi, Vetenskapligt underlag.

## Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 23. Arbete och Hälsa 2002:18, p 1-63. 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, 2001 through June, 2002.

Key Words: Isocyanic Acid (ICA), 4,4'-Methylenedianiline (MDA), Methylisoamylketone, Methylisocyanate (MIC), Occupational exposure limit (OEL), Risk assessment, Scientific basis, Toluene, Toxicology.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXIII" is published in Arbete och Hälsa 2002:19.

## BILAGA

**Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer**

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH	(nr)
Acetaldehyd	1987-02-17	1987:38	(8)
Acetamid	1991-12-11	1992:46	(13)
Aceton	1987-10-20	1988:31	(9)
Acetonitril	1989-09-12	1991:7	(11)
Akrylamid	1991-04-17	1992:2	(12)
Akrylater	1984-09-12	1985:31	(6)
Akrylnitril	1987-04-28	1987:38	(8)
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983:35	(4)
Alifatiska monoketoner	1990-09-05	1992:2	(12)
Alkaner, C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub>	1983-06-01	1983:35	(4)
Allylalkohol	1986-09-09	1987:38	(8)
Allylamin	1983-08-25	1983:35	(4)
Allylklorid	1989-06-06	1989:31	(10)
Aluminium	1982-04-21	1982:23	(3)
reviderat	1994-09-14	1995:18	(16)
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19	(1)
Ammoniak	1987-04-28	1987:38	(8)
Amylacetat	1983-03-23	1983:35	(4)
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 <sub>5</sub> -C <sub>15</sub>	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)
Isocyansyra (ICA)	2001-12-05	2002:18	(23)
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)
reviderat	2001-10-03	2002:18	(23)
Metylenklorid	1980-02-29	1981:19	(1)

Metyletylketon	1985-02-13	1985:31	(6)
Metyletylketonperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Metylformiat	1989-12-12	1991:7	(11)
Metylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Metylisoamylketon	1990-09-05	1992:2	(12)
reviderat	2002-02-06	2002:18	(23)
Metylisocyanat (MIC)	2001-12-05	2002:18	(23)
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)
$\alpha$ -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)
reviderat	2002-02-06	2002:18	(23)
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 2002