

22. **Margareta Bystedt och Birgitta Kolmodin-Hedman:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 35. Syntetiska pyretoider. Penneldin.
23. Underlag för hygieniska gränsvärden. 3. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. III.
25. **Birgitta Anshelm Olsson:** Epidemiologisk undersökning av effekter på centrala nervsystemet hos arbetare i färgindustrin.
26. **Christer Edling och Peter Soderkvist:** Kriteriedokument för gränsvärden. Fluorosalboner.
27. **Birgitta Kolmodin-Hedman och Henrik Nordman:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 37. Formaldehyd.
28. **Stina Lundberg:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 38. Bimetalloröränd.
29. **Matti S. Huuskonen och Antti Tossavainen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 39. Asbest.
30. **Bengt Järholm:** Kriteriedokument för gränsvärden. Animer.
31. **Heikki Savolainen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 40. Fölydrogansulfid.
32. **Tom Bollander och Lars Haggmar:** Kriteriedokument för gränsvärden. Morfolin.
33. **Johan Högborg:** Kriteriedokument för gränsvärden. Vissasglykolerar.
34. **Bo Holmberg, Anders Englund, Karl Gustafsson, Lars Höglund, Lars Köstrup, Rein Määsing och Peter Westerholm:** Retrospektiv kohortstudie över två svenska gruvindustrier.
35. **Matti Tomes, Göran Hagg, Lars Finn och Asa Kilbom:** Dynamisk och statisk muskelstyrka hos brandmän.
3. **Lars Olander:** Luftsmittning. En jämförelse mellan olika instrument och gaser.
4. **Göran Blomquist, Ake Boxvallus, Bengt Buch, Britta Håggström, Ake E. Möller:** Provtagning av mikroorganism i luft.
5. **Sven Aulin och Per Höglund:** Bestämning av ojejdnavskiljares avskilningsformåga — III. Mått för industri.
6. **Lars Carlsson, Bengt Knave, Gunnar Lennérstrand och Roger Wilborn:** Blandning vid utombuss högräsnarbetsning.
7. **Effekter på svanskärpa och kontrastkänslighet i jämförande studier över olika strålkästersystem.**
7. **Provtagning och analys av motorsägsbager.**
I. Avgasemissioner under kontrollerade betingelser i laboratoriemiljö.
Roger Lindahl, Carl-Axel Nilsson och Ake Norström:
II. Exponeringsstudier under skogsarbete.
Mats Haggberg, Birgitta Kolmodin-Hedman, Roger Lindahl, Carl Axel Nilsson och Ake Norström:
III. Lungfunktion, koloxidhemoglobin och upplavda besvär hos skogsarbetare efter exponering för motorsägsbager.
Ann-Soke Ljungberg, Göran Hagg och Asa Kilbom:
IV. Färdighet och fysisk belastning hos varulagerexpediorer.
Anders Kjellberg, Bengt Olov Wikström och Ulf Dimberg:
Exponeringstidens betydelse för de akuta effekterna av helkroppsvibrationer.
I. En forskningsöversikt.
II. En empirisk provning med avseende på subjektiva besvär.
Ulf Landström, Ronnie Lundström och Marianne Bystrom:
Perception och sänkt vakenhet under exponering för infallsljud.
Ulf Ulvarson:
Användbarheten av lufförningsdata från arbetsplatser för bedömning av exponering i samband med yrkeshygieniska och epidemiologiska studier.
Mats Haggberg, Bengt Jonsson, Lars Brunell, Bengt Eric Ericson och Anders Örtelius:
Besvär från rörelseorganen bland styckare. En epidemiologisk, ergonomisk och akustionomyografisk studie.

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktion: Irma Åstrand
 Redaktionskommitté: Francesco Gamborini, Bengt Jonsson,
 Gösta Lindstedt, Ulf Ulvarsson och Johan E. Westberg

Arbetskyddsstyrelsen, 171 94 Solna

UNDERLAG
 FÖR
 HYGIENISKA GRÄNSVÄRDEN 4

Arbetskyddsstyrelsen
 Forskningsavdelningen
 Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden
 Solna

ISBN - 91-7464-199-1
 ISSN 0346-7821

FÖRORD

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden vid Arbetskyddsstyrelsens forskningsavdelning har till uppgift att ta fram och värdera tillgängligt vetenskapligt underlag för Arbetskyddsstyrelsens förslag om hygieniska gränsvärden. Kriteriegruppen skall inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden utan avge ett yttrande om det vetenskapliga underlaget till den vid Arbetskyddsstyrelsens tillsynsavdelning befintliga förskriftsgruppen.

Litteratursökning och insamling av arbetsmaterial utförs dels av kriteriegruppens medlemmar dels av externa experter-specialister inom olika områden, vilka på kriteriegruppens uppdrag skriver sammanställningar - kriteriedokument. Dessa publiceras separat i Arbete och Hälsa, och används som underlag för kriteriegruppens yttranden. I fråga om många ämnen kan kriteriegruppen som huvudsakligt underlag för sitt yttrande utnyttja de utvärderingar från den nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation som ävenledes publiceras i Arbete och Hälsa.

Såväl kriteriedokument som yttranden diskuteras inom kriteriegruppen innan de godkänns.

Detto är den fjärde omgången yttranden som publiceras och de har godkänts i kriteriegruppen under perioden juli 1982 till juni 1983. Tidigare omgångar yttranden finns publicerade i Arbete och Hälsa 1981:19, 1982:8 och 1982:23.

Bo Holmberg
Ordförande
Kriteriegruppen

Per Lundberg
Sekreterare
Kriteriegruppen

Kratergruppen har följande sammansättning (september 1983):

Olov Axelsson	observatör	Yrkessmedicinska Kliniken, Linköping
Ricardo Edström	observatör	Tillsynsavdelningen, ASS, Enheten för medicinska och sociala frågor
Harald Frostling	suppl.	Svenska Arbetstgivarföreningen
Francoesco Garberale		Forskningsavdelningen, ASS, Arbetstpsykologiska enheten
Gideon Gerthardsson		Svenska Arbetstgivarföreningen
Christer Hogstedt		Forskningsavdelningen, ASS, Medicinska enheten
Lennart Holm	observatör	Tillsynsavdelningen, ASS, Kemibrän
Bo Holmberg	ordförande	Forskningsavdelningen, ASS, Yrkestoxikologiska enheten
Sitig Holmquist		SACO/SR
Johan Högberg		Forskningsavdelningen, ASS, Yrkestoxikologiska enheten
Bengt Knöve		Forskningsavdelningen, ASS, Medicinska enheten
Gösta Lindstedt		Forskningsavdelningen, ASS, Kemiska enheten
Per Lundberg	sekr.	Forskningsavdelningen, ASS.
Egon Magnusson	suppl.	L O
Staffan Skerfving		Yrkessmedicinska Kliniken, Lund
Ulf Ulvfarsson	v. ordf.	Forskningsavdelningen, ASS, Tekniska enheten
Jon Wohlberg		Forskningsavdelningen, ASS, Medicinska enheten
Ullrik Wallström		Svenska Målareförbundet
Arne Wenberg		Forskningsavdelningen, ASS, Medicinska enheten
Olof Vesterberg		Forskningsavdelningen, ASS, Kemiska enheten
Peter Westerholm		L O
Sven Yllner		Svenska Arbetstgivarföreningen
Rolf Ahlberg		Sv. Metallindustriarbetareförbundet
Olov Östberg		T C O

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Underlag för föreskrift om gränsvärden:

	Sid
Formaldehyd	6
Några alifatiska amliner	16
Dioxin	29
Borsyra, Borax	37
Några glykoletrar	44
Kobolt	49
Molybden	57
Plataler	62
Morfolin, Nitrosomorfolin	76
Kejgon	86
Veradin	96
Amyloacetat	104
Dimetylformamid	109
Mesityloxid	115
Propylenglykoldinitrot	119
Svavelväte	125
Alifatiska kolväten, Alkaner, C ₁₀ - C ₁₅	132

Sammantfattning

Summary

138
138

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDE: FORMALDEHYD
(1982-08-25)

CAS nr 50-00-0

Formel: HCHO

Kokpunkt: -19°C

1 ppm = $1,23 \text{ mg/m}^3$; $1 \text{ mg/m}^3 = 0,81 \text{ ppm}$ (20°C ; $101,3 \text{ kPa}$)

Formalin: vattenlösning av formaldehyd, ibland stabiliserad med 3-10% melanol.

Kriteriegruppen har tidigare avgivit ett yttrande över formaldehyd (1979-11-20) (30), vilket baserades på ett kriteriedokument från den nordiska expertgruppen (22). Föreliggande yttrande behandlar främst studier som publicerats under de senaste fem åren.

Fysikaliska och kemiska egenskaper. Förekomst

Formaldehyd är vid rumstemperatur en färglös gas med stickande lukt. Den är löslig i vatten och de flesta organiska lösningsmedel. Formaldehyd är reaktiv och kan bilda kondensationsderivat med flera ämnen. Formaldehyd kan under speciella betingelser reagera med vteklorid och bilda bisformyleter, vilken är carcinogen för människor (11). Formaldehyd kan polymeriseras till t ex en lögmolekylär homopolymär, paraformaldehyd. (Melanol-tillsats till formalin används för att förhindra polymerisering).

Formaldehyd används inom en lång rad verksamhetsområden som t ex plastindustrin, byggnadsindustrin (bl a spånplattor) och kemisk industri. Inka yrkesområden exponering kan förekomma för formaldehyd som härtor från elgorettrik, bilavgaser, fotokemisk smyg och från vissa byggnads- eller isoleringsmaterial i hus.

Lippten, biotransformation, utsöndring

Formaldehyd i luft upptas genom andningsvägarnas slemhinor. Vid hudkontakt med formalin kan formaldehyd också tas upp genom huden. Vid försök (14) där radioaktivt märkt formaldehyd applicerats på hud av råttor, marsvin och apor, visades att den största delen av dosen avdunstar, en mindre del reagerar kemiskt med strukturer i hud och päls och endast en liten del tränger igenom huden.

Formaldehyd kan bildas endogent (i kroppen) och är en viktig intermediär i

normala celler vid biosyntes av bl a puriner. Formaldehyd bildas också som nedbrytningsprodukt vid oxidativ demetylering av N-, O- och S-metyl-föreningar.

Den huvudsakliga biotransformationen av formaldehyd innebär oxidation via myrsyra till koldioxid och vatten. Oxidationen katalyseras av formaldehyddehydrogenas och substrat vid reaktionen är en konjugeringsprodukt av glutatthion och formaldehyd. I denna form föreligger troligen mer än 50 % av formaldehydhalten i vävnaderna (9).

Vid in vitro studier med humana lungceller har visats att formaldehyd binds lättare till RNA än till DNA (24). Vid försök där råttor inhålrat ^{14}C -märkt formaldehyd (10 ppm, 6 h) återfanns ca 40 % av radioaktiviteten i vandringsluften, 17 % i urin, 5 % i avföring och 30 % i kroppsvävnader (10). De högsta värdehalterna uppmättes i nässlemhinnorna (3000 mmol formaldehyd ekvivalenter /g vävnad, dvs om all ^{14}C var formaldehyd) och luftstrupe (500 mmol). I lungor och blod återfanns knappast någon ^{14}C -aktivitet. Emellertid ökade inte koncentrationen omätbariserad formaldehyd i nässlemhinnan vid 6 ppm eller 15 ppm (9). Baserat bl a på dessa resultat anses författaren att det troligen innebär en mindre risk med en lång tids exponering för en låg formaldehydkoncentration än en kort tids för en hög koncentration, även om det är samma exponeringsdos.

Toxiska effekter

Effekter i ögon, näsa och luftstrupe

På grund av sin vattenlöslighet påverkar formaldehyd framför allt slemhinorna i de övre luftvägarna samt ögats bindhinnor (22, 30). Den högsta koncentration vid vilken irriterande effekter uppstår har visats variera individuellt. En beräkning av hur stor del av en population som vid olika koncentrationer känner irritation visas i Tabell 1 (21).

Vid försök med studenter (2), vilka exponerats i 5 timmar för 0 (kontroll), 0,3, 0,5, 1,0 resp $2,0 \text{ mg/m}^3$, erhöles en koncentrationsberoende ökning av irriteringsbesvär under första timmerna, varefter en platå erhöles (tillvärdning). Den mucociliära flödeshastigheten (slemtransport) i näshålan sjunk vid ökad exponeringsdos.

Tabell 1. Andel av en population som känner irritation vid olika luftkoncentrationer (från ref 21).

ppm	% som "reagerar"	grad av irritation *
1,5 - 3,0	20	7 - 10
	30	5 - 7
0,5 - 1,5	10 - 20	5 - 7
	30	3 - 5
0,25 - 0,5	20	3 - 5
0,25	20	1 - 3

- * 10 = stark irritation i ögon, näsa, hals
 7 = måttlig irritation i ögon, näsa, hals
 5 = mild irritation i ögon, näsa, hals
 3 = lätt irritation i ögon, näsa, hals
 1 = minimal irritation i ögon, näsa, hals
- Luktgränsen ligger vid 0,05 - 1 ppm

Genotoxiska effekter

Formaldehyd är alkylator (18, 34) och mutagen för *Drosophila*, *Pseudomonas* och *Aspergillus* (3), möjligen via en peroxidering eller radikalbildning. Formaldehyd skadar också DNA hos flera bakterietyper (5) och musleukoceller in vitro (26) samt medverkar som initiator i malign transformation av musceller in vitro (25). Inducerar "nonscheduled DNA-synthesis" hos HeLa-celler (20) och synerkromotidubryten hos hamstarymfocyter (23). Den somronlogda infertiliteten indikerar att formaldehyd kan tjänsigtra som tumörinitiator.

En ökning av tidig fosterdödlighet och spontaneaborter har visats hos en musstam, där hamorra erhållit injektioner i bukholan (5 mg formaldehyd/kg kroppsvikt). Inga kromosomala aberrationer noterades i de behandlade djurens spermeceller (6).

Carcinogena effekter

Djurstudier

I en inhalationsstudie exponerades 240 rötter (120 av vardera kön) för resp 0 (kontroll) 2, 6 eller 15 ppm formaldehyd 6 h/dag, 5 dag/vecka i 24 månader (4, 16, 29). Efter 18 månader noterades en hög frekvens (28 av 44 djur) av nösconcer (carcinom) hos högexponerade (15 ppm) rötter. Efter 24 månader noterades nösconcer även hos två rötter som exponerats för 6 ppm. En signifikant förhöjning av nösconcerfall noterades enbart i den dosgrupp (båda könen) som exponerats för 15 ppm formaldehyd.

Av de undersökta rötterna hade nästan samtliga djur reversibla förändringar i slemhinnan (dysplasi och metaplasi) i näshålan efter 24 månaders exponering. Resultatet är dosberoende så tillvida att högre exponering ger effekter på större ytor i näshålan. Även vid 2 ppm noterades signifikant förhöjd grad av slemhinneförändringar.

I en annan inhalationsstudie (1, 28) exponerades grupper på 100 rötter (en annan råtstam än i ovan nämnda studie) för formaldehyd (14 ppm) och/eller väteklorid (10 ppm). En överfrekvens av nösconcer (carcinom) visades hos rötter som exponerats för enbart formaldehyd, och hos ett lika stort antal som exponerats för både formaldehyd och väteklorid. Hos rötter som exponerats för enbart väteklorid (liksom i kontrollgruppen) påträffades ingen nösconcer. Det bedömdes som osannolikt att tumörerna orsakats av bisklorometyleter, bildad av formaldehyd och väteklorid (13).

I den först nämnda (ovan) inhalationsstudien exponerades även möss (4, 16, 29) Efter 24 månaders exponering noterades nösconcer i två av de högexponerade (15 ppm) mössen. Alla underrätiska högexponerade möss uppvisade reversibla förändringar i slemhinnan (dysplasi och metaplasi) i näshålan efter såväl 18 som 24 månaders exponering. Förekomsten av sådana förändringar sänk markant efter 27 månader, dvs 3 månader efter exponeringens upphörande.

I ytterligare en annan inhalationsstudie (27) exponerades apor, rötter och hanstrar för 0, 0,2, 1,0 resp 3,0 ppm formaldehyd 22 h/dag, 7 dag/vecka i 26 veckor. Hos samtliga apor och flertalet rötter i den högsta dosgruppen (3,0 ppm) förekom en förhöjd frekvens av metaplasi i näshålan. Hos hanstrar förekom inte några signifikanta förändringar.

Den samlade informationen från djurexperimenten visar att formaldehyd är cancerogen på två rättstammar, möjligen på två djurarter. Slemhinneförändringar som kan tolkas som förstodier till tumörer har iakttagits hos tre djurarter.

Epidemiologiska studier

En mortalitetsanalys av drygt 1000 ovlidna balsamerare i staten New York visade inte någon signifikant förhöjd dödlighet i respiratorisk cancer, inklusive näscancer (33). Enligt amerikanska Lager skall formaldehyd användas vid "konerssell balsamering". Exponeringsgraden är beroende på den enskilda balsamerarens teknik. I genomsnitt behandlar en balsamerare 75 kroppar per år varav 15 är obducerade. För behandling under normalt arbete uppnås lufthalten (tidsvägt medelvärde) till 0,25 ppm, och vid arbete med en obducerad kropp till 0,9 ppm (17). Vid New York-studien (33) framkom en överfrekvens dödsfall i hudcancer (proportional mortality ratio, PMR = 253) baserat på 8 dödsfall (varav 4 melanom). Om endast balsamerare verksamma mer än 35 år rök-nodes erhöles PMR-värdet 354.

Vid en studie (19) av en kohort på drygt 2000 personer omställda minst 1 år vid en kemisk industri som både producerar och använder formaldehyd, noterades ingen signifikant förhöjd dödlighet i cancer. De i studien ingående personerna hade exponerats även för andra ämnen och rökvaror var inte dokumenterade. I en annan formaldehydproducerande industri undersöktes ca 150 dödsfall och ingen överdödlighet i cancer kunde noteras (35). Exponeringsnivåer framgår inte, men de undersökta fallen hade förutom för formaldehyd även exponerats för andra kolväten, bensen, asbest och olika pigment.

Data från det danska cancerregistret (1943-1976) redovisar tre fall av cancer i noshölan hos läkare. Ingen av dem arbetade inom patologiska eller onkologiska avdelningar (15).

Vid en mortalitetsstudie (8) i England av drygt 2700 patologer noterades en statistiskt signifikant förhöjning av antalet tumörer i lymf- och blodbildande vävnad (8 observerade fall mot 3,3 förväntade). Hos laboratorieteassistenter noterades inte någon sådan förhöjning.

Slutsatser

Den nya vetenskapliga informationen ändrar inte tidigare (30) ställningstag-

ande beträffande kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för formaldehyd. Till grund för ett yrkeshygieniskt gränsvärde bör ligga formaldehyds irriterande effekter på andningsorgan och ögon. En sammanfattning av formaldehyds irriterande effekter vid kortvarig exponering visas i Tabell 2.

Kontrollergri för formalin är väl dokumenterad (31, 32). Misskanke om luftvägsallergi har framförts, men denna är svår att verifiera p.g.a formaldehydens irriterande egenskaper på slemhinnor.

Formaldehyd har visats ha carcinogena effekter i djurstudier. Epidemiologiska studier har givit oklara resultat och kan inte läggas till grund för någon definitiv bedömning av eventuella cancereffekter på människa (12).

Tabell 2. Förhållande mellan formaldehydexponering och irriterande effekter (från ref 7).

Koncentration (ppm)	Effekt, symptom
1,7	Ökad frekvens blinkningar. Förhöjd lukttröskel.
0,25	Förångsormad slemtranspirt.
0,2	Ökad sekretion i näsan. Torrhet i halsen
0,05 - 2,1	Irritation i luftstrupen.
0,05 - 1,2	Irritation i ögon och näsa.
0,05	Lukttröskel. Törghet.
0,03 - 1,1	Känsla av obehag

Ann. Tabellen baseras på en sammanställning av studier på människor

Referenser

- ALBERT, R.E., SELLAJUMAR, A.R., LASKIN, S., KUSCINER, M., NELSON, N. and SNYDER, C.A.: Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat. *J. Natl. Cancer Inst.* 68 (1982) 597-603.
- ANDERSEN, I. and MØLLHAVE, L.: Controlled human studies with formaldehyde. In: GIBSON, J.E. (Ed.) *Formaldehyde Toxicity*. Hemisphere Publ. Co., New York 1983, pp 154-165.
- AUERBACH, C., IKUTSCHEN-DAWEN, M. and IKUTSCHEN, J.: Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutat. Res.* 39 (1977) 317-362.

4. CIIT: Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to formaldehyde. Chemical Industry Institute of Toxicology, 1982.
5. COOPER, P.: Genetic effects of formaldehyde. *Food Cosmet. Toxicol.* 17 (1979) 300-307.
6. FONTIGNE-HOURECHTS, K.: Genetic effects of formaldehyde in the mouse. *Mutat. Res.* 88 (1981) 109-114.
7. GAUBLE, J.: Effects of formaldehyde on the respiratory system. In: GIBSON, J.E. (Ed.) *Formaldehyde Toxicity*. Hemisphere Publ. Co., New York 1983, pp 175-197.
8. HARRINGTON, J.M. and SHANNON, M.S.: Mortality study of pathologists and medical laboratory technicians. *Br. J. Med.* 11 (1975) 329-332.
9. HECK, H.: Biochemical toxicology of inhaled formaldehyde. *CIIT Activities* 2 (1982) 3-7.
10. HECK, H., CHIN, T.Y. and SCHWITZ, W.C.: Distribution of [14 C] formaldehyde in rats after inhalation exposure. In: GIBSON, J.E. (Ed.) *Formaldehyde Toxicity*. Hemisphere Publ. Co., New York 1983, pp 26-37.
11. IARC: Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Suppl. 1 IARC, Lyon 1979, p 12.
12. IARC: Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 29 Some Industrial Chemicals and Dyes/stuffs. IARC, Lyon 1982, pp 345-389.
13. INFANTE, P., ULSAER, A.G., GROTH, D., CHU, K.C. and WARD, J.: Health hazards of formaldehyde. *Lancet* 2 (1981) 980-981.
14. JEFFCOAT, A.R., QASALOW, F., FELDMAN, D.B. and MARR, H.: Disposition of [14 C] formaldehyde after topical exposures to rats, guinea pigs and monkeys. In: GIBSON, J.E. (Ed.) *Formaldehyde Toxicity*. Hemisphere Publ. Co., New York 1983 pp 38-50.
15. JENSEN, O.M.: Cancer risk from formaldehyde. *Lancet* 2 (1980) 480-481.
16. KERNS, W.D., DONOFRIO, D.J. and PANKOV, K.L.: The chronic effects of formaldehyde inhalation in rats and mice: A preliminary report. In: GIBSON, J.E. (Ed.) *Formaldehyde Toxicity*. Hemisphere Publ. Co., New York 1983, pp 111-131.
17. LEVINE, R.J., DAN CORSEO, R.D., BLUNDEN, P.B. and BATTIGELLI, M.C.: The effects of occupational exposure on the respiratory health of West Virginia morticians. In: GIBSON, J.E. (Ed.) *Formaldehyde Toxicity*. Hemisphere Publ. Co., New York 1983, pp 212-226.
18. MCGAWA-SCHENKE, N. and EKERT, B.: Biochemical analysis of damage induced in yeast by formaldehyde. II. Induction of cross-links between DNA and protein. *Mutat. Res.* 51 (1978) 11-19.
19. MARCH, G.M.: Proportional mortality among chemical workers exposed to formaldehyde. In: GIBSON, J.E. (Ed.) *Formaldehyde Toxicity*. Hemisphere Publ. Co., New York 1983, pp 237-255.
20. MARTIN, C.N., McDERMID, A.C. and GARNER, R.C.: Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. *Cancer Res.* 38 (1978) 2621-2627.
21. NEWELL, G.W.: Overview of formaldehyde. In: GIBSON, J.E. (Ed.) *Formaldehyde Toxicity*. Hemisphere Publ. Co., New York 1983, pp 3-12.

22. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 1. Formaldehyd. *Arbete och Hälso* 1978:21.
23. OBE, G. and BECK, B.: Mutagenic activity of aldehydes. *Drug Alc. Depend.* 4 (1979) 91-93.
24. PRIETT, J.J., SCHEVENSTUHL, H. and MICHAEL, D.: The incorporation and localization of aldehydes (highly reactive cigarette smoke components) into cellular fractions of cultured human lung cells. *Arch Environ Health* 35 (1980) 15-20.
25. RAGAN, D.L. and BOREIKO, C.J.: Initiation of C3H/10T1/2 cell transformation by formaldehyde. *Cancer Lett.* 13 (1981) 325-331.
26. ROSS, W.E. and SHIPLEY, N.: Relationship between DNA damage and survival in formaldehyde-treated mouse cells. *Mutat. Res.* 79 (1980) 277-283.
27. RUSH, G.M., BOLTE, H.F. and RINEHART, W.E.: A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat and hamster. In: GIBSON, J.E. (Ed.) *Formaldehyde Toxicity*. Hemisphere Publ. Co., New York 1983, pp 99-110.
28. SELLAKUWAR, A.R. and ALBERT, R.E.: Inhalation carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 21 (1980) 106.
29. SWENBERG, J.A., KERNS, W.D., MITCHELL, R.J., GALLA, E.J. and PANKOV, K.L.: Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res.* 40 (1980) 3398-3402.
30. Underlag för hygieniska gränsvärden. *Arbete och Hälso* 1981:19, pp 8-9.
31. WAHLBERG, J.E.: Formalin. *Yrkeshygieniska symposiumer*. Arbetsstyrelsen-styrelsen, PM, april 1978.
32. WALLIN, L.: Formaldehyd. *Toxikologiska Inst.* Uppsala Universitet. Uppsala 1979.
33. WELBATH, J. and FRAUBENI, J.F.: Proportional mortality among New York embalmers. In: GIBSON, J.E. (Ed.) *Formaldehyde Toxicity*. Hemisphere Publ. Co., New York 1983, pp 227-236.
34. WILKINS, R.J. and WACLEDO, H.D.: Formaldehyde induced DNA-protein cross-links in *Escherichia coli*. *Mutat. Res.* 36 (1976) 11-16.
35. WONG, O.: An epidemiologic mortality study of a cohort of chemical workers potentially exposed to formaldehyde, with a discussion on SAR and PAR. In: GIBSON, J.E. (Ed.) *Formaldehyde Toxicity*. Hemisphere Publ. Co., New York 1983, pp 256-272.

BILAGA

Analysmetoder för formaldehyd

För direktbestämning av formaldehyd i luft finns ampuller, vars detekterbarhetsgräns uppges till ca 0,5 ppm. Vid testning vid arbetarskyddsstyrelsens gav dock ingen av marknadens ampuller helt tillfredsställande resultat (6).

Formaldehyd kan också bestämmas med direktvisande instrument, baserade på IR-absorption. Med 20 m kuvett anges detekterbarhetsgränsen till 0,2 ppm vid 3,58 μm (MIRAN). Bestämningen störs bl a av andra aldehyder och ketoner.

Vadligen används viktmetiska metoder, framför allt baserade på reagenset kromotropsyra, som ger en specifik violett färg med formaldehyd. Andra aldehyder står obetydligt. Enligt en standardmetod utgiven av arbetarskyddsstyrelsen (3) sker provtagningen genom absorption i natriumsulfatfyllning i en gasvövt-flaska. Lösningen, som är stabil minst en månad, skickas till laboratoriet, där slutbestämningen görs med kromotropsyra. I ett luftprov på 15 l kan 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bestämmas.

De nyaste metoderna använder kemisorption för provtagningen, d v s formaldehyden tas upp på en fast adsorbent impregnerad med ett reagens som binder den kemiskt. Vid arbetarskyddsstyrelsens i Umeå har utarbetats en metod med 2,4-dinitrofenylhydrazin som reagens (1, 2). Analysen görs med högttrycksvätskekromatografi. Med ett 3 l luftprov är detektionsgränsen 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Andra aldehyder eller fenol står inte.

En annan kemisorptionsmetod har angivits av NIOSH (3). Reagenset är N-benzyl- α -nololamin, och analysen sker med kapillärpaskromatografi. I ett 12 l luftprov är detektionsgränsen ca 0,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Adsorption på koltör, eluering med vätperoxid och analys av den bildade nyr-syran med jonkromatografi rekommenderas i en annan NIOSH-metod (4). Detekteringsgränsen är ungefär som i föregående metod.

Referenser

1. ANDERSSON, G., ANDERSSON, K., NILSSON, C.-A. and LEVIN, J.-O.: Chemisorption of formaldehyde on Amberlite XAD-2 coated with 2,4-dinitrophenylhydrazine. *Chemosphere* 8 (1979) 823-827.

2. ANDERSSON, K., HALLGREN, C., LEVIN, J.-O. and NILSSON, C.-A.: Chemisorption sampling and analysis of formaldehyde in air. *Scand. J. Work Environ. Health* 7 (1981) 282-289.
3. Arbetarskyddsstyrelsen: Bestämning av formaldehyd i luft. Metodserien nr 1003, 1977.
4. NIOSH: Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 6. Method 318. Formaldehyde. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 1980.
5. NIOSH: Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 7. Method 354. Formaldehyde. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 1981.
6. SKARE, I. och DAHLNER, B.: Formaldehyd. Underavkningsrapport AMTG 104/76. Arbetarskyddsstyrelsen 1976.

UNDERLAG FÖR FORESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: NÅGRA ALIFATISKA AMINER
1981-08-25

Detta underlag baserar sig på ett för kriteriegruppen framtaget dokument (1) och behandlar följande aminer: allylamin, butylamin, dietylamin, dietylentriamin, etylamin, hexametylentetramin, metylamin och trietanolamin.

Kemiska-fysikaliska egenskaper

ALLYLAMIN

CAS nr: 107-11-09

Synonymer: monoallylamin, 3-aminopropen, 3-aminpropylen, 2-propenamín.

Formel: $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ($\text{C}_3\text{H}_7\text{N}$)

Molekylvikt: 57, 09

Kokpunkt: 55, 20° C

Omräkningsfaktorer: 1 ppm=2,33 mg/m³; 1 mg/m³=0,428 ppm (25°C, 101,3 kPa)

BUTYLAMIN

CAS nr: 109-73-9

Synonymer: 1-aminobutan, 1-butanolin

Formel: $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$)

Molekylvikt: 73, 14

Kokpunkt: 77°C

Angtryck: 9,6 kPa (20°C)

Omräkningsfaktorer: 1 ppm=2,99 mg/m³; 1 mg/m³=0,334 ppm (25°C, 101,3 kPa)

DIETYLAMIN

CAS nr: 109-89-7

Synonymer: etanolin, dietanolin

Formel: $\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$)

H

Molekylvikt: 73, 14

Kokpunkt: 55,5°C

Angtryck 25,9 kPa

Omräkningsfaktorer: 1 ppm=2,99 mg/m³; 1 mg/m³=0,334 ppm (25°C, 101,3 kPa)

DIETYLENTRIAMIN

CAS nr: 111-40-0

Synonymer: amnioetylendiamin, 3-azapentan-1,5-diamin, 2,2-diaminodietylamin, 2,2-bisnitrosietylamin

Formel $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2)_2$ ($\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_5$)

Molekylvikt: 103,20

Kokpunkt: 207,1°C

Angtryck: 0,03 kPa

Omräkningsfaktorer: 1 ppm = 4,22 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,237 ppm (25°C, 101,3 kPa)

ETYLAMIN

CAS nr 75-04-7

Synonymer: etanolin, amnioeten, monoetylamin

Formel: $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ($\text{C}_2\text{H}_7\text{N}$)

Molekylvikt: 45,8

Kokpunkt: 16,6°C

Angtryck: 116 kPa (20°C)

Omräkningsfaktorer: 1 ppm=1,84 mg/m³; 1 mg/m³=0,543 ppm (25°C, 101,3 kPa)

ETYLENTRIAMIN

CAS nr: 107-15-3

Synonymer: 1,2-etidiamin, 1,2-diaminoeten, dimetylendiamin

Formel: $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ($\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2$)

Molekylvikt: 60,10

Kokpunkt: 117°C

Angtryck: 1,4 kPa (20°C)

Omräkningsfaktorer: 1 ppm = 2,46 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,407 ppm (25°C, 101,3 kPa)

HEXAMETYLENTRIAMIN

CAS nr: 100-97-0

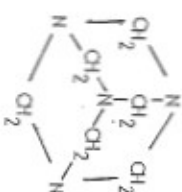
Synonymer: aminoform, formamin, hexoform, hexamin, metamin, reosotropin, ureotropin

Formel: ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4$)

Molekylvikt: 140,19

Smältpunkt: 280°C

Angtryck: <0,001 kPa (20°C)



METYLAMIN

CAS nr: 74-89-5

Synonymer: aminocetan, carbaminin, monometylamnin

Formel: $\text{CH}_3\text{-NH}_2$ (CH_5N)

Molekylvikt: 31,06

Kokpunkt: $-6,3^\circ\text{C}$

Omräkningsfaktorer: $1 \text{ ppm} = 1,27 \text{ mg/m}^3$; $1 \text{ mg/m}^3 = 0,787 \text{ ppm}$ (25°C ; 101,3 kPa)

TRIEtanOLAMIN

CAS nr: 102-71-6

Synonymer: trietylamnin, tris (2-hydroxyetyl) amin,

Formel: $\text{OH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH)}$ ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_3$)

$\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{OH}$

Molekylvikt: 149,19

Smältpunkt: 21°C

Kokpunkt: 360°C

Ångtryck: $< 0,001 \text{ kPa}$ (20°C)

Omräkningsfaktorer: $1 \text{ ppm} = 6,10 \text{ mg/m}^3$; $1 \text{ mg/m}^3 = 0,164 \text{ ppm}$ (25°C ; 101,3 kPa)

Vid rumtemperatur är allylamnin en färglös vätska med stark lukt av ammoniak, butylamin en vätska med lukt av ammoniak, dietylamnin en starkt basisk, lättentändlig vätska, dietylentrinamin en gul, trögflytande vätska med lukt av ammoniak, etylamin en gas med lukt av ammoniak, etylendiamin en färglös, tjockflytande starkt basisk vätska med lukt av ammoniak, hexametylentetramin ett luktlöst pulver, metylamin en lättentändlig färglös gas med en fiskliknande lukt och trietanolamin en mycket trögflytande svagt gul vätska med svagt lukt av ammoniak.

Upptag, biotransformation, utsöndring

Samtliga har upptagna aminer, utom trietanolamin och hexametylentetramin, kan inandras i gasfas vid rumtemperatur. Inandning av trietanolamin och hexametylentetramin kunde endast ske som aerosol eller i partikelform. Några studier av upptaget av inandad mängd av aminer har inte återfunnits (1).

Hexametylentetramin resorberas till 70-90 % i mag-tarmkanalen (2). För övriga aminer har inga resorptionsdata återfunnits.

Vid symnerligen kraftig exponering kan hudupptag av aminer ske, men några data över hudupptag via intakt hud har inte kunnat återfinnas.

Aminooxidaser finns bl a i lever, njure och tarm hos däggdjur (3). Sekundära aminer nedbryts något långsammare än primära aminer och biotransformationsprodukter är huvudsakligen olika karboxylsyror och urinämne. Etylendiamin kan ge ammoniak och en aldehyd (3). Hexametylentetramin kan i sur urin sönderfalla till formaldehyd och ammoniak (2), medan metylamin till stor del utsöndras som myrsyra och urindämne (3). Av de aminer som testats utsöndras mellan 2 och 8% oförändrade i urin hos försökspersoner (1,4).

Toxiska effekter

Hud och slemhinnor.

Försökspersoner som exponerats för 2,5 resp 5 ppm allylamnin, angav lätt till måttlig irritation i ögon och näsa (3).

En fallrapport anger att exponering för "några få ppm" butylamin ger rodnad (erytem) i ömsikiel (4). Det råder motstridiga uppfattningar om hurvida butylamin är hudirriterande eller ej (1).

Dietylentrinamin är en välkänd orsak till allergiskt kontaktestem (7,8,9).

Etylendiamin kan förorsaka allergiskt kontaktestem (7,8,9). Hos försökspersoner orsakade 200 ppm (5-10 sek) lätt irritation i nässlemhinnan medan 400 ppm orsakade kraftig irritation (11).

Hexametylentetramin kan förorsaka allergiskt kontaktestem (8). Vid användning av lacker och vid plasttillverkning har hexametylentetramin givitt upphov till allergisk snuva hos atopiker (11). Det bör påpekas att hexametylentetramin i svagt sur miljö sönderdelas till bl a formaldehyd som är en välkänd irriterande och sensibiliserande substans.

Trietanolamin var ett grov-I-allergen i marsvinstest enligt Magnusson och Klignon (12).

Den irriterande effekten av aminer lorde åtminstone delvis bero på substansernas alkalitet.

Andningsorgan

Försökspersoner som exponerades för 2,5, 5 resp 10 ppm allylamin angav icke-måttliga luftvägsbesvär (5). Hos råttor som exponerats för 5, 10, 20 resp 40 ppm allylamin 7 h/dag under 50 dagar noterades inte några lungförändringar i de tre lägsta dosgrupperna (5). I den högsta dosgruppen dog 5 av 15 djur och samtliga djur hade lungödem.

Personer som dagligen exponerats för 5-10 ppm butylamin klagade över irritation i andningsvägarna men närmare data om undersökningen saknas (1).

Kaniner som exponerades för 50 och 100 ppm dietylamin eller etylamin 7 h/dag, 5 dagar/vecka i 6 veckor uppvisade inflammatoriska förändringar i luftvägarna med blötningar och karlväggförtjockning (13).

Inhalation av etylendiamin kan orsaka astma. Det finns fall av både s k sen typ (14, 15) som s k tidig typ (11, 15). Verkningsmekanismen är oklar. Råttor som exponerats för upp till 132 ppm etylendiamin under 30 dagar uppvisade inte några påtagliga lungförändringar medan råttor som exponerats för 225 ppm resp 448 ppm uppvisade lungskador i form av ödem (10).

Atopiker (personer med ärftlig tendens att utveckla allergisk astma och snuva samt bryvecksaksem) som kommit i kontakt med hexametylentetramin har utvecklat astma (11).

Övriga toxiska effekter

Allylamin orsakar hos råttor degenerativa förändringar i hjärtmuskulatur. Samtliga råttor som i en studie exponerats för 40 ppm allylamin under 50x7 timmar hade hjärtförändringar, men motsvarande exponering för halter upp till 20 ppm gav inga inga säkra hjärtförändringar (5).

Enstaka försökspersoner vilka kortvarigt exponerats för 2,5, 5 resp 10 ppm allylamin rapporterade lätt huvudvärk och illamående (5). Något dos-responsförhållande förelåg ej.

Honnäss som erhållit 0,03 resp 0,3 % trietanolamin i fädan uppvisade en ökad tumörförekomst. Flertalet tumörer var lokaliserade i lymfoid vävnad. Hos honnäss förelåg inte någon statistisk säkerställd ökning av tumörer (16). Trietanolamin som inkuberats tillsammans med natriumnitrit uppvisade någon aktivitet på en stam av *Bacillus subtilis* (16). Den mutagena effekten lorde orsakas av N-nitrosodietanolamin som kan bildas av trietanolamin och natriumnitrit (16, 17).

Dietylendiamin har orsakat ökad mutationsfrekvens i Ames test. Effekten var oberoende av metabolisk aktivering med råttleverhomogenat (18).

Dos-effekt, dos-respons

Effekter vid kortvarig exponering

Allylamin
2,5-5 ppm
Lätt-måttlig ögonirritation hos 2-3 av 13 försökspersoner samt lätt-måttliga luftvägsbesvär hos 4-6 av 13 försökspersoner.
10 ppm
Lätt måttlig ögonirritation och luftvägsbesvär hos 5 av 10 försökspersoner.
14 ppm
Intralab ögonirritation hos samtliga försökspersoner (5).

Etylendiamin
59 resp 132 ppm
Kontinuerligt under 30 dagar gav inte upphov till säkra lungskador hos råttor.
225 resp 484 ppm
Kontinuerligt orsakade död med lungskador hos råttor inom 20-30 dagar (10).

För övriga aminer saknas data för bedömning av dos-respons resp dos-effekt samband vid kortvarig exponering (1).

Effekter vid långvarig exponering

Allylamin

5 ppm 50 dag

Ökad levervikt hos råtta. Inga övriga fysiska förändringar.

10-20 ppm 50 dag

Ökad levervikt, minskad mängd kroppsfett och förlängsamod tillväxt hos råtta.

40 ppm 50 dag

5 av 15 råtter avled. Samtliga 15 djur hade degenerativa förändringar i hjärnstammen (5).

Dietylamin

53 ppm 14 dag

Ödem i ögonen på koniner. Inflammatoriska förändringar i luftvägarna.

109 ppm 14 dag

Desutom degenerativa förändringar i njurtubuli hos koniner (13).

Etylamin

49 ppm 14 dag

Ödem i ögonen på koniner. Inflammatoriska förändringar i luftvägarna.

100 ppm 14 dag

Desutom degenerativa förändringar i njurtubuli hos koniner (13).

Etylendiamin

59-132 ppm 30 dag

Inga histologiska förändringar hos råtta

225 ppm 30 dag

16 av 20 råtter avled.

484 ppm 20 dag

Alla råtter avled i bl o lungödem (10).

För övriga amner saknas data för de nivåer och resorptionsvägar som kan vara aktuella vid industriell användning (1).

SlutsatserAllylamin

Vid enstaka, kortvarig exponering tycks den kritiska effekten vara irritation i ögon och luftvägar. Baserat på djurförsök kan man inte utesluta effekter på hjärnet vid höga doser eller vid längre tids exponering.

Butylamin

Relevant information för att bedöma riskerna vid yrkesmässig exponering saknas nästan helt. Daglig kontakt med 5-10 ppm anges ha givit upphov till irritation i luftvägarna.

Dietylamin

I djurförsök har exponering för 59 ppm under 2 veckor givit ganska svåra irritationseffekter på ögon och luftvägar. Studier av effekter på människa har inte påträffats.

Dietylentriamin

Den kritiska effekten tycks vara allergiskt kontaktskäm. Det bör noteras att dietylentriamin visats ha mullagen effekt.

Etylamin

Relevant information för att bedöma riskerna vid yrkesmässig exponering saknas nästan helt. I djurförsök har exponering för 50 ppm under 2 veckor givit ganska svåra irritationseffekter på ögon och luftvägar.

Etylendiamin

Kortvarig (5-10 sek) exponering för 200-400 ppm ger irritation i nässlårharna. 225 ppm till råtter under längre tid orsakade svåra lungskador och död hos ett flertal djur. Etylendiamin är sensibiliserande och kan orsaka allergiskt kontaktskäm. Etylendiamin kan förorsaka astma, men verkningsmekanismen för denna är oklar.

Hexametylentetramin

Arbete med produkter som innehåller hexametylentetramin har visats kunna orsaka astma och kontaktskäm. Det är oklart till vilka delar kontaktskäm som beror på hexametylentetramin eller på frigjord formaldehyd.

Metylamin

Det har inte påträffats några studier som kan ge information för att bedöma riskerna vid yrkesmässig exponering. Det bör dock noteras att metylamin i vätkefas (ämnet är en gas vid rumstemperatur) kan orsaka vävnadsdöd (nekros).

Trietanolamin

Det föreligger misstanke om att intag av trietanolamin kan leda till ökad cancerfrekvens men det krävs ytterligare studier innan detta säkert kan fastställas. Studier över eventuella effekter av inandad trietanolamin har inte påträffats i litteraturen.

Referenser

1. JARMOLOM, B.: Kriteriedokument för grönsvården. *Arbeter. Arbete och Hälsa* 1982:30.
2. GOODMANN, L.S. and GILMAN, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mac Millan Publ., New York 1975 pp 1005-1007.
3. WILLIAMS, R.T.: Detoxication Mechanisms. Chapman and Hall, London 1959, pp 127-187.
4. RECHNERGER, J.: über die flüchtigen Alkylamine im menschlichen Stoffwechsel. II Mitteilung: Ausscheidung im Harn nach oraler Zufuhr. *Physiol. Chem.* 265 (1940) 275-284.
5. HINE, C.H., KODAMA, J.K., QUIZMAN, R.J. and LOGAN, G.S.: The toxicity of allylamines. *Arch. Environ. Health* 1 (1960) 343-353.
6. SCHERBERGER, R.F., MILLER, F.A. and FASSETT, D.W.: The deterioration of n-butylamine in air. *Ind. Hyg. J.* (1960) 471-474.
7. THORGERSSON: A.: Sensitization capacity of epoxy resin hardeners in the Guinea pig. *Acta Dermatovener.* 58 (1978) 332-336.
8. FRECHERT, S.: Manual of Contact Dermatitis. 2nd Ed. Munksgaard, Copenhagen 1981, pp 24 and 47.
9. CRONIN, E.: Contact Dermatitis. Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York 1980, p 603.
10. POZZANI, U.C. and CARPENTER, C.P.: Response of rats to repeated inhalation of ethylenediamine vapors. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 9 (1954) 223-226.
11. GELFAND, H.H.: Respiratory allergy due to chemical compounds encountered in the rubber, lacquer, shellac, and beauty culture industries. *J. Allergy* 34 (1963) 374-381.
12. BOKAN, A. and WALLBERG, J.E.: Personal communication 1982.
13. BREIGER, H. and HODES, W.A.: Toxic effects of exposure to vapors of aliphatic amines. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 3 (1951) 287-291.
14. LAM, S. and CHAN-YEUNG, M.: Ethylenediamine-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 121 (1980) 151-155.
15. HAKAR, L., BELLANDER, T., ENG, S., BERGÖ, B. and SJÖNSSON, B.G.: Piperazine-induced occupational asthma. *J. Occup. Med* 24 (1982) 193-197
16. HOSHINO, H. and TAMOKA, H.: Carcinogenicity of triethanolamine in mice and its mutagenicity after reaction with sodium nitrite in *in vitro*. *Cancer Res.* 38 (1978) 18-21.
17. ZIMMARR, P.A. and ROPPE, C.: On the formation of N-nitrosodietanolamine in a grinding fluid concentrate after storage. *Ambio* 6 (1977)

(17) 237-238.

18. HEDENSTEDT, A.: Mutagenicity screening of industrial chemicals: seven aliphatic amines and one unde tested in the Salmonella/microsomal assay. *Mutat. Res.* 53 (1978) 198-199.

BILAGA

Analysmetoder för några allfattska aminerAllylamin

Endast några få metoder för bestämning av allylamin finns i nyare litteratur. Ingen av dem är anpassad till luftprovtagning, men denna bör kunna göras som för andra aminer med syra i vattenlösning eller på adsorbent.

Själva bestämningen av allylamin kan göras på olika sätt. Kostyukovskii och Melamed (1) överför aminen till ett densylderivat (reaktionsprodukt med 5-dimetylamino-nafolensulfonklorid-1), som separeras med tunnskiktskromatografi. Detta derivat har en stark fluorescens vid 490 nm, vilket kan utnyttjas för bestämningen. 5-50 mg per prov kan bestämmas.

En gaskromatografisk metod, som separerar allylamin och många andra aminer från kolväten och nitriler, har publicerats av Raulin och Price (2).

Butylamin

En känd luftvolym suges genom ett rör fyllt med silicogel som förbehandlats med svavelsyra. Provet desorberas sedan med 50 %-ig metanol och analyseras med gaskromatografi (3).

Dietylamin

En känd volym av luft suges igenom ett rör med silicogel. Provet desorberas med svavelsyra och metanol och analyseras med gaskromatografi (4).

Dietylentrinamin, Etylendiamin

En känd luftvolym suges igenom ett rör fyllt med silicogel. Koncentrerad saltsyra tillsetts för att binda aminerna. Provet överföres sedan till en glasflaska och behandlas med metanollösning. Provet göres alkaliskt med natriumhydroxid, och bensolderivat tillsetts för att bilda ett diemzylderivat. Lösningen analyseras med gaskromatografi med Flamjonisationsdetektor (5).

Hexametylentetramin

Porlikulärt hexametylentetramin samlas på filter med en ånga samlas i en im-

pingar som innehåller vatten som absorptionsmedium. Hexametylentetramin nedbrytes till formalddehyd i en lösning av svavelsyra. Kromotropsyra (4,5-dihydroxy-2,7-nafolensulfonsyrens dinatriumsalt; Kodak-katalognummer P 230) tillsetts, vilken bildar en monovalent purpurfärgad kromogen. Absorbansen av den färgade lösningen mäts vid 580 nm och är proportionell till mängden hexametylentetramin i lösningen (6).

Metylamin

En känd luftvolym suges igenom ett glasrör som innehåller silicogel. Røret försätts med koncentrerad saltsyra för att binda aminen. Metylamin extraheras sedan med dejoniserat destillerat vatten och analyseras med jonkromatografi (7) eller också med gaskromatografi efter derivatisering med bensaldehyd (8).

Trietanolamin

Några gaskromatografiska metoder har beskrivits under senare år. Analysen är besvärlig på grund av ämets höga polaritet. Därför krävs vanligen derivatisering före analysen. Enligt Langvardt och Melcher (9) tas amin upp ur luften på en pelare av aluminiumoxid, elveras med en sulfonsyrlösning och frystorkas. Man överför den sedan till ett heptafluorbutylderivat, som gaskromatograferas. I ett 35 l luftprov kan 0,1 ppm påvisas.

I ett annat arbete (utan anknytning till luftprovtagning) användes silylderivat av trietanolamin och andra alkanolaminer (10). Vid gaskromatografisk analys kan här 4 ug/prov detekteras.

Referenser

1. KOSTYUKOVSKII, Y.L. and MELAMED, D.B.: (Chromatographic-Fluorimetric determination of allylamine). Anal. Abstr. 40 (1981) 6 C 37 (In Russian).
2. RAULIN, F. and PRICE, P.: Analysis of volatile amines by gas chromatography. Am. Lab. 12 (1980) 45-51.
3. NIOSH: Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 1. Method 221. Aliphatic Amines in Air. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
4. NIOSH: Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 3. Method 5 139. Diethylamine. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
5. NIOSH: Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 4. Method 276. Ethylenediamine and Diethylmethylenamine. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1978.

6. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed. Vol. 4, Method 263. Hexomethyltetraamine. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1978.
7. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed. Vol. 6, Method S 148. Methylamine. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1980.
8. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed. Vol. 4, Method 277. Methylamine. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1978.
9. LANGFORD, P. W. and BELCHER, R. G.: Determination of ethanol- and isopropylamines in air at ppb levels. Anal. Chem. 52 (1980) 669-671.
10. KAWANO, M., WAKIMOTO, T. and RYO, T.: Determination of ethanolamines and N-nitrosodietanolamine in cutting fluids and by gas chromatography or mass fragmentography). Anal. Abstr. 36 (1979) 6 C 45 (In Japanese).

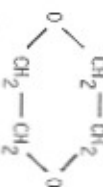
UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: DIOXAN
1982-08-25

Kemiskt namn: 1,4-dioxan

CAS nr: 123-91-1

Synonymer: dietylendioxid, p-dioxan

Strukturformel:



Molekylvikt 88, 12

Omräkningsfaktorer: 1 ppm=3,60 mg/m³; 1 mg/m³=0,278 ppm (25°C; 101,3 kPa).

Underlaget baserar sig i huvudsak på ett kriteriedokument från den nordiska expertgruppen (1).

Egenskaper och användning

Dioxan är vid rumstemperatur en färglös vätska med svag eterisk lukt. Dioxan är o begränsat blandbar med vatten och de flesta organiska lösningsmedel. Dioxan oxideras lätt, i synnerhet om spår av vatten finns närvarande, och bildar liksom andra estrar explosiva peroxider.

Dioxan används industriellt som lösningsmedel för lacker, plaster, målarfärger m m. Det nyttjas även som stabiliserande och korrosionshämmande tillsäts till klorerade produkter som t ex trichloretylen och 1,1,1-triklorethan. Dioxan har även utbredd användning inom farmaceutisk och kosmetisk industri.

Upptag, biotransformation, eliminerig

Exponering av människa för 50 ppm dioxan (180 mg/m³) 6 tim i exponeringskammare gav ett totalt upptag av 0,06 mmol/kg kroppsvikt (2). Hudupptaget förefaller ha varit obetydligt i förhållande till inmatationen.

Rätör upptag 0,82 mmol/kg kroppsvikt under samma exponeringsförhållanden (3). Enligt djurförsök resorberas dioxan lätt från mag-tarmkanalen (4). Dioxan i vätskeform kan vid direktkontakt lätt tas upp genom

huden eftersom dioxan är lättlösligt i såväl vatten som fett. Uptaget av dioxan fördelas relativt likformigt till olika vävnader. (5).

Det är oklart hur biotransformationen av dioxan sker. Inga intermediärprodukter har påvisats (1). I urin har både 2-hydroxietoxiettsyra och dioxanon påvisats (6,7,8). Dioxanon kan bildas i sur miljö av 2-hydroxietoxiettsyra. Vid låga exponeringsnivåer biotransformeras dioxan snabbt och nästan fullständigt men biotransformationen har en begränsad kapacitet (7, 9). Biotransformationen ökas (induceras) av fenobarbital varför den med all sannolikhet är cyklokon p-450-beroende (10, 11). Dioxan kan troligen själv inducera sin biotransformation (3).

Försök med råttor har visat att med ökad exponeringsgrad utsöndras allt större mängd dioxan oförändrad, dels i utandningsluften dels i urinen (3, 12). Vid lågradig exponering utsöndras praktiskt taget allt resorberat dioxan som 2-hydroxietoxiettsyra i urinen (2). Toxicitetsstudier tyder på att toxiciteten kan relateras till ackumulering av dioxan i organismen (4). Hos råttor, som i detta sammanhang kan anses vara en god modell för bedömning av metabolismen hos människor, ackumuleras dioxan vid ett upptag av mer än 18 mg/tim/kg (3).

Toxiska effekter

Försökspersoner som exponerats för 50 ppm dioxan (180 mg/m³) i 6 timmar erhöill en lätt irritation i ögonens slemhinnor (2). I en annan studie iaktogs slemhinneirritation i ögon, näsa och svalg vid exponeringar över 200 ppm (720 mg/m³) (13).

I förgiftningsfall, som inträffade efter ca en veckas yrkesmässig exponering för onormalt höga luftkoncentrationer av dioxan, konstaterades leverskada med nekros (celldöd) (14). I en inhalationsstudie på råttor, som exponerades för 111 ppm dioxan (400 mg/m³) 7 h/dag, 5 dag/vecka i två år, påvisades inte någon leverskada (15). Ett fall av allergiskt kontakteleksem för dioxan har rapporterats (16).

Cancerögena effekter

Höga doser dioxan (0,75-1,8 % i dricksvattnet) har framkallat levercellcancer och skivepitelcancer i näsan i olika råttelaror (4, 17). I en två-årsstudie erhöill råttor 0 (kontroll), 0,01, 0,1 resp 1,0 % dioxan i dricksvattnet (120 djur/grupp). I den högsta dosgruppen dog ca 50 % av djuren under de fyra första månaderna och av de överlevande fick 10 djur levercancer (1 kontrolldjur) och 3 djur i dosgruppen fick omfattande cellnekros (celldöd) i lever och njure (4). Koncentrationen 0,1 % gav ingen förhöjd tumörbildning men varierande grader av nekros i lever och njure. Koncentrationen 0,1 % gav inte några toxiska effekter (4).

I en annan två-årsstudie exponerades råttor för 111 ppm dioxan (400 mg/m³) genom inhalation 7 h/dag, 5 dagar/vecka (15). Exponeringsgraden motsvarar ungefär 0,1 % dioxan i dricksvattnet. Utjämfört med en kontrollgrupp iaktogs inte några skilnader i tumörincidens eller andra toxiska effekter.

I en mortalitetsstudie uppföljdes 165 anställda som varit exponerade för dioxan (18). Antalet observerade dödsfall i cancer skilde sig inte signifikant från antalet förväntade. En annan studie omfattade 74 personer (19). För båda studierna gäller att materialet är litet, exponeringsnivåerna låga och uppföljningstiderna är relativt korta varför de endast har obetydligt informationsvärde när det gäller att bedöma dioxans cancerogenicitet vid yrkesmässig exponering (1).

Dos-respons, dos-effekt

Yrkesmässig exponering för dioxan har i några fall givit upphov till dödsfall. I ett av fallen gjordes en rekonstruktion på arbetsplatsen varvid dioxankoncentrationen uppmättes till 470 ppm (medelvärde) (14). Dödsorsaken var uremi. I några fall konstaterades leukocytos (ökning av vita blodkroppar) vilket även noterats hos några andra högt exponerade personer på arbetsplatsen, vilka inte uppvisade några andra symptom (1).

Det anses att toxiska symptom inte framträder förrän biotransformationskapaciteten mätts och halten dioxan ökar i blodet (12). Exponering för 50 ppm (180 mg/m³) dioxan i luften upp till 8 tim/dag medför inte någon ackumulering av dioxan (2).

Tabell 1 visar effekter av korttidsexponering (inhalation) för dioxan på mänskliga och tabell 2 ger en översikt av påvisade effekter av långtidsexponering på djur.

Tabell 1. Effekter av korttidsexponering (inhalation) för dioxan på mänskliga (från ref 1).

mg/m ³	ppm	Tid	Effekter	Ref
6,5	1,8	-	Luktirriter	20
20,5	5,7	-	Luktidentifieringsgräns	20
180	50	6 tim	Lätt ögonirritation hela försöksperioden (4 pers)	2
720	200	15 min	Ingen irritation (12 pers)	13
1080	300	15 min	Irritation i ögon, nasa, svälj hos majoriteten av 12 personer.	13

Tabell 2. Effekter vid långtidsexponering för dioxan på djur. (2 års studier) (från ref 1).

Exponering	Effekter	Ref
0,01 % i dricksvatten (10-20 mg/kg/dag)	Inga synbara effekter	4
0,1 % i dricksvatten (100-150 mg/kg/dag)	Cellnekros i lever och njurar. Ingen ökad tumörbildning	4
111 ppm inhalation (105 mg/kg/dag)	Inga synbara effekter	15
1 % i dricksvatten (1000-1600 mg/kg/dag)	Hög andel i tidiga dödsfall cellnekros i lever och njure. Ökat antal levercancer och bröstcancer	4

Slutsatser

Vid bedömning för fastställande av hygieniskt gränsvärde bör hänsyn främst tas till dioxans irriterande och cancerogena effekter. Det bör noteras att dioxan vid direktkontakt lätt tas upp genom huden.

Referenser

1. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 28. Dioxan. Arbete och Hälso 1982:6.
2. YOUNG, S.D., BRAIN, W.H., RAFFY, L.W., CHENKETH, M.E. and BLAU, G.E.: Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *J. Toxicol. Environ. Health* 3 (1977) 507-520.
3. YOUNG, J.D., BRAIN, W.H. and GERING, P.J.: Dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 4 (1978) 709-726.
4. KOCIBA, R.J., MCCOLLISTER, S.B., PARK, C., TORRELSON, T.B. and GERING, P.J.: 1,4-Dioxane. I. Results of a 2-year ingestion study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 30 (1974) 275-286.
5. MOO, Y., ARDIS, M.F. and ARCO, J.C.: Tissue and subcellular distribution of ³H-dioxane in the rat and apparent lack of microsomal-catalyzed covalent binding in the target tissue. *Life Sci.* 21 (1977) 1447-1456.
6. BRAIN, W.H. and YOUNG, J.D.: Identification of α -hydroxyethoxyacetic acid as the major urinary metabolite of 1,4-dioxane in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39 (1977) 33-38.
7. YOUNG, J.D., BRAIN, W.H., GERING, P.J., HORVATH B.S. and DANIEL, R.L.: 1,4-Dioxane and β -hydroxyethoxyacetic acid excretion in urine of humans exposed to dioxane vapors. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 38 (1976) 643-646.

8. WOO, Y., ASCOS, J.C., ARGUS, M.F., GRIFFIN, G.M. and NISHIYAMA, K.: Metabolism in vivo of dioxane: Identification of p-dioxane-2-one as the major urinary metabolite. *Biochem. Pharmacol.* 26 (1977) 1535-1538.
9. YOUNG, J.D., BRAUN, W.H., LEBEAU, J. E. and GERRING, P.J.: Saturated metabolism as the mechanism for the dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37 (1976) 136.
10. WOO, Y., ASBOS, M.F. and ASCOS, J.C.: Metabolism in vivo of dioxane: Effect of inducers and inhibitors for hepatic mixed-function oxidases. *Biochem. Pharmacol.* 26 (1977) 1539-1542.
11. WOO, Y., ARGUS, M.F. and ASCOS, J.C.: Effect of mixed-function oxidase modifiers on metabolism and toxicity on the oncogen dioxane. *Cancer Res.* 38 (1978) 1621-1625.
12. YOUNG, J.D. and GERRING, P.J.: The dose-dependent fate of 1,4-dioxane in male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33 (1975) 183.
13. SILVERMAN, L., SHULTE, H.F. and FIRST, M.M.: Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28 (1946) 262-266.
14. JOHNSTONE, R.T.: Death due to dioxane? *Am. Med. Ass. Arch. Ind. Health* 20 (1959) 445-447
15. TORKELSON, T.R., LEONG, B.K.J., KONCISA, R.J., RICHTER, W.A. and GERRING, P.J.: 1,4-dioxane. II. Results of a 2-year inhalation study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 30 (1974) 287-298.
16. FREGERT, S.: Allergic contact dermatitis from dioxane in a solvent for cleaning metal parts. *Contact Dermatitis Newsletter*. 15 (1974) 438.

17. ARGUS, M.F., ASCOS, J.C. and HOCH-LIETTI, C.: Studies on the carcinogenic activity of protein-denaturing agents: Hepatocarcinogenicity of dioxane. *J. Nat. Cancer Inst.* 35 (1965) 949-954.
18. BUFFLER, P.A., WOOD, S.M., SUAREZ, L. and KILLIAN, D.J.: Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane. *J. Occup. Med.* 20 (1978) 255-259.
19. THIESS, A.M., TREISS, E. and FLEIG, I.: Arbeitsmedizinische Untersuchungsresultate von Dioxan-exponierten Mitarbeitern. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 11 (1976) 36-46.
20. HELLMAN, T.M. and SMALL, F.H.: Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 24 (1974) 979-982.

Analysmetoder för dioxon

En mycket känslig men ospecifik detekteringsmetod av dioxon i luft kan göras med IR-instrument. För MIRAN anges en detekterbarhetsgräns på 0,05 ppm vid 8,9 µm och 20 m kyvettlängd. Mätningen påverkas av olika organiska ämnen i luften.

Standardmetoden för analys av dioxon i luft är provtagning på koltråd, eluering med kolvokala och analys med gaschromatografi. NIOSH (1) anger 36 - 1080 µg/m³ (= 10 - 300 ppm) som tillräckligt haltnivåer för 10 i luftprovvalym. Dessutom anges metoden måste bestämmas med särskilda försik.

Referens

1. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed. Vol. 3, Method S 360, U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio, U.S.A. 1977.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION: BORSYRA OCH BORAX
1982-10-06

Borsyra: CAS nr 10043-35-3
Borax: CAS nr 1303-96-4

Molekyelformel: $H_2BO_3 \cdot B(OH)_3$
Molekyelformel: $Na(H_2O)_4 \cdot 2 B_4O_7(OH)_4$
 $Na_2B_4O_7 \cdot 10 H_2O$
(natriumtetraborat, dekahydrat)

Den föreliggande sammanställningen grundar sig i huvudsak på ett av den nordiska experigruppen för gränsvärdesdokumentation publicerat kriteriedokument (1).

Borsyra och borax används vid framställning av värmebeständigt glas, optiska linser, glasyrer och emaljer. Borax löser metalloxider och används inom metallindustrin, bl a som flusmedel. Många andra industriella användningsområden finns, t ex inom färg-, pappers-, trä-, kemikalie- och läkemedelsindustrin. Borsyra har haft stor användning som antiseptiskt medel för utvärtes bruk; numera kvarstår viss användning av borat i farmaceutiska sammanhang på grund av värdefulla buffrande egenskaper. Borater ingår i konstgödsel och en del bekämpningsmedel inom jordbruket. S k perborat (framställt av borax och väteperoxid) ingår som blekmedel i vissa tvättpulver.

Borax, $Na_2B_4O_7$ hydrolyseras i utspädd vattenlösning till boratjoner, $B(OH)_4^-$, och borsyra H_3BO_3 . Borsyra är en mycket svag syra, $pK_a=9,24$ vid 25°C. Vid fysiologiskt pH föreligger praktiskt taget allt resorberat borat som borsyra. Vid motsvarande mängd bor (B) har borax visat samma toxiska effekter och dos-respons-förhållande som borsyra enligt toxicitetsstudier på djur (2).

Upptag och biotransformation

Borsyra och borax är vattenlösliga och kan upptas via alla slemhinnor. Upptaget genom inläkt hud anses vara försumbart men upptag genom skadad hud har givit toxiska systemeffekter. Det upptagna boratet utsöndras i urinen

antingen oförändrat eller i form av ett lättlösligt riboflavin-boratkomplex. Njurelearance, omräknat till $1,73 \text{ m}^2$ kroppsyta, har beräknats till samma värde för människa som för råttla, 40 ml/min (3).

Toxicologiska mekanismer

De toxicologiska mekaniserna är ofullständigt kända. Borat har ovanligt hög affinitet till riboflavin (vitamin B_2) och bildar ett stabilt riboflavin-boratkomplex som lätt utsöndras i urinen (4, 5, 6, 7). Detta kan leda till en uttömning av kroppens riboflavinderiv och orsaka riboflavinbrist. De toxiska effekterna av boratexponering överensstämmer väl med kända riboflavinbristsymtom, men studier som direkt påvisar detta samband saknas (14).

I en översikt (10), redovisande 191 fall av borsyre- eller boraxförgiftning, hade 58 uppstått via resorption genom skadad hud. Speciellt drabbade var spädbarn med blöjkesm. Av de 58 avled 74 %.

Organeffekter

Vid upphettning av borsyra och borax bildas vattenfria glassmältor som stelnar till underkylda glas. De vattenfria formerna, boroxid (B_2O_3) och vattenfritt natriumtetraborat, återupplar vatten under värmeutveckling. Värmeutvecklingen anges orsaka lokala skada vid kontakt med hud och slemhinnor (8).

Hud- och slemhinnerförändringar förekommer som systemeffekt vid boratför-giftningar, oberoende av tillförselvägen. Hudförändringarna är okaraktäristiska och kan bestå av intensiv rodnad, fjällning, hårfallfall m m. Förändringar i mag- och tarmkanalens slemhinnor orsakar häftiga kräkningar och diarréer. I allvarliga fall uppkommer dessutom njurinsufficiens och tecken till hjärnhinneinblödning (hos barn) eller CNS-depression (hos vuxna). Om förgiftningen inte haft dödligt förlopp har alla symptom avklingat utan bestående effekter (15).

Långvarig boratexponering har orsakat aptitlöshet, tillagande, dermatit, hårfall, hypoplastisk anemi, trötthet och apati. Dessa symptom har varit helt reversibla när exponeringen upphört. I djurförsök har testikel-skada

och minskad hanfertilitet samt fosterpåverkan varit de tidigaste effekterna vid långvarig boratexponering. Testikel-skada har även påvisats i en undersökning av yrkesmässigt boratexponerade män (9). Det rörde sig om minskad spermavolym, minskat spermieinnehåll och minskad spermierörighet. Det aktuella gränsvärdet för borsyra i luft, 10 mg/m^3 , hade ofta överskridits (9).

Dos-respons samband

Hittills publicerade rapporter beträffande boratexponering hos människa avser (med några få undantag) mer eller mindre akuta förgiftningar eller långvarigt bruk/missbruk av borat innehållande medel i relativt höga doser. Detta material kan inte användas som underlag för diskussion av yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta bör därför diskuteras med utgångspunkt från djurdata. I djurförsök har rubringar av hanfertiliteten och fosterpåverkan varit de tidigaste effektkategorierna och spermato-genesen kan anses vara den känsligaste organfunktionen (jfr ref 1, sid 23-24). Hos råttla synes peroral tillförsel av storleksordningen 20 mg B/kg/dag kunna påverka hanfertiliteten och fostertillväxten.

Slutsatser

De saknas undersökningar och dokumentation för fastställande av samband mellan dos, effekt/respons vid humanexponering.

Från djurförsök synes fosterpåverkan och störning av spermieproduktionen vara de kritiska effekterna. Som jämförelse kan nämnas att exponering under en arbetsdag för borax, 2 mg/m^3 (= gällande gränsvärde), motsvarar ett upptag av ca 0,1 mg B/kg kroppsvikt.

En särskild bedömning bör göras för vattenfria borater som kan ge lokala skador på hud och slemhinnor på grund av värmeutveckling vid kontakt med fuktighet.

ACGIH (13) har gjort bedömningen att ett gränsvärde på 1 mg/m^3 för natrium-tetraborat (vattenfri form och med fem kristallvatten) resp 5 mg/m^3 (dehydratform), förhindrar akuta irriterande effekter.

Referenser

1. Nordiska Experigruppen för Gränsvärdesdokumentation 13. Borsyra och Borax. Arbete och Hälsa 1980:13.
2. WEIR, R.J., and FISHER, R.S.: Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23 (1972) 351-364.
3. FABR, L.E. and KONIKOWSKI, T.: The renal clearance of sodium pentaborate in mice and men. *Clin. Chem.* 9 (1963) 717-726.
4. FROST, D.V.: The water-soluble riboflavin-boron complex. *J. Biol. Chem.* 145 (1942) 693-700.
5. AGRIM, J.: Antagonisme nutritionnelle entre l'acide borique et la riboflavine. *Arch. Sci. Physiol.* 16 (1962) 139-166.
6. ROE, D.A., MCCORMICK, D.B. and LIN, R.-T.: Effect of riboflavin on boric acid toxicity. *J. Pharm. Sci.* 61 (1972) 1081-1085.
7. PIKTO, J., HUANG, Y.P., MCCONNELL, R.J. and RIVLIN, R.S.: Increased urinary riboflavin excretion resulting from boric acid ingestion. *J. Lab. Clin. Med.* 92 (1978) 126-134.
8. WILDING, J.L., SMITH, K.O., YEVICH, P., STICKS, M.E., RYAN, S.G. and PURTE, C.L.: The toxicity of boron oxide. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 20 (1959) 284-289.
9. TABASENKO, N.YU., KASPAROV, A.A. and STRONGINA, O.M.: Inverkan av borsyra på den generativa funktionen hos män (översatt. från ryska). *Gig. Trud. Prof. Zabol.* 15 (1972) 13-16.
10. STRANDBERG, J.: Borsyra-giftigt antiseptikum. *Läkartidningen* 65 (1968) 92-93.
11. LEE, I.P., SHERINS, R.J. and DIXON, R.L.: Evidence for induction of germinal aplasia in male rats by environmental exposure to boron. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45 (1978) 577-590
12. TRUHAUT, R., NGUYEN, PHU LICH and LOISILLIER, F.: Sur les effets de l'ingestion répétée de petites doses de dérivés du bore sur les fonctions de reproduction du rat. *C.R. Acad. Sci.* 258 (1964) 5099-5102.
13. ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values. 4th Ed. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio 1981.
14. LAKE, M., SMITH, F.E. and ALFREY, C.P.: Experimental dietary and antagonist-induced human riboflavin deficiency. In: (RIVLIN, R.S. Ed.) *Riboflavin*. Plenum Press, New York 1975, pp 245-277.
15. HERREN, C. und WYSS, F.: Chronische Borsäurevergiftung. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 94 (1964) 1815-1818.

BILAGA

Analysmetoder för borax och borater

Provtagning av borax i luft sker lämpligen på filter av millipore- eller membran typ. Persenburen provsamlare kan användas. Analys av borax kan ske omlingen med fysikaliska eller med kemiska metoder. De fysikaliska bestämer elementet bor, oberoende av bindningstillstånd, de kemiska däremot boratjorner specifikt.

Fysikaliska metoder är emissionspektrografi eller atomabsorptionsanalys.

Båda dessa metoder kan specifikt bestämma bor, men känsligheten med standardförfarande är för låg för boraxbestämning i arbetsatmosfärer. Flamlas atomabsorption (grafitugnsteknik) är betydligt känsligare men är ganska oprövd i detta sammanhang. Jonkromatografi har större potentiella möjligheter men har hittills prövats endast i något enstaka fall och ej i arbetsmiljösammanhang (1).

Vanligen användes spektrofotometriska metoder för bestämning av boratjonen. Dessa grundar sig på bildning av färgade komplex mellan boratjonen och vissa organiska reagens. Känsligheten är fullt tillräcklig för att täcka brökdelen av hygieniska gränsvärdet vid måttliga provvolymerna (2). Det enklaste reagenset att arbeta med är curcumin (3), som kan detektera ned till 0,5 mg borax/m³ med 12 l luftvolym. Bestämningen störs av fluoridjoner, i viss utsträckning även av nitrat- och nitritjoner. Betydligt känsligare är metylenblått (4), som fördrar närvaro av fluoridjoner vid analysen. Förfarandet vid analysen är något mera invecklat än för curcumin. Även metylenblåttmetoden störs av nitrat och nitrit.

En modifierad curcuminmetod, där boratjonerna före analysen separeras genom komplexextraktion (5), är öksnslig för både fluorid- och nitratjoner men störs fortfarande av nitrit (2).

Referenser

1. HILL, C.J. and LASH, R.P.: Ion chromatographic determination of boron as tetrafluoroborate. *Anal. Chem.* 52 (1980) 24-27
2. LINDSTEDT, G., SKARE, L., KUUSISTO, P. and LIDEN, G.: Bestämning av borax i luft. Undersökningsrapport 1980:16. Arbetsskyddsstyrelsen 1980.

3. UPPSTRÖM, L.R. and ÖSTLING, G.: The formation of rosocyanin in the presence of water. *Anal. Lett.* 9 (1976) 311-324.
4. PASZTOR, L., DODE, D. and FERNANDEZ, Q.: Determination of micro quantities of boron in steel by a solvent extraction method. *Anal. Chem.* 32 (1960) 277-281.
5. GOLDMAN, E., TAORMINA, S. and CASTELLO, M.A.: A modified curcumin method for determining trace amounts of boron. *J. Am. Water Works Ass.* 67 (1975) 14-15.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDE: NÅGRA GLYKOLETAR
(1982-10-06)

Detta underlag bygger på ett kritieriedokument (1).

Fysikaliskt-kemiska data

METYLGLYKOL

Synonymer: methylcellosolv, 2-metyloxetanol, etylenglykol-monometylater.

CAS nr: 109-86-4

Strukturformel: $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$

Molekylvikt: 76,1

Densitet: 0,9663 mg/ml

Kokpunkt: 124,5°C

Ångtryck: 1,3 kPa (9,7 m m Hg) vid 25°C

Omvandlingsfaktor: 1 ppm = 3,11 mg/m³

ETYLGLYKOL

Synonymer: cellosolv, 2-etoxetanol, etylenglykol-monometylater

CAS nr: 110-80-5

Strukturformel: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$

Molekylvikt: 90,1

Densitet: 0,931 mg/ml

Kokpunkt: 135,1°C

Ångtryck: 0,71 kPa (5,3 m m Hg) vid 25°C

Omvandlingsfaktor: 1 ppm = 3,68 mg/m³

BUTYLGLYKOL

Synonymer: butylcellosolv, 2-butoxyetanol, etylenglykol-monobutylater

CAS nr: 111-76-2

Strukturformel: $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$

Molekylvikt: 118,2

Densitet: 0,9019 mg/ml

Kokpunkt: 170-176°C

Ångtryck: 0,12 kPa (0,88 m m Hg) vid 25°C

Omvandlingsfaktor: 1 ppm = 4,84 mg/m³

Normerklöser

I huvudsak behandlar kriteriedokumentet (1) metylglykol, etylglykol och butylglykol. Dessa substanser är monoetrar av etylenglykol. Många kemiskt be-

släktade substanser är kända, av vilka en del omnäms i (1), snarast som jämförelseobjekt.

Förekomst

Blandbarheten med vatten gör att glykoletrar används som lösningsmedel i oljelösliga ämnen. De används som lösningsmedel för hartser, lacker, färg, bläck och tryckpasta. Glykoletrar kan ingå i oavfettningsmedel, rengöringsmedel, kosmetik, hydraloljer och skurloljer. De kan vara utgångsmaterial för kemisk syntes.

Upptag, utskördning, metabolism

Toxiska symptom kan bli o uppkomma vid upptag via luftvägar och hud (2, 3, 4). Distributionen är ingenslans beskriven. Vissa metadollter har påvisats i urin men någon samlad bild av utskördningsmönster finns ej. På samma sätt förhåller det sig med metabolismen.

Toxiska effekter

LD₅₀ varierar något med administrationsditt och för de olika substanserna men ligger i storleksordningen 1-3 ml/kg (6), och dödliga doser butylglykol ger bl o lever-, lung-, och njurskador (6). 200 ml metylglykol har orsakat dödlig färgfäring på mänskliga (5). I ett fall gav 40 ml etylglykol CNS-, lever- och njurpåverkan men orsakade ej döden (16).

Irritationseffekter beskrivs för glykoletrar i flera handböcker. I en kontrollstudie framkallades irritationseffekter i näsa och ögon av butylglykol vid 113 ppm (6). 100 ppm i 8 timmar gav illamående och huvudvärk (6).

Hemolys (blodkroppsskador) orsakas framför allt av butylglykol (6). Mänskliga är förhållandevis resistent mot denna toxiska effekt (6), och några allvarliga hemolysreaktioner finns ej beskrivna.

Berougrspöverkon av övergående natur (makrocytdr onemi, leucopeni och benmärgsdepression) vid metylglykolexponering har beskrivits hos djur och mänskliga (1, 2, 3, 4, 7, 8, 9). En sänkning av lufthalten till 20-25 ppm i arbetsmiljön normaliserades fynden och denna halt medförde ej påverkan av mänskliga enligt två oberoende studier (2, 3, 10). Vid ett tillfälle spelade sannolikt hudupptag en helt avgörande roll (4), men en "lågsta toxisk dos"

Fläms Ingenstons diskuterad. Lättare blodbildsförändringar hos djur kan ses vid 100 ppm (8).

Hjärnpöverkan hos människor (huvudvärk, letargi, desorientering) har beskrivits efter metylglykolexponering i arbetsmiljön (2, 3, 4, 9, 11). Även dessa symptom har beskrivits gå tillbaka då lufthalten säkrets till 20-25 ppm (2, 3, 10). Hudupptaget dominerade vid ömningstid eller tillfälligt (4) men ej heller i detta sammanhang är en "lägsta toxisk dos" diskuterad. På djur har hjärnförändringar påvisats med biokemisk teknik vid 50 ppm metylglykol (14). Vid exponering av råttfoster för 100 ppm etylglykol uppstod funktionella störningar (12).

Fosterpöverkan har påvisats vid djurförsök. Foster av mus, råttor och kanin påverkades och både metyl- och etylglykol är toxiska på detta sätt; metylglykol gav skelettmassbildningar vid 31,25 mg/kg/dag (14) och etylglykol gav massbildningar i bl o njurar och lever vid 160 ppm (13). Sen nämnts ovan gav alltså etylglykol hjärnpöverkan redan vid 100 ppm (12).

Testtelakoder har ej påvisats hos människor. På försöksdjur (mus och råttor) gav 300 ppm (8) eller 250 mg metylglykol/kg/dag (?) denna typ av skada, liksom 200 µl etylglykol/kg/dag (15).

Slutsatser

Inga toxiska effekter på människor har påvisats vid nuvarande gränsvärdesnivå (50 ppm) för butylglykol. Det finns ej heller djurförsök som indikerar risk vid denna nivå.

Huruvida hjärnpöverkan eller fosterpöverkan skall anses vara kritisk effekt av metylglykol kan ej säkert avgöras med tillräcklig litteratur. De luftkonditioner som förekommit ligger emellertid över nuvarande gränsvärde (25 ppm).

När det gäller etylglykol framstår fosterpöverkan som den kritiska effekten, och vid nuvarande gränsvärdesnivå (100 ppm) har således funktionella störningar registrerats. Massbildningar har påvisats vid något högre luftkoncentration (160 ppm) ingenting har förekommit som talar för att människor ska le vara mindre känsliga för fosterpöverkan än de faktiska försöksdjuren. Det föreligger således en uppenbar risk för fosterpöverkan vid exponering för nuvarande gränsvärdesnivå.

Referenser

1. KÖRBERG, J.: Kriteriedokument för gränsvärden. Några glykoletrar. Arbete och Hälsa 1982:33.
2. GRENBURG, L., HAYERS, M.R., GOLDWATER, L.J., BURK, W.J. and MOSKOWITZ, S.: Health hazards in the manufacture of "fused collens". Exposure to ethylene glycol monomethyl ether. J. Ind. Hyg. Toxicol. 20 (1938) 134.
3. ZAVON, M.R.: Methyl cellosolve intoxication. Am. Ind. Hyg. J. 24 (1963) 36-41.
4. OHI, G. and MEGAW, D.H.: Transcutaneous ethylene glycol monomethyl ether poisoning in the work setting. J. Occup. Med. 20 (1978) 675-676.
5. YOUNG, E.G. and MOULDER, L.B.: A case of lethal poisoning from 2-methoxy-ethanol. J. Ind. Hyg. Toxicol. 28 (1946) 257.
6. CARPENTER, C.P., POZZANI, V.C., WEIL, G.S., MAIR, J.H., KECK, G.A. and SMITH, H.F.: The toxicity of butyl cellosolve solvent. Arch. Ind. Health 14 (1956) 114-131.
7. MCGAND, K., NAKAYAMA, E., KORYANO, M., COBAYASHI, H., AOCHI, H. and YAMADA, T.: Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol monoalkylethers. Jap. J. Ind. Health 21 (1979) 29-35 (på japanska).
8. MILLER, R.R., AVRES, J.A., CALHOUN, L.L., YOUNG, J.T. and MCKENNA, M.J.: Corporation short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 61 (1981) 368-377.
9. PARSONS, C.E. and PARSONS, M.E.M.: Toxic encephalopathy and "granulopenic anemia" due to volatile solvents in industry: report of two cases. J. Ind. Hyg. Toxicol. 20 (1938) 124.
10. ACGIH, Documentation of the threshold limit values. 4th ed. Cincinnati, Ohio 1980, p 259.
11. DONLEY, D.E.: Toxic encephalopathy and volatile solvents in industry. Report of a case. J. Ind. Hyg. Toxicol. 10 (1936) 134.
12. NELSON, B.K., BRIGHTWELL, S.W., SEITZER, J.V., TAYLOR, B.J. and HORNING, R.W.: Ethoxyethanol behavioral teratology in rats. Neurotoxicol. 2 (1981) 231-249.
13. HAMDIN, B.D., DOUND, G.P., SIKOV, M.R., ANDREW, F.D., BELILES, R.P. and NIDAEIER, R.W.: Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. Scand. J. Work Environ. Health 7, Suppl. 4 (1981) 66-75.
14. SAVOLAINEN, H.: Glial cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether vapor. Environ. Res. 22 (1990) 423-430.
15. STENGER, E.-G., AEPPLI, L., MÜLLER, D., PEHEIM, E. and THOMANN, P.: Zur Toxikologie des äthylenglykoldimethylethers. Arzneimittel-Forsch. 21 (1971) 880-885.
16. FICIK, J.: Ethylenglycol monoethyl ether poisoning. Průvodná lékařství 21 (1969) 116-118.

BILAGA

Analys av glykoletrar

Glykoletrar kan bestämmas med direktvisande IR-Instrument med genomskin-ningskuvett. Detektionsgränsen ligger på bräddelar av ppm vid 20 m kuvett-längd (3).

Tidsvårdg håller i arbetsplatsluft av ångor av glykoletrar bestäms gaskromato-grafiskt. Kan utrustning transporterats till arbetsplatsen, kan luftprover tas exempelvis med personburen motordriven helglosspruta. Vid anriking används som adsorptionsmedel aktivt kol (1) eller Amberlite XAD-7 (2). Ofta förekommer glykoletrar tillsammans med andra lösningsmedel i luften. I sådana fall kan man bli tvungen att välja för glykoletrarna mindre lämpligt adsorptions-medel (koldisulfid) Det är då särskilt viktigt att bestämma adsorptionsutby-tet.

Referenser

1. NIOSH: Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 2. Method 5-41. 2-Ethoxyethyl Acetate. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 1977.
Ibid. Method 5-76. 2-Butoxy Ethanol.
Ibid. Method 5-79. Methyl Cellulosolve.
NIOSH Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 5. Method 5-361. 2-Ethoxyethanol. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 1979.
 2. Arbetsutskottsverket: Principer och rekommendationer för provtagning och analys av damnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden. Arbete och Hälsa 1981:20.^{*)}
 3. 1979 OSHA Concentration Limits for Gases Incorporating Infrared Analytical Data for Compliance Testing and Other Applications. The Foxboro Company, USA 1979.
- *) I ref 2 vid butylglykol har adsorptionsmedlen förväxlats: vid kol skall stå (metylenklorid med 5 % metanol) och vid XAD-7 (eter).

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN, KOBOLT
(1982-10-27)

Detta underlag baserar sig i huvudsak på ett kriteriedokument från Nordiska expertgruppen (1). Koboltnivåer utnyttjas i legeringar som kräver hårdhet och skall tåla höga temperaturer. Kobaltsalter är allmänt utnyttjade pigment i färger och lacker. I biologiska sammanhang förekommer kobolt vanligast med oxidationsstolen + II och + III. Endvrt kobolt finns i vitamin B₁₂.

Upptag, distribution, utsöndring

Den kvantitativt största yrkesmässiga exponeringen för kobolt är inandning av kobolthaltigt damm och koboltsinnehållande damm. Kobolt förefaller inte att ackumuleras i lungorna. Studier på hamster har visat att omkring 1/3 av inhaled CO₂ absorberas (2). Absorptionen i mag-tarmkanal har hos råttor rapporterats ligga mellan 5 och 45 %. Det dagliga rekommenderade intaget av kobolt är 0,12 µg.

Totalmängden kobolt hos en vuxen man beräknas vara 1,1 mg (4) och de högsta vävnadskoncentrationerna finns i levern (0,01-0,07 mg Co/kg viktigt) (5). Av mängden i levern föreligger en stor del som vitamin B₁₂ (3). En kraftig ackumulering av kobolt i hjärtmuskulärvävnad har visats hos personer som druckigt stora mängder kobolthaltigt öl (6).

Utsöndringen av kobolt sker huvudsakligen genom njurarna. Hos försöksper-so-ner utsöndrades inom 8 dygn 56 % i urinen och 11 % i avföringen (7). Elimie-neringen i urinen är snabbast den första dagen efter exponeringens upphörande (8).

Toxiska effekter

Djurförsök har visat att tvåvärd kobolt inhiberar ett flertal enzymer i ex nitokondriernas ATP-ns aktivitet i hjärnat och cytochrom P-450- aktiviteten i leverceller (9). Kobolt hämmar också den synaptiska transmissionen mellan nervceller (10). Betydelsen av dessa observationer för uppkomsten av toxiska effekter är ännu inte klarlagd.

Effekter på andningsorganen

Ett fåtal fall av pneumokonios (lungfibros) har rapporterats. Dammhalten

(inärmetallidom innehållande bl a wolfram och kobolt) har varierat mellan 2 och 10,5 mg/m³ (kobolthalt 0,1-2,0 mg/m³) (11). Personer som arbetat i en lokal med mindre än 0,02 mg Co/m³ (tidsvägt medelvärde) visade inke några tecken på lungfibros efter i medeltal 11 års arbete (12).

I en svensk studie (13) har visats att exponering för hårdmetallidom (slipmaterial från laka färdigstämrod hårdmetall) med i genomsnitt 0,06 mg Co/m³ ger en lätt akut luftförsämring (bronkokonstriktion) vilken inte går tillbaka helt över natten. Symptom i form av torrhosta har påvisats hos hårdmetallarbetare (kobolthalt 0,1-2,0 mg/m³). Symptomen upphörde under ledigheterna men återkom under den första arbetsdagen (11).

Ökad frekvens av ostma har rapporterats från en koboltproducerande industri (23), där koncentrationen i arbetsmiljön varierade mellan 0,05 och 0,1 mg Co/m³. Sporadiska fall av ostma har rapporterats från ett par andra industrier (1). En immunologisk mekanism bakom koboltestro har ej påvisats.

Effekter på hjärta

Kardiomypoti ("hjärtsviktssjukdom") har konstaterats hos personer som druckit stora mängder öl innehållande minst 1,2 ppm kobolt (14), och sammenkan mellan alkohol och kobolt minskas. Två fallrapporter omlyder att övrig yrkesmässig exponering för kobolt skulle ge kardiomypoti men redovisningarna är ofullständiga (15, 16).

I en studie av 146 personer som exponerats för 0,01-0,06 mg Co/m³ (i slippdam från hårdmetall) noterades inte någon specifik effekt på EKG. Den undersökta gruppen hade något högre blodtryck än en kontrollgrupp men det är osäkert om detta orsakats av kobaltexponering.

I en inhalationsstudie (40) exponerades inhalationsvin för kobolthaltidom i koncentrationerna 0,1 och 1,0 mg Co/m³. Exponeringstiden var 6 h/dag, 5 dagar/vecka i tre månader. Båda grupperna uppvisade förändringar i EKG jämfört med kontrollgruppen. Förändringarna var av samma typ som påvisats vid kardiomypoti.

Hudeffekter

Allergisk kontaktreaktion för kobolt är väl dokumenterat (18, 19). Kobolt brukar ligga på 2-4:e plats på topplistorna över de vanligaste kontakallergier-

nen i vår miljö. Hos män förvärvas koboltallergierna t ex via cement och hårdmetall, och hos kvinnor vid kontakt med nickelhaltiga föremål, där kobolt ingår som förorening (spårämngder). Det förefaller som om hudsensibilisering skulle uppträda sekundärt till ett tidigare existerande handeksem (20, 21). På morsvin (Guinea pig) maximitation test) är kobolt ett starkt allergen (22).

Övriga toxiska effekter

Kobolt anses kunna framkalla struma hos personer som druckit kobolthaltigt öl och hos patienter som behandlats med kobolt (3). Det finns inga rapporter om uppkomst av struma vid yrkesmässig exponering för kobolt (1).

Vid försök på insekter och fisk har kobolt överkat nervsystemets funktion (1, 10), men det har inte återfunnits några studier som tyder på liknande effekter hos däggdjur. Koboltbehandling av några onemfall har lett till ökad bildning av röda blodkroppar (24).

Koborklorid är mutagen för bakterien *Escherichia coli* (26) och minskar syntetiseringen i vitro för DNA (27). Kobolmetall, koboltoxid och kobaltsulfid inducerar tumörer lokal på råttor (28, 29, 30) vid implantation i muskel eller injektion under hud (31, 32, 33) och i skelettvävnad (34, 35). Kobaltsulfid förefaller mer aktiv än koboltoxid (36). Kobaltdamm injicerat intramuskulärt på mus (37) gav inte upphov till lokala tumörer. Lokala tumörer induceras i muskel av kobolt vid injektion på konin (38). Värdet av dessa studier för bedömning av carcinogen effekt är omlästrat.

Ett fall av lungtumör hos en patient med hårdmetalllunga har rapporterats (39). I övrigt föreligger inga uppgifter i litteraturen som indikerar carcinogen risk vid yrkesmässig exponering.

Samband exponering-effekt

I tabell 1 sammanfattas de hälsorisker som har rapporterats i samband med yrkesmässig exponering för kobolt. Det bör noteras att i de flesta fall har det inte varit fråga om exponering för enbart kobolt.

TABELL 1. Samband mellan exponering för kobolt och effekt. (delvis från ref. 1).

Exponeringstyp	Verksämlet	mg Co/m ³	Effekt	Ref
Damm	Hårdmetall- produktion	0,005-0,01	Irritation i ryggen, näsor, hörs	13
Kobaltsulfat	Kobaltproduk- tion	0,05-0,1	Astma bronchiale	23
Damm	Hårdmetall- produktion	0,06 (0,01-0,15)	Minskad ventilat- tionskapacitet	13
Damm	Hårdmetall produktion	0,1-2,0	Pneumocytos Torhosta	11

* I hårdmetallproduktion finns det olika steg med varierande nivåer av exponering. Den högsta nivån finns vid pulverhantering (25).

Slutsatser

Kobolt är hudsensibiliserande.

Den kritiska effekten för fastställtande av ett hygieniskt gränsvärde torde vara effekter på luftvägarna. Vid koncentrationer under 0,03 mg Co/m³ synes verkningarna vara reversibla, medan data tyder på att bestående effekter kan uppkomma vid exponering för mellan 0,05 och 0,1 mg Co/m³ (samt däröver).

När det gäller effekter på hjärtat behövs ytterligare studier för att fastställa ett dos-respons samband.

Referenser

1. ROTO, P.: Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 32. Kobolt. Arbete och Hälso 1982:16.
2. WEINER, A.P. and CRAIG, K.K.: Toxicology of inhaled NiO and CoO in Syrian golden hamsters. *Am. J. Ind. Hyg. Assoc.* 33 (1972) 146-155.
3. ELINDER, C.-G. and FRIBERG, L.: Kobolt. In: *Handbook on the Toxicology of Metals* (FRIBERG, L., NORBERG, G. and VOLK, V.B. Eds.) Elsevier, Amsterdam 1979, pp 399-410.
4. SCHROEDER, H.A., NASON, A.P. and TIPTON, I.H.: Essential trace metals in man: Cobalt. *J. Chron. Dis.* 20 (1967) 869-890.

5. SUMINO, K., HAYAKAWA, K., SHIBATA, T. and KITAHARA, S.: Heavy metals in normal Japanese tissues. *Arch. Environ. Health*, 30 (1975) 487-494.
6. ALEXANDER, C.S.: Cobalt-beer cardiomyopathy. A clinical and pathological-coal study of twenty-eight cases. *Am. J. Med.* 53 (1972) 395-417.
7. SMITH, T., ECKHARD, C.J. and BARNBY, C.F.: Absorption and retention of cobalt in man by whole body counting. *Health Phys.* 22 (1972) 359-367.
8. ALEXANDERSSON, R. och LIDHUS, V.: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. IV. Koboltkoncentrationen i blod och urin som exponeringsindikator. Arbete och Hälso 1979:8.
9. KÄRKE, G. and BARON, J.: Hepatic mitochondrial cholesterol hydroxylase activity - a cytochrome P-450-catalyzed monooxygenation refractory to cobaltous chloride. *Biochem. Pharmacol.* 29 (1980) 845-847.
10. FABER, D.S., KARRS, C. and ZOTTOLI, S.J.: Dual transmission of morphologically mixed synapses. Evidence from postsynaptic cobalt injections. *Neuroscience* 5 (1980) 433-440.
11. TOLOT, F., GIRARD, R., DORRIT, G., TAQUERIN, G., GUY, P. and BOURRET, J.: Manifestations pulmonaires des "métaux durs". *Arch. Biol. Prof.* 31 (1970) 453-470.
12. LICHTENSTEIN, M.E., BARTL, F. and PIERCE, R.T.: Control of cobalt exposure during wet process tungsten carbide grinding. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* 36 (1975) 879-885.
13. ALEXANDERSSON, R.: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. II. Reduktion i andningsorganen vid olika grad av exposition i hårdmetallindustrin. Arbete och Hälso 1979:2.
14. SULLIVAN, J.F., GEORGE, R., BLUVAS, R. and EGAN, J.D.: Myocardial pathology of beer drinkers: Subsequent course. *Ann. Intern Med.* 70 (1969) 277-282.
15. BARBORIK, M. and DUSEK, J.: Cardiomyopathy accompanying industrial cobalt exposure. *Br. Heart J.* 34 (1972) 113-116.
16. KENNEDY, A., DORRAN, J.D. and KINGS, R.: Fatal myocardial disease associated with industrial exposure to cobalt. *Lancet* (1981) 412-413.
17. ALEXANDERSSON, R. och ÅTTERHÖG, J.-H.: Undersökningar över effekter av exposition i svensk hårdmetallindustrin. Arbete och Hälso 1980:9.
18. CRONIN, E.: Contact Dermatitis. Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York 1980.
19. FREGERT, S.: Manual of Contact Dermatitis. Munksgaard, Copenhagen 1974.
20. MENNE, T.: Relationship between cobalt and nickel sensitization in ferrous. *Contact Dermatitis* 6 (1980) 337-340.
21. WAHLBERG, J.E.: Thresholds of sensitivity in metal contact allergy. I. Isolated and simultaneous allergy to chromium, cobalt, mercury and/or nickel. *Berufsdermatosen* 21 (1973) 22-33.
22. WAHLBERG, J.E. and RÖHM, A.: Sensitization and testing of guinea pigs with cobalt chloride. *Contact Dermatitis* 4 (1978) 128-132.
23. ROTO, P.: Asthma, symptoms of chronic bronchitis and ventilatory capacity among cobalt and zinc production workers. *Scand. J. Environ. Health* 6, suppl. 1 (1980) 1-49.
24. WOLTERS, H.-G.: Zur Wirkung von Kobalt auf die Erythropoese. *Blut* 21 (1970) 105-127.

25. ALEXANDERSSON, R. och BERGMAN, K.: Undersökningar över effekter av exponering för kobolt. 1. Undersökning över exponeringsförhållandena i hårdmetallindustrin. Arbete och Hälsa 1978:20.
26. KANEHITSU, N., HARA, M. and KADA, T.: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. Mutat. Res. 77 (1980) 109-116.
27. SIRWER, M.A. and LOEB, L.A.: Infidelity of DNA synthesis in vitro: screening for potential mutagens or carcinogens. Science 194 (1976) 1431-1434.
28. SUTHERMAN, F.W.Jr.: Metal carcinogenesis in experimental animals. *Ed. Cosmet. Toxicol.* 9 (1971) 105-120.
29. VENUGOPAL, B. and LOCKEY, T.D.: Metal toxicity. In *Minerals. 2. Chemical Toxicity of Metals and Metalloids*, Plenum Press, New York and London 1978.
30. KAZANTZIS, G.: Role of cobalt, iron, lead, manganese, mercury, platinum, selenium and lithium in carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.* 40 (1981) 143-161.
31. HEATH, J.C.: The production of malignant tumours by cobalt in the rat. *Br. J. Cancer* 10 (1956) 669-673.
32. HEATH, J.C.: The histogenesis of malignant tumours induced by cobalt in the rat. *Br. J. Cancer* 14 (1960) 478-482.
33. SHAMAM, A.A., MARKS, V., LANCASTER, M.C. and DIFFREAU, G.N.: Fibrosarcoma induced by cobalt chloride in rats. *Lab. Anim.* 11 (1977) 43-46.
34. VOLLMAN, J.: Tierexperimente mit Intraström Arsen-, Chrom- und Kobaltdespot. *Schweiz. Z. Allg. Path. Bakt.* 1 (1940) 440-443.
35. SCHINZ, H.R. und UEBLINGER, E.: Der Metallkrebs; ein neues Prinzip der Krebszeugung. *Z. Krebsforsch.* 52 (1942) 425-437.
36. GILMAN, J.P.W.: Metal carcinogenesis. II. A study on the carcinogenic activity of cobalt, copper, iron and nickel compounds. *Cancer Res.* 22 (1962) 158-165.
37. GILMAN, J.P.W. and RUCKENBAUER, G.M.: Metal carcinogenesis. I. Observations on the carcinogenicity of a refinery dust, cobalt oxide and colloidal thorium dioxide. *Cancer Res.* 22 (1962) 152-157.
38. THOMAS, J.A. and THIERY, J.P.: Production Elective de Liposarcome chez des lapins par les oligoéléments zinc et cobalt. *C.R. Acad. Sci.* 236 (1953) 1387-1389.
39. BECH, A.O., KIPLING, M.D. and HEATHER, J.C.: Hard metal disease. *Br. J. Ind. Med.* 19 (1962) 239-251.
40. KEEFOOT, E.J., FREDRICK, W.G. and DOMETER, E.: Cobalt metal inhalation studies on miniature swine. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* 36 (1975) 17-25.

BILAGA

Analysmetoder för kobolt

Standardmetoden för bestämning av kobolt i damprover är atomabsorption med flämskemi efter uppsmältning av provet på mofbranfalter och upplösning av prov + fallter i salpetersyra. För ca 240 i provvolym onger NIOSH som litet hållvärde 20 - 200 ug Co/m³ (4). Den bästa alternativa metoden är analysmetoden med induktivt kopplad plasm (ICP). Konsistensen är av samma storleksordning som för atomabsorption (5). Bestämning med rörlig fluorescens direkt på filteret är också möjlig. Kemiska analysmetoder för kobolt, baserade på förgrengens, har numera spelat ut sin roll.

Bestämning av kobolt i biologiska prover är svår, vilket visas av de många motstridiga uppgifter på normalhalter som förekommer i litteraturen. I allmänhet gav äldre undersökningar betydligt högre värden än de nyaste. Den mest användbara analysmetoden är atomabsorption med grafitrörsteknik. Hållerna i blod eller urin från icke rökare exponerade är så låga, att någon analysmetod måste tillämpas. Lidums (3) analyser kobolt med hjälp av jonytare efter vätförskning av blodet med salpetersyra. Barfoot och Pritchard (1) gör komplexseparering av kobolt med 1-nitroso-2-naftol som komplexbildare. De senare har uppnått 95 % utbyte av kobolt och variationskoefficienten 3,7 %. Den normalvärdet som erhållits med dessa båda metoder är av samma storleksordning men stämmer inte helt överens. Lidums finner medelvärdet 0,5 ng/ml för helblod, Barfoot och Pritchard 2,4 ng/ml (1,6 för serum).

Kobolt kan även bestämmas med neutronaktivitetsanalys i biologiska prover. Krivan et al. (2) funn medelvärdet 0,22 ng/ml i plasma och 0,59 ng/ml i röda blodkroppar. Andra undersökningar från senare år med samma metod har varit i överensstämmelse med tidigare värden (1).

Referenser

1. BARFOOT, R.A. and PRITCHARD, J.G.: Determination of cobalt in blood. *Analyst* 105 (1980) 551-557.
2. KRIVAN, G., GEIGER, H. and FRANZ, E.: Bestimmung von Fe, Co, Cu, Zn, Se, Rb und Cs in NBS-Ochsensleber, Blutplasma und Erythrocyten durch INAA und MAS. *Fresenius' Z. Anal. Chem.* 305 (1981) 399-404.
3. LIDUMS, V.: Determination of cobalt in blood and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Atomic Abs. Newsletter*. 18 (1979) 71-72.

4. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed. Vol. 5, Method 173. General Procedure for Metals. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare. Cincinnati, Ohio, USA 1979.
5. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed. Vol. 7, Method 351. Trace elements. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare. Cincinnati, Ohio USA 1981.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: MOLYBDEN
(1982-10-27)

Allmänt

Molybden förekommer som metall och i föreningar med i huvudsak oxidationstolen +II, +III, +IV, +V och +VI. De vanligaste föreningarna i arbetsmiljön är molybdentrioxid, MoO_3 , och molybdat, MoO_4^{2-} .

Molybden används huvudsakligen som legeringsmetall i specialstål inom t ex ballindustrin. Molybdenföreningar används inom kemisk industri, bl a som katalysatorer. Vissa föreningar används som pigment.

Molybden är ett essentiellt ämne (spårämne) för både växter och djur. Hos däggdjur ingår molybden i några flavoproteinzymer, bl a xantinoxidas och aldehydoxidias (1,2).

Upptag, omställning, utsöndring

Upptag vid inandning av molybdendamm gör höjda halter molybden i plasma och urin (3). En medelhalt i luften av 9,4 $\mu\text{g Mo/m}^3$ under en arbetsdag gav en plasmahalt av 9-365 ng/ml (medelvärde 122) mot mindre än 34 ng/ml i kontrollgruppen. I matsvin har visats ett upptag, icke kvantifierbart, vid inhalation av sexvärdiga molybdenföreningar (1). Dyrerat absorberades inte molybdensulfid (upp till 285 mg Mo/m^3).

Absorption av molybden via mg-tornkornen , efter intag genom munnen, har hos råttor beräknats till ca 50 % (4, 5). Vid djurstudier har absorptionen hos däggdjur visats vara mellan 40 % och 85 % (1, 6, 7).

Såväl efter enstaka exponering som efter långtidsexponering ackumuleras molybden snabbt i njurar, lever och skelett, med de högsta koncentrationerna i njurarna (8, 9, 10). Utsöndringen av molybden sker huvudsakligen via njurarna (6, 11).

Den biologiska halveringstiden för molybden är inte särskilt mycket studerad. Vid en studie (8) med radioktivt märkt molybden givt i en engångsdos till försökspersoner, angavs försämrandet från blod följa ett tvåfasiskt förlopp; ett snabbt med en halveringstid på någon timme och ett långsammare med en halveringstid på ett par veckor.

Toxiska effekter

Det råder ett komplext förhållande mellan molybden, koppar och sulfat. Detta har i synnerhet studerats i boskap, där lösligare tycks vara specifikt kända liksom symptom (diarré, optillöshet, malsfärning av hår, ledsmörvletter och i de allvarligaste fallen död) som vid kopparbrist (12), vilket anses bero på att molybden förhindrar upptag av koppar om sulfatintaget är otillräckligt. Å andra sidan ger brist på molybden upphov till kronisk kopparförgiftning hos boskap (2).

Det föreligger endast ett fåtal studier som beskriver toxiska effekter av molybden på människor. Lösliga molybdenföreningar är mer toxiska än svår-lösliga.

Vid en studie av 25 arbetare (medelålder 30 år) i en fabrik där molybdenoxid framställs ur molybdensulfid och där lufthalten var $9,4 \text{ mg Mo/m}^3$ (lidsvägt medelvärde), noterades förhöjda halter i serum av urinsyra och ceruloplasmin (kopparinnehållande protein) (3). Arbetarna, med en genomsnittlig anställningstid på 4 år, klagade över ledvärk och huvudvärk i högre grad än kontrollgruppen. I en rysk studie (13) har rapporterats förhöjda halter urinsyra i blod hos 34 av 37 arbetare, vilka klagade över ledbesvär. Ledbesvär och sjukliggande symptom har även rapporterats från Armenien, där befolkningen haft ett högt intag av molybden via födan (14).

I en annan rysk studie (15) rapporterats pneumonit och lungcancerförändringar hos 3 av 19 arbetare som exponerats för metalliskt molybden och molybdentrioxid. De hade exponerats i 4 - 7 år för koncentrationer mellan 1 och 19 mg Mo/m^3 .

Inhalation av molybdenföreningar i höga koncentrationer har i djurförsök givit upphov till slemhinneöverkom i luftvägarna (11).

Amoniummolybat är mutogent för bakterien *Escherichia coli* (16) och tillväxtfrämjande för en *Bacillus subtilis*-mutant (17). Intrapertonealt (i bukhålan) injicerad molybdentrioxid ökar frekvensen spontana Jungdöden hos mäss (18, 19). Värdet av denna typ av experimentella studier är omdiskuterat.

I ett sensibliseringstest (Guinea pig maximization method) har molybdenklorid, MoCl_5 , givit ett positivt utslag medan natriummolybat var negativt (20).

Några studier som beskriver teratogenicitet i samband med exponering för molybden har inte återfunnits i litteraturen.

Slutsatser

Några dos-respons eller dos-effekt förhållanden går inte att beskriva på basis av tillgängliga data. Svårsliga salter är mindre toxiska än lösliga liksom salter. Det har förekommit ledbesvär hos personer yrkesmässigt exponerade för lösliga molybdenoxider, $9,4 \text{ mg Mo/m}^3$, i 4 år (medelvärden) och lung-effekter vid yrkesmässig exponering för denna innehållande metalliskt molybden och svårsliga molybdentrioxid, 1 - 19 mg Mo/m^3 , i 4 - 7 år.

Referenser

1. FRIBERG, L.: Molybdenum. In: Handbook of the Toxicology of Metals (FRIBERG, L., NORDBERG, G.F. and VOJK, V.B. Eds.) Elsevier, Amsterdam 1980, pp 531-539.
2. UNDERWOOD, E.J.: Trace metals in human and animal health. J. Hum. Nutr. 35 (1981) 37-48.
3. WALRAVENS, P.A., HOURI-ERASO, R., SOLOMONS, C.C., GIAPPILLI, W.R. and BENLEY, G.: Biochemical abnormalities in workers exposed to molybdenum dust. Arch. Environ. Health 34 (1979) 302-308.
4. TIPTON, I.H., STEWART, P.L. and DICKSON, J.: Patterns of elemental excretion in long term balance studies. Health Phys. 16 (1969) 455-462.
5. WESTER, P.O.: Trace element balances in relation to variations in calcium intake.therosclerosis 20 (1974) 207-215.
6. NEILANDS, J.B., STROCK, F.M. and ELYBIEM, C.A.: Molybdenum in the nutrition of the rat. J. Biol. Chem. 172 (1948) 431-439.
7. VAN CAMPEN, D.R. and MITCHELL, E.A.: Absorption of Cu^{64} , Zn^{65} , Mo^{99} and Fe^{59} from ligated segments of the rat gastrointestinal tract. J. Nutr. 86 (1965) 120-124.
8. ROSOFF, B. and SPENCER, H.: Fate of molybdenum-99 in man. Nature 202 (1964) 410-411.
9. ROBINSON, G.A., McCARTER, A., ROWSELL, M.C.; MEADS, E.B., RIDDELL, P.E. and TAYLOR, P.A.: The biological half-life of molybdenum-99 in normal and nutritionally deficient cows. Am. J. Vet. Res. 25 (1964) 1040-1043.
10. ROSOFF, B. and SPENCER, H.: The distribution and excretion of molybdenum-99 in mice. Health Phys. 25 (1973) 173-175.
11. BELI, M.C., DIGGS, B.G., LOWREY, R.S. and WRIGHT, P.L.: Comparison of Mo^{99} metabolism in swine and cattle as affected by stable molybdenum. J. Nutr. 84 (1964) 367-372.
12. JABRELL, W.M., PAGE, A.L. and EISENIT, A.A.: Molybdenum in the environment. Residue Rev. 74 (1980) 1-43.
13. AKOPYAN, O.A.: refererat i ref. 1.

14. KOWALSKIY, V.V. and VANDAVAY, G.A.: refererad i ref. 1
15. MOGILEYSKAYA, O.Y.: refererad i ref. 1.
16. NISHIOKA, H.: Mutogenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat. Res.* 31 (1975)185-189.
17. KANEWATSU, N., HARA, M. and KADA, T.: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.* 77 (1980) 109-116.
18. STONER, G.D., SHIKIN, M.B., TROXEL, M.C., THOMPSON, T.L. and TERRY, L.S.: Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res.* 36 (1976) 1744-1747.
19. SHIKIN, M.B., STONER, G.D. and THIES, J.C.: Lung tumor response in mice to metals and metal salts. *Adv. Exp. Med. Biol.* 91 (1977) 85-91.
20. BOWAN, A.: WÄHLBERG, J.E. and HÄGELTHORN, G.: Sensitizing potential of beryllium, copper and molybdenum compounds studied by the guinea pig maximization method. *Contact Dermatitis* 5 (1979) 332-333. (*Erratum. Contact Dermatitis* 6 (1980) 160).

BILAGA

Analys av molybden

Provtagning sker löppligen på filter av olika slag. Om man önskar bestämma lösliga molybdenföreningar, verkas filtret med varmt vatten, och lösningen analyseras med atomabsorptionsteknik (313,5 nm). Lustgas-oxetylendiga måste användas. Enligt NIOSH (1) är löppligt haltområde för 90 i luftprov 0,15 - 15 mg/m³. Störningar av aluminium elimineras genom att man tillsätter en konstant mängd aluminium vid alla analyser. Störningar av kalcium kan bestämmas genom tillsats av lanthan.

För olösliga molybdenföreningar liksom för bestämning av total rångöd molybden upplöses filter och damm i en blandning av salpetersyra och perklorosyra eller alternativt i alkali, om detta är löppligare (2).

Högare känslighet än för atomabsorption kan uppnås med emissionspektrografi och glasbrännare (ICP). Vid våglängden 281,6 nm kan ca 70 ng Mo per filter påvisas (3).

Referenser

1. NIOSH: *Manual of Analytical Methods*. 2nd Ed. Vol. 3. Method S 193. Molybdenum, Soluble Compounds. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
2. NIOSH: *Manual of Analytical Methods*. 2nd Ed. Vol. 3. Method S 376. Molybdenum, Insoluble Compounds. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
3. NIOSH: *Manual of Analytical Methods*. 2nd Ed. Vol. 7. Method 351. Trace Elements. U.S. Dept. Health, and Human Services, Cincinnati, Ohio 1981.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN, FALATER
(1982-12-08)

Inledning

Denna översikt baserar sig delvis på Nordiska Expertgruppens kriteriedokument (9) och sammanställningar av Thomas (44), Lawrence (23) och IARC (15). Därunder redovisas en hel del andra data.

Falater är diästrar av ftalsyra. Den praktiskt viktigaste är di(2-etylhexyl)ftolat (DEHP). Dioktylftolat (DOP) betecknar ibland DEHP ibland di-n-oktylftolat. Andra viktiga föreningar är dibutylftolat (DBP), butylbensylftolat (BBP), dimetylftolat (DMP) samt diisodecylftolat (DIDP). De fysikalisk-kemiska egenskaperna är redovisade i den Nordiska Expertgruppens kriteriedokument (9).

Största delen av ftolaternas, diästrarnas av ftalsyra och alifatiska eller aromatiska alkoholer, används som mjukgörare i plast, främst polyvinylklorid (PVC). En mindre mängd ftolat används för andra ändamål, t ex för tillverkning av bekämpningsmedel (dimetylftolat som insektsrepellent), kosmetika, ommulltjän och smörjmedel.

Exponering

Falater exponeringen i arbetsmiljön sker vid framställning av falater, tillfärsel av falater till plast samt bearbetning av mjukgjord plast. Vid bearbetning och kalanderering (stor kontaktyla samt hög temperatur, 180-200°C) är exponeringsrisken störst. Kalanderering är en metod för utvalning av plastiska material till folie etc. På grund av de låga mättnadskoncentrationerna (20°C: DEHP 0,003 mg/m³ och DBP 0,26 mg/m³) sker oftast inhalationen av falater i arbetsmiljön i form av damm. Yrkesslag exponering kan uppgå till 20 mg/dag (se tabell 2). I utländska undersökningar har rapporterats 0,01-66 mg/m³ (12, 27, 43).

Vad gäller exponeringen från den allmänna miljön har mycket varierande sluffor rapporterats. Bland annat pga kontaminationsproblemen måste dock resultatet tas med reservation. I Kanada exponeras en vuxen får i genomsnitt ca 0,1 mg ftolat/dag (luft 15 µg, vatten 3 µg samt födan 80 µg) (24).

Humorblod kan vid förvaring i DEHP-mjukgjord plast (4°C) uppta 0,25 mg DEHP/

100 ml/dag (18). Blodtransfusion kan således ge betydande exponering (tillsammans med transfusion) liksom hämodialys.

TABELL 1. Omräkningsfaktorer för luftkoncentrationer

Förening	Förkortning	1 mg/m ³ = (ppm)*	1 ppm = (mg/m ³)*
Dimetylftolat	DMP	0,13	7,9
Dietylftolat	DEP	0,11	9,1
Dibutylftolat	DBP	0,09	11,3
Butylbensylftolat	BBP	0,08	12,8
Di-(etylhexyl)-ftolat	DEHP	0,06	15,9
Dioctylftolat	DOP	0,06	15,9
Diisodecylftolat	DIDP	0,05	18,3

* Vid 20°C och 101,3 kPa

TABELL 2. Lufthalter i andningszonen av falater (summa DEHP, BBP och DIDP) vid en svensk industri (från ref. 29).

Process	Halt (mg/m ³)
Falattillverkning	
Kalanderarkbore	0,2
Valsverksförare	2,0
Reparatörer	0,3
Bländare	0,02
Övrig personal	0,06
Tillverkning av PVC-matte	
Maskinsktare	0,4
Övrig personal	0,1

Upptag, distribution, omvandling, utsöndring

Upptag

Inga data finns angående upptaget i lungorna, varken av änga eller oerosol. Vid oral engångsdos DEHP absorberas ca hälften från mag-tarmkanalen hos råttor (8). Det föreligger inte full klarhet ifall ftalaterna upptogs från mag-tarmkanalen som intekt dieter eller som monoester (2, 45). Jämförelse av utsöndringen i faeces och gallen ontyder att viss reabsorption av i gallen utsöndrad ftalol/metabolit förekommer från tarman (42). Data är emellertid inte entydiga (8). Oliskhet i upptag mellan olika djurarter föreligger somomklit. Av par os tillförd dos återfanns 40, 20 resp 80 % i urinen från råttor, hund och gris (16). Upptagningsundersökningar av ftalater hos människa är mycket begränsade. Två män som 1945 intog 5 resp 10 g DEHP oralt utsöndrade i urinen 4,5 % av de intagna doserna inom 24 timmar efter intaget (7). Vid djurförsök har det visats att upptaget genom huden är obetydligt men att det ökar upp till maximalt 10-20 % av opplöserad mängd då mjölksyltorlaken för ftalaten minskar (3).

Distribution

Vid kronisk peroral tillförsel av DEHP till gravida återfanns ftalol/ftalolmetaboliter främst i Lever, Lunga, fettväv och njure. Upptaget i hjärna är lågt. Samma fördelning ses efter introvenös tillförsel via blod som ekvillbrerats med ftalolat genom kontakt med mjukgjord PVC. Hos två opor, undersökta efter avslutad introvenös exponering, har man funnit de högsta halterna i fettväv och lever. Även testiklar innehöll ftalol (17). Analyser av organ från patienter som exponerats för DEHP från mjukgöret i plast i blodtransfusions- eller hämodialysutrustning (18, 45), har visat halter upp till ca 20 mg/kg i olika organ. Dock kan lika höga halter föreligga hos obefrånade personer. Kontaminations- och analysproblemen har sannolikt varit avsevärda. Vid introvenös tillförsel av en emulsion (ofysiologiskt) ses högre halter i Lungan.

Inhalationsstudier saknas nästan helt. En japansk undersökning (ej översatt, engelsk abstrakt) antalar dock att vid inhalation av DBP sker distribution bl a till hjärna och Lungor hos råttor (20).

Biotransformation

DEHP och DBP utsöndras helt eller nästan helt i metaboliserad form medan dimetylftalol utsöndras i mindre utsträckning i metaboliserad form. Metabolism av DEHP sker genom hydrolys till mono-(2-etylhexyl)ftalol, som kan oxideras vidare vid inokolatomen (ω -oxidation) eller föregående kolatom (ω -oxidation), varvid primära eller sekundära alkoholgrupper bildas. De bildade alkoholgrupperna kan sedan oxideras vidare till motsvarande keton eller syra. Ju pldröre ftalaten är desto större betydelse får motsvarande monoester i det metaboliska mönstret, dvs hydrolys till monoester sker i större utsträckning hos dimetylftalol än hos DEHP (1). Hydrolys till monoester kan ästadkomas in vitro av preparat från sövål lever, njure, lunga som tarm. Någon väsentlig skillnad har ej erhållits mellan preparat från människa och råttor (5, 22). Dimetyl-, dietyl- och di-n-butylftalol hydrolyseras snabbare än dietylhexyl-, di-n-oktyl- och dicyklohexylftalol. Då tarmlumhämna kan hydrolysera ftalol till monoester är det sannolikt att oralt administrerat ftalol når kroppen som monoester.

Hos primärer glukuronid-konjugeras urimetaboliterna från DEHP. Hos råttor glukuronid-konjugeras DBP-metaboliterna men inte DEHP-metaboliterna. Transfusionspatienter utsöndrar 80 % av tillförd dos DEHP som glukuronid-konjugat (34).

Det är inte klart hurvida biotransformation (detoxifiering eller aktivering) i tarmlumen, i tarmvägg och lever av peroralt tillförd ftalol är av betydelse för toxiciteten vid denna administrationsväg jämfört med inhalationsstillförsel. Dock finns vissa data som talar för att den akuta toxiciteten av monoestern är högre än den av ftalaten själv (35).

Utsöndring

Ftalater utsöndras via urin och galla. Både introvenös och oral DEHP-geminstreerad dos till råttor utsöndras till ca 50 % i faeces. Av en introvenös resp oral engångsdos DEHP utsöndras i gallen 24 % resp 5 % inom 24 h (8, 41). Hund utsöndrar något mindre i urinen, gris avsevärt mer. Hos människa utsöndras av genomblodtransfusion tillförd DEHP-dos inom 8 h 50 % och inom 24 h 60-70 % (34, 37).

Begränsade data tyder på att DBP i större utsträckning än DEHP utsöndras i

urinen hos råtta (42).

Kinetik

I en studie baserad på sex transfusionspatienter har elimineringskonstanten av DEHP ur blod beräknats ske med en halveringstid på 1 medeltal 28 min (37). Detta innebär att DEHP försvinner ur blodet och därvid sannolikt går till andra organ. Andra humandata talar för en total eliminering från kroppen med en halveringstid på mindre än 8 h. Studium av organ på öppen längd tid (5 och 14 månader) efter avslutad exponering har emellertid visat kvarstående halter, framför allt i fettväv och lever (vid 5 månader upp till 20 mg/kg), vilket visar att en viss ackumulationsbendens kan föreligga (17). Begränsade data tyder på skillnader i utsöndringshastigheten av DEHP mellan råtta, hund och gris (snabbast) (16). Det är inte klart vilken art som är mest likt människa. Data som belyser eventuella skillnader mellan olika fetalater saknas.

Akut toxicitet

Fetalaternas akuta toxicitet är låg. För de med kort släktledja (från dimetyltill diisobutylfetalat) anges LD_{50} till 2-10 g/kg och för de med lång släktledja (DEHP och DCP) anges LD_{50} till över 25 g/kg för råtta, mus och kornk vid intraperitoneal och peroral tillförelse. Man förm vid LD_{50} "cloudy swelling" i lever och njure (7). Vid tillförelse av DEHP till råtta genom blodtransfusion är LD_{50} angivet till 200 mg/kg. Men förm skada på lungvävnad (35). En försöksperson som åt 10 g dibutylfetalat, blev illamående, yr och fick en reversibel toxisk nefrit (njurinförändring) (3).

Kronisk toxicitet

Djurerperimentella data

Lever

Sju rhesusapor transfunderades med DEHP utlöst i plasma eller blodplättor under ett år med totalt 21,3 mg/kg (0,06 mg/kg/dag). Fyra av sju hade abnormt leverfunktionsstest (Bromsulftalainbelastning). Sex hade abnorm leverhistopatologi. Hos ett flertal av aporna kvarstod de patologiska förändringarna 14 månader efter senaste transfusion (17). Vidare har iller som fick 1 % DEHP i födan i 14 månader (1200 mg/kg/dag) fått ökad leverväikt och man förm såväl blockensiska som morfologiska förändringar (21). Hos råtter utfod-

rade med 200 mg DEHP/kg/dag under ett år förm man ökad leverväikt utan histologiska förändringar. Man förm ingen effekt vid 60 mg/kg/dag (4). Det har påvisats att DEHP ger upphov till ökad peroxisomtillväxt (9). Peroxisomer är cellorganeller i vilka bl a fettsyraoxidation och vitperoxidnedbrytning äger rum. Ökad fettsyraoxidation kan leda till sjukling av blodfetthalten.

Njure

Hos hund, som utfodrats med omkring 90 mg DEHP/kg/dag under ett år, förm man en måttlig njurskada ("cloudy swelling"), medan man inte förm någon säker effekt på njure hos hundar som fick ca 60 mg/kg/dag (4). Hos mus som per os tillfördes DEHP i 3 månader i dosen 500 mg/kg/dag såg man njurskador (33).

Blodbildande organ

Råtter utfodrades med DEHP i doser på ca 150-170 och 1400 mg/kg/dag i 17 veckor. På de högsta doserna sågs märskad blodkroppsvolym och hos hannarna även reducerad hemoglobinhalt vid högsta koncentration (13).

Nervsystemet

En viss hämmande effekt på centrala nervsystemet har beskrivits hos råtter, som injicerats i bukholmen med 500 mg DEHP/kg i engångsdos (36).

Reproduktionsorganen

Det har visats effekt på testiklar vid peroral tillförelse av mycket höga doser DEHP och DEHP hos råtter i form av märskad organväikt, påverkad spermabildning samt märskad zinkhalt. Påverkan av testiklarna har påvisats för dipentyl-, dihexyl-, diisobutyl-fetalat. De motsvarande monoesterna verkar ge liknande effekt, medan ingen effekt ses vid tillförelse av alkoholen efter fetalsyra (6, 14, 31, 32). För DEHP har påvisats ett dos-respons-förhållande med påverkan på testiklar ned till 140 mg/kg/dag under en 17 veckors per os-behandling av råtter (13).

Foster

Hos råtter och möss som under druktigheten tillfördes olika fetalater genom födan eller intraperitonealt har man sett ökad fosterresorption, ökat antal dödfödda, förhöjd missbildningsfrekvens samt nedsatt födelsevikt. Det verkar vara skillnad på de olika fetalaternas förmåga att påverka fostret. Hos möss

Fann man ingen effekt vid peroral exponering på 70 mg/kg/dag för DEHP. Det sågs dos-responsförhållande. Någon ackumulering i fostret verkar inte ske (39, 40).

Genotoxiska effekter

I test med solenella-bakterier har DEP och DEP visat sig vara mutagens (9). Man har också funnit mutogen effekt på embryonala hamsterceller. Efter parning med hormonell behandling med höga doser (1/3 av LD₅₀ och högre) DEP in-
terpositionerat sågs en ökning i tidig fosterdöd, vilket talar för uppkomst av dominanta letalgener (40).

Cancerogena effekter

National Cancer Institute (30) i USA har visat att DEHP tillfört i doser på 3-6 g/kg kost till möss och 6-12 g/kg kost till råttor under två år medförde ökad frekvens av hepatocellulära carcinom och adenom i förhållande till en kontrollgrupp. Doseerna motsvarar grovt räknat 300-1000 mg/kg/dag. DEHP är ett betrakta som carcinogen (15).

Övriga dos-effekt- och dos-respons-data

För råttor, marsvin och hund som behandlades per os under 1-2 år med 60 mg DEHP/kg/dag eller mer fann man inga toxiska effekter (4).

Endast en relevant inhalationsstudie har gjorts (19). Råttor inhaleerde DMS i koncentrationer på resp 0,5 och 50 mg/m³ 6 tim 6 dagar/vecka i 6 månader. Båge grupperna uppvisade en lägre tillväxt än kontrollgruppen. Oklarhet bl o angående hantering av kontrollgruppen gör emellertid att säkra konklusioner om fyndets relevans inte kan dras. Om man räknar med 100 % absorption, motsvarar den låga exponeringsnivån grovt räknat 0,1 mg/kg/dag och den höga 10 mg/kg/dag.

Humandata

Luftrånsen för DEP uppges ligga i området 0,3-1,5 mg/m³ (26).

I en sovjetisk undersökning studerades 147 arbetare i en plastindustri, vilka främst använde dibutylftalat, högre alkylftalater och bensylbutylftalat men även en lång rad andra ämnen (27). Anställningstiden var 1/2-19 år (medan i området 6-10 år). Halten av mjökgärare i luften var 1,7-66 mg/m³. Man

fann 47 personer med uttalad motorisk och sensorisk perifer neuropati. Det anges att prevalensen och graden av skada steg med anställningstiden (82 % affekterade bland personer exponerade mer än 10 år). Man fann också en minskning av trombocyter, leukocyter och hemoglobinnivå i blodet. Flera oklorber föreligger angående undersökningen; Exponeringen för ftalater är oklar. Gruppen var exponerad för tricresylfosfat. Det är väldigt att tri-orto-cresylfosfat ger en sjukdomsbild av beskriven typ. Kontrollgrupp saknades.

I en italiensk undersökning fann man att 12 arbetare av 23 hade tecken på polyneuropati (12). De arbetade med produktion av ftalater (fr a DEP, DEHP och DOP). Genomsnittsanställningstiden var 4,5 år. Ingen med under 2 års anställning hade polyneuropati. Koncentration i luften var 1-60 mg/m³ (uppskattat genomsnittsvärde 5 mg/m³). Sex arbetare med polyneuropati togs ur exponering. Efter ett år hade tre blivit bättre. Exponeringsuppgifterna är dock vaga, adekvat kontrollgrupp, diskussion av confounders (t ex ålder och alkohol) saknas. Slut slutsatserna blir därför mycket begränsade, vilket författarna själva också påbörjat.

I en svensk undersökning fann man inga tecken på polyneuropati (klinisk bedömning) i en PVC bearbetande industri där 54 arbetare (medelansställningstid 8 år) exponerades för DEP, BBP och DIDP i koncentrationer upp till 2 mg/m³ (merparten under 0,5 mg/m³) (29).

Ingen ökad frekvens kromosomaberrationer förelåg i förhållande till en kontrollgrupp hos 10 arbetare exponerade under 10-30 år (genomsnitt 22 år) för DOP (DEHP) i koncentrationen 0,01-0,16 mg/m³ (42).

På en dialysoenhet fick 3 patienter toxisk hepatit. Man misstänkte att den var förorsakad av dietylftalat från dialysmateriet (18-33 behandlings- under 5 månader). Det förelåg ingen möjlighet till uppskattning av den dos ftalater som överförts till patienten (27). I andra undersökningar har dosen skattats till upp till 150 mg ftalat/dialys.

Ftalater, som är frätande, och ftalater kan orsaka hudskada (25). De kan också, ibland sällan, ge upphov till kontaktallergi (10, 11).

Slutsatser

Arbetsmiljön i Sverige kan leda till exponeringar för upp till 2 mg/m³ (not-svarande ca 20 mg/dag). Detta är en till två tioploenser över bakgrundsexpo-

neringen. Exponeringar i samma storleksordning som i arbetsmiljön kan orsaka av blodtransfuser.

Ftalaternas biotransformeras till monoestrar och derväl av dessa och utskändas i urinen. Det finns ett snabbt utsöndringsförlopp men även data som talar för en långsammare eliminering, varför man får räkna med en viss ackumulationsrisk. Tillräckliga data talar för att betydande skillnader föreligger i metabolism mellan olika ftalater och olika djurarter. Data som belyser eventuella skillnader i metabolism vid olika administrationsvägar saknas.

Ftalaternas toxicitet beror troligen på monoesterna eller deras metaboliter.

I olika djurexperimentella studier har noterats särskilt minskad kroppstillväxt, förändringar i lever, njure, testis och ibland blodet. Teratogena effekter har rapporterats liksom mutagen i olika testsystem. Vid peroral tillförsel av mycket höga doser DEHP har hos två djurslag noterats levertumörer. Det är inte klart huruvida de olika ftalaternas skilljer sig åt i toxicitet.

Peroral kroniska djurexperimentella toxicitetsstudier har vid exponeringar på 60 mg/kg/dag eller mindre för olika ftalater inte visat några toxiska effekter.

Inhalationsstudier saknas nästan helt. En kronisk studie på råtta med DBP (0,5 mg/m³) skulle möjligen kunna tala för högre toxicitet än vid peroral tillförsel. Oklarhet föreligger emellertid om försöksbetingelserna. Studier med intravenös infusionsstillförsel kan dock tala i samma riktning; ca 0,1 mg/kg/dag har givit levereffekter hos apa. Frågan bör utredas.

Data om humanotoxicitet är minst sagt sparsamma. I två studier har rapporterats klara effekter på perifera nervsystemet vid exponering för 1-66 mg/m³ (DBP och andra föreningar). Invändningar kan emellertid riktas mot underskildningarna. I en svensk studie där merparten av arbetarna exponerades för DEHP, BHP och DHP i hölter upp till 0,5 mg/m³ (få arbetare ändt upp till 2 mg/m³) fann man inga tecken på polyneuropati. Effekter på lever har inte rapporterats hos yrkesmässigt exponerade. Data från andra organ är än mer ofullständiga. Studier av teratogenicitet och carcinogenicitet saknas.

Data som kan laggas till grund för beskrivning av dos-effekt- och dos-responshöllanden hos människor vid inhalationsexponering för olika ftalater är således synnerligen sparsamma. Studier av exponerade grupper är angelägna.

1. ALBRO, P.W., MOORE, B.: Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J. Chromatogr.* 94 (1974) 209-218.
2. ALBRO, P.W., THOMAS, R., FISHER, L.: Metabolism of diethylphthalate by rats. Isolation and characterization of the urinary metabolites. *J. Chromatogr.* 76 (1973) 321-330.
3. AJITAN, J.: Toxicity and health threats of phthalate esters? Review of the literature. *Environ. Health Perspect.* 3 (1973) 3-26.
4. CARPENTER, C.P., WEIL, C.S., SMYTH, H.F.: Chronic oral toxicity of di-(2-ethylhexyl)phthalate for rats, guinea pigs and dogs. *Ind. Hyg. Occup. Med.* 8 (1953) 219-226.
5. CARTER, J.E., ROLL, D.B., PETERSEN, R.V.: The in vitro hydrolysis of di-(2-ethylhexyl)phthalate by rat tissues. *Drug Metab. Dispos.* 2 (1974) 341-343.
6. CATER, B.R., COOK, M.W., GANCOLLI, S.D., GRASSOR, P.: Studies on dibutylphthalate-induced testicular atrophy in the rat: effect on zinc metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41 (1977) 609-618.
7. CHAFFER, C.B., CARPENTER, C.P., SMYTH, J.R.H.F.: Acute and subacute toxicity of di-(2-ethylhexyl)phthalate with note upon its metabolism. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 2 (1945) 130-135.
8. DWIET, J.W., BRATT, H.: The absorption, metabolism and tissue distribution of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicol.* 2 (1974) 51-65.
9. EKSTRÖM, K.: Nordiska experimenter för giftsvirkesdokumentation. 31. Ftalater. Arbete och Hälso 1982:12.
10. FISHER, A.A.: *Contact Dermatitis*. 2nd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1978, p 186 and p 399.
11. FREGERT, S.: *Manual of Contact Dermatitis*. 2nd Ed. Munksgaard, Copenhagen 1981, p 44.
12. GILLOI, R., FILIPPINI, G., BILGERONI, C., MASSETTO, N., TERRA, T., ROERI, R.: Studio neurologico tossicologico e farmacologico di una popolazione operante odetta allo produzione di ftalati. *Med. Lavoro* (1975) 620-631.
13. GRAY, T.J.B., BUTTERWORTH, K.R., GAUNTY, I.F., GRASSO, P., GANCOLLI, S.D.: Short-term toxicity study of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 15 (1977) 389-399.
14. GRAY, T.J., BUTTERWORTH, K.: Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch. Toxicol. Suppl.* 4 (1980) 452-455.
15. IARC: Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 28. Some Industrial Chemicals and Dyestuffs. IARC, Lyon 1982, pp 269-294.
16. IKEYA, G.J., SAPIENZA, P.P., COWILLIEN, T.M., FARBBER, T.M., VENTLON, E.J.: Comparative distribution, excretion and metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rats, dogs and miniature pigs. *Food Cosmet. Toxicol.* 18 (1980) 637-642.
17. JACOBSON, M.S., KEVY, S.V., GRAND, R.J.: Effect of a plasticizer leached from polyvinyl chloride on the subhuman primate: a consequence of chronic transfusion therapy. *J. Lab. Clin. Med.* 89 (1977) 1066-1079.

18. JAEGER, R.J., RUBIN, R.J.: Migration of a phthalate ester plasticizer from polyvinyl chloride blood bags into stored human blood and its localization in human tissues. *New Engl. J. Med.* 287 (1972) 1114-1118.
19. KAWANO, M.: (Toxicological studies on phthalate esters. 1. Inhalation effects of dibutyl phthalate (DBP) on rats). *Jap. J. Hyg.* 4 (1980) 694-692 (in Japanese).
20. KAWANO, M.: (Toxicological studies on phthalate esters. 2. Metabolism, accumulation and excretion of phthalate esters in rats). *Jap. J. Hyg.* 4 (1980) 693-701 (in Japanese).
21. LAKE, B.G., BRANTON, B.G., GANCOLLI, S.D., BUTTERWORTH, K.R., GRASSO, P.: Studies on the effects of orally administered di-(2-ethylhexyl)phthalate in the ferret. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6 (1976) 341-356.
22. LAKE, B.G., PHILLIPS, J.C., LINELL, J.C., GANCOLLI, S.D.: The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39 (1977) 239-248.
23. LAWRENCE, W.H.: Phthalate esters: The question of safety. *Clin. Toxicol.* 13 (1978) 89-139.
24. LEWY, T.D.: The production, use and distribution of phthalic acid esters in Canada. *Environmental Contaminants Inventory Study No. 4.* (1977) Burlington, Canada.
25. MALTEN, K.E., ZIEGLER, R.L.: Industrial Toxicology and Dermatology in the Production and Processing of Plastics. Elsevier Publ. Co., Amsterdam 1964.
26. MEN'SHIKOVA, T.A.: Hygienic evaluation of dibutylphthalate in relation to the use of polymer finishes in shipboard living quarters. *Hyg. Sanit.* 39 (1971) 349-353.
27. MILKOV, L.E., ALDYREVA, M.V., POROVA, T.B., LOPUKHINA, K.A., LAMVENKO, Y.L., MALYAR, L.M., SHAKHOVA, T.K.: Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films on PVC resins. *Environ. Health Perspec.* 3 (1973) 175-178.
28. NEREGARD, J., NIELSEN, B., FAURBY, V., CHRISTENSEN, P., NIELSEN, O.: Plasticizers in PVC and the occurrence of hepatitis in a hemodialysis unit. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 5 (1971) 141-145.
29. NIELSEN, J., KJESSEN, B.: Exposition for ftalater och halsoallstland hos arbeteare i PVC-beorbejande industri. Rapport från Ykesmedicinska kliniken vid Lasorettet i Lund. 31. Nord. Ykeshyg. Motet, Reykyovik 1982, pp 137-138.
30. NTP: Technical Report on the Carcinogenesis Bioassay of di-(2-ethylhexyl)phthalate in F344 rats and B6C3F mice. NIH Publication No. 81-1773, 1982.
31. OISHI, S., HIRAKA, K.: Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: Effects of zinc and testosterone concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53 (1980) 35-41.

33. OMBI, Y.: Recent progress in safety evaluation on plasticizers and plasticizers and their controlled use in Japan. *Environ. Health Perspec.* 17 (1976) 203-209.
34. PECK, C.C., ALBRO, P.M., HASS, J.R., ODM, D.G., BARRETT, B.B., BAILEY, F.J.: Metabolism and excretion of the plasticizer di-(2-ethylhexyl)phthalate in man. *Clin. Res.* 26 (1978) 101 A.
35. RUBIN, R.J., CHANE, J.C.E.: Effect of intravenous administration of the solubilized plasticizer di-(2-ethylhexyl)phthalate on the lung and on survival of transused rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45 (1978) 230.
36. RUBIN, R.J., JAEGER, R.J.: Some pharmacologic and toxicologic effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate and other plasticizers. *Environ. Health Perspect.* 3 (1973) 53-59.
37. RUBIN, R.J., SCHIEFER, C.C.A.: Fate in humans of the plasticizer di-(2-ethylhexyl)phthalate arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. *Transf.* 16 (1976) 330-335.
38. SHIOYA, K., CHOU, M.J., NISHIMURA, H.: Embryotoxic effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and di-n-butylphthalate (DBP) in mice. *Environ. Res.* 22 (1980) 245-253.
39. SINGH, A.R., LAWRENCE, W.H., AJTIAN, J.: Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J. Pharm. Sci.* 61 (1972) 51-55.
40. SINGH, A.R., LAWRENCE, W.H., AJTIAN, J.: Mutagenic and antifertility sensitivities of mice to di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and dimethoxyethylphthalate (DMEP). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 29 (1974) 35-46.
41. TANAKA, A., KADACHI, T., TAKAHASHI, T., YAMADA, T.: Biochemical studies on phthalate esters. I. Elimination, distribution and metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicol.* 4 (1975) 253-264.
42. TANAKA, A., MATSUMOTO, A., YAMADA, T.: Biochemical studies on phthalate esters. III. Metabolism of dibutylphthalate (DBP) in animals. *Toxicol.* 9 (1978) 109-123.
43. THIESS, A.M., FLEIG, J.: Chromosomenuntersuchungen bei Mitarbeiterinnen und Exposition gegenüber Di-2-ethylhexylphthalat (DEHP). *Zbl. Arbeitsmed.* 28 (1978) 351-355.
44. THOMAS, J.A., DARBY, T.D., WALLIN, R.F., GARVIN, P.J., MARTIS, L.: A review of the biological effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45 (1978) 1-27.
45. WALLIN, R.F., KLAMER, B., NICORA, R.W., THOMPSON, C.R.: Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolism in animals and post-transfusion tissue levels in man. *Bull. Por. Dev. Assoc.* 28 (1974) 278-287.

BILAGA

Analys av Ftalater

Provtagnings av luftprover på membranfilter rekommenderas av NIOSH (5, 6). Man måste räkna med att ftalaterna kan förekomma även i ångfasen. Provtagnings i Impinger har beskrivits (8). Fastt adsorbenter har prövats i några fall, såsom en kombination av polyuretanskum och glasfiber (?), eller Florisil (ett magnesiumsilikat) med 3 % vatten (3).

Analysen av ftalater utföres med gaskromatografi och flammjonisations- eller electron capture detektor. NIOSH anger för DEHP som löppligt haltnivå 0,5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ med 30 l luftvolym (6).

DEHP har bestämts med gaskromatografi i plasma efter separation på Celite 545 (7) eller i serum efter omvandling med extraktion (4). 50 ng/prov kan påvisas.

I urin kan ftalater och deras metaboliter bestämmas med högttrycksvätskekromatografi (2). Detekterbarhetsgränsen är ca 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Med gaskromatografi kan ända ned till 15 ng DEHP/ml bestämmas efter omvandling med extraktion (1).

Analys av prover med låga halter av ftalater t ex biologiska prover, lämnar betydande problem, bl a pga kontaminationsrisken.

Referenser

1. CHEN, W.S., KERKAY, J., PEARSON, K.H., PAGNINI, E.P., NAKAMOTO, S.: Determination of urinary bis-(2-ethylhexyl)phthalate levels in non-uronic subjects by gas chromatography. *Anal. Lett.* 12 (1979) 1501-1515.
2. DRAVJAW, E.J., KERKAY, J., PEARSON, K.H.: Separation and quantitation of urinary phthalates by HPLC. *Anal. Lett.* 13 (1980) 1137-1155.
3. GIAM, C.S., CHAN, H.S., NEFF, G.S.: Rapid and inexpensive method for detection of polychlorinated biphenyls and phthalates in air. *Anal. Chem.* 47 (1975) 2319-2320.
4. LEWIS, L.M., FLETCHER, T.W., KERKAY, J., PEARSON, K.H., NAKAMOTO, S.: Bis-(2-ethylhexyl)phthalate concentration in serum of hemodialysis patients. *Clin. Chem.* 24 (1978) 741-746.
5. NIOSH: Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 2. Method 5.33. Dibutyl Phthalate. U.S. Dept Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
6. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed. Vol. 2. Method 5.40. Di-2-Ethylhexyl Phthalate. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
7. PIECHOCKI, J.T., PENNY, W.C.: Determination of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human plasma. *Clin. Chim. Acta* 40 (1973) 385-391.

8. THOMAS, G.H.: Quantitative determination and confirmation of identity of trace amounts of dialkylphthalates in environmental samples. *Environ. Health Perspect.* 3 (1973) 23-28.
9. YAMASAKI, H., KIMATA, K.: Collection of phthalate esters from the atmosphere by using polyurethan foam plugs. *Anal. Abstr.* 34 (1978) 2H16.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: MORFOLIN, NITROSOMORFOLIN
(1982-12-08)

Underlaget baserar sig huvudsakligen på ett kriteriedokument framtaget för kriteriegruppens räkning (1).

Fysikalisk-kemiska egenskaper

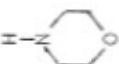
Morfolin

CAS nr: 110-91-8

Systematiskt namn: Tetrahydro-1,4-oxazin

Synonymer: Dietylenoxid, dietylenimidoxid, tetrahydro-p-oxazin, m Fl

Formel C_4H_8ONH



Molekylvikt: 87, 12

Kokpunkt: 129°C (101,3 kPa)

Smältpunkt: -4,9°C

Örningsfaktorer: 1 ppm=3,62 mg/m³; 1 mg/m³=0,276 ppm (20°C; 101,3 kPa)

Morfolin är en färglös, lättflytande och hygroskopisk vätska med omlutlik lukt. Luktgränsen är ca 0,02 ppm. Morfolin är en svag bas, blandbar med vatten och löslig i alkohol, eter, aceton, bensin samt de flesta övriga organiska lösningsmedlen.

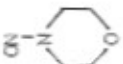
Nitrosomorfolin

CAS nr 59-89-2

Systematiskt namn: 4-nitrosomorfolin

Trivialnamn: N-Nitrosomorfolin

Formel: C_4H_8ONNO



Molekylvikt: 116, 12

Smältpunkt: 29°C

Kokpunkt: 225°C (99,6 kPa)

Örningsfaktorer: 1 ppm=4,8 mg/m³; 1 mg/m³=0,21 ppm

Nitrosomorfolin bildar vid rumstemperatur gula kristaller. Det är lösligt i vatten och organiska lösningsmedel.

Förekomst och användning

Morfolin används som korrosionsinhibitor i vattenlagssystem i t ex pappersindustrin. Morfolin används inom gummiindustrin och också som pH-regulerande medel inom byggnadsinnesindustrin (gipsklivor) (2). Morfolin används även som lösningsmedel och förekommer vid polymerisationskurlning.

Nitrosomorfolin förekommer i diesellovsgaser och som förorening i kommersiella morfolin- och morfolinderivatprodukter. I produkter använda inom gummiindustrin har halter på upp till 3,5 mg/kg noterats (3). Vid vissa processer inom gummiindustrin har lufthalter i andningszonen uppmätts till 0,4 mg/m³, men vid de flesta processstegen låg lufthalten av nitrosomorfolin under 0,02 mg/m³ (3).

Äpning, biotransformation, utskrivning

Morfolin tas hos gnagare upp genom intakt hud, vid inandning och vid peroral tillförelse. En kvantifiering är inte möjlig på basis av tillgängliga data. Neutraliserat morfolin tycks inte tas upp genom oskadad hud (4).

Nitrosomorfolin tas hos råtta lätt upp genom oskadad hud (5).

Morfolin kan, i likhet med andra sekundära aminer, undergå nitrosering, varvid nitrosomorfolin bildas. I buffertlösningar och i huden magsaft med pH nära 3 nitroseras morfolin snabbt av nitrit (6). Vid pH 3-4 inhiberas nitroseringsreaktionen i närvaro av askorbat (7). Formalin och pyridoxal (neutraligt förekommande derivat av vitamin B₆) katalyserar nitrosering av morfolin vid pH 6,5 (8). Vid pH 2 sker nitrosering ca 40 gånger snabbare i närvaro av 1 ml tiocyanat. Tiocyanat (2-6 mM) finns normalt i saliv och halten är högre hos rökare. Hos djur (gnagare) som utfodrats med färd innehållande morfolin och nitrit överflöms nitrosomorfolin i djurens magsäck (9). Även tillförd NO₂ i luft plus morfolin i födan ger upphov till nitrosomorfolinbildning hos möss (10). Var nitroseringen sker är oklart, men reaktionen hämmas effektivt om askorbat ges tillsammans med morfolin (11). Det har inte gjorts några försök att bestämma nitroseringsgrad hos människor som experimentellt eller i arbetsmiljö exponerats för morfolin, men de teoretiska förutsättningarna för nitrosering föreligger i och med att nitrit bildas genom bakterieell re-

duktion av nitrot i munhålan (1).

Exponering för andra nitrosaminer kan höja risken för nitrosering av morfolin (transnitrosering). Risken kan även ökas vid exponering för kväveoxider i luft (nitroso gaser) varvid rikare förde utgåva en riskgrupp. Födan innehåller normalt såväl katalysatorer som inhibitorer av nitroseringsreaktionerna.

Nitrosomorfolin har mutagen och carcinogen effekt (se vidare nedan) först efter biotransformation. Mekanismen är ej känd i detalj men en oxidativ metabolism anses ge upphov till carcinogen metabolit (12). I urinen utsöndras hos råtta förutom oförändrat nitrosomorfolin två metaboliter, varav den ena är nitrosodietanolamin, vilken har högre dextotoxicitet än nitrosomorfolin (13).

Morfolin utsöndras huvudsakligen i urinen. Hos råtta återfanns 90% av tillförd mängd i urinen och ca 0,1 % i avföringen, efter 72 timmar (14). Den biologiska halveringstiden i blod hos noterats till 4 timmar hos råtta (15) och 3 timmar hos konin (16).

Nitrosomorfolin och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen. Den biologiska halveringstiden i undersökta organ har angivits till 5 timmar (13).

Toxiska effekter

Morfolin, outspädd, ger hudnekrosor hos olika djurslag rototeriora till urnets alkalkiska egenskaper (4). Svava och skat törflöde har beskrivits bland personer som yrkesmässigt exponerats för "högsta" luftkoncentrationer. 18 000 ppm morfolin i luft gav hos råtta upphov till liknande effekter (4). Kortvarig experimentell exponering för 12 000 - 18 000 ppm ger hos människa och råtta upphov till luftvägsirritation med hosta (4). Extrema förhållanden med höga halter i arbetsmiljö har också givit luftvägsbesvär. En månads exponering för 250 ppm morfolin hos konin givit tecken tydande på luftvägsakut (17).

Morfolin och andra heterocykliska aminer har vid polyuretanskurning uppgett att ge upphov till ödem i ögats hornhinna, vilket uppträder vid arbetsdagens slut och går tillbaka efter några timmar (18).

Exponering av råtta för 18 000 ppm under 34 timmar gav upphov till nekros

(celldöd) och fettdegeneration i lever (4). Doser av morfolin, som i sig inte ger leverkada, ger hos råtta levernekros då nitrit tillförs samtidigt. Nekrosen är sannolikt utlöst av endogent bildad nitrosomorfolin, eftersom askorbinsyra hade en skyddseffekt (19).

Nitrosomorfolin har givit upphov till levernekros hos råtta vid peroral tillförsel såväl vid höga (150 mg/kg kroppsvikt) engångsdoser som vid 30 veckors daglig tillförsel av ca 3 mg/kg kroppsvikt (19, 20). Precancerösa förändringar ("spongiosa hepatit") har visats vid peroral tillförsel hos råtta av 3,3 mg nitrosomorfolin/kg kroppsvikt dagligen under 40 veckor (21).

Genotoxiska effekter

Morfolin som tillförs tillsammans med natriumnitrit till möss har givit upphov till mutationer på Salmonella typhimurium bakterier exponerade i buk- hålan (22). Tillförsel av laccynat dekad, medan askorbinsyra minskade mutageniteten. Morfolin ensamt (eller natriumnitrit ensamt) gav inte upphov till mutationer. Mutagenitetens bellingas troligen av endogent bildat nitrosomorfolin.

Nitrosomorfolin har visats vara mutagen för olika bakterier och bonarfluga och har in vitro kunnat inducera kromosomaberrationer på odlade mammalceller (23).

Carcinogena effekter

Morfolin (1 g/kg foder) som givits till råtta i 125 veckor skode tumörfrekvensen (24). Möss som under 18 dagar erhölet 5 g morfolin/kg foder utvecklade efter ett år mer lungadenom än de som enbart erhölet 2 g/kg (25). I två andra studier har ingen ökad förekomst av lungadenom kunnat bekrävas (1). Det är inte osannolikt att de positiva resultaten kan förklaras som en effekt inducerad av nitrosomorfolin, vare sig denna substans har förelagat som förening eller bildats endogent.

Scatidig tillförsel av morfolin och nitrit har givit upphov till lung- och levertumörer hos mus, råtta och hamster (24, 25). Levertumörerna är morfologiskt identiska med de som orsakats av nitrosomorfolin (24). Tumörinduktion påverkas näro av variation i nitritdos än av variation i morfolindos.

Nitrosomorfolin har inducerat lungtumörer hos mus vid peroral tillförsel

(3 mg/kg kroppsvikt, 20 veckor) (26). Hos råtta inducerar nitrosomorfolin levertumörer. Ca 0,6 mg/kg kroppsvikt dagligen i 30 veckor ledde till hepato-cellulära cancer hos 11 och hemangioendotelien hos 1 av 30 djur efter 126 veckors observationstid (27). Nitrosomorfolin är ett betraktat som carcinogen för flera djurarter (23). Några epidemiologiska studier har inte återfunnits i litteraturen.

Slutsatser

Morfolin

Den kritiska effekten vid exponering för morfolin synes vara påverkan på luftvägarna, men något dos-respons/dos-effekt-samband kan inte beräknas på tillgängliga data. Morfolins alkalliska effekter på hud och slimhinnor bör beaktas.

Samtliga tillförsel av morfolin och nitrit ger mutagen effekt och förhöjd cancerincidens, troligen beroende på endogen bildning av nitrosomorfolin. Risken för eventuell bildning av nitrosomorfolin vid yrkesmässig exponering för enbart morfolin kan inte bedömas med tillgängliga data.

Nitrosomorfolin

Nitrosomorfolin är carcinogen för flera djurarter och mutagen i flera olika testsystem.

Referenser

1. BELLANDER, I. och HAGMAR, L.: Kritiskt dokumēt för gränsvärden. Morfolin. Arbete och Hälso 1982:32.
2. LINDELL, B.: Produkter i svensk byggredningsindustri - en inventering och en toxicologisk översikt. Undersökningsrapport 1982:22. Arbets- skyddsstyrelsen, Solna 1982.
3. IARC: Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 28. The Rubber Industry. IARC, Lyon 1982.
4. SHEA, T.E.: The acute and subacute toxicity of morpholine. J. Ind. Hyg. Toxicol. 21 (1939) 236-245.
5. LJUNSKY, W., LOSIKOFF, A.H. and SMISONE, E.B.: Penetration of the rat by N-nitrosodimethylamine and N-nitrosomorpholine. J. Natl. Cancer Inst. 66 (1981) 125-127.
6. ZIEBARTH, D.: N-nitrosation of secondary amines, and particulary of drugs, in buffer solutions and human gastric juice. IARC Sci. Publ. 9 (1975) 137-141.

7. ARCHER, M.C., YANG, H.S. and OKUN, J.D.: Acceleration of nitrosamine formation at pH 3.5 by microorganisms. IARC Sci. Publ. 19 (1978) 239-244.
8. ARCHER, M.C., TAMMERRAIN, S.R. and WISNICK, J.S.: Nitrosamine formation in the presence of carbonyl compounds. IARC Sci. Publ. 14 (1976) 141-145.
9. JHU, N., NISHI, Y. and TAKEICHI, M.: Transplacental mutagenesis of products formed in the stomach of golden hamsters given sodium nitrite and morpholine. Int. J. Cancer 24 (1979) 365-372.
10. TOBAL, Z.M., DAHL, K. and EPSTEIN, S.S.: Role of nitrogen dioxide in the biosynthesis of nitrosamines in mice. Science 207 (1980) 1475-1476.
11. IGIBAL, Z.M. and EPSTEIN, S.S.: In vivo nitrosation of morpholine (MOR) and dimethylamine (DMA) in mice by inhaled nitrogen dioxide (ND₂) and inhibition of the biosynthesized nitrosamines. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 22 (1981) 95.
12. DRUCKREY, H., PREUSSMANN, R., IVANKOVIC, S. and SCHMID, D.: Organotrope carcinogene Wirkungen bei 65 verschiedenen N-Nitroso-Verbindungen an BD-Ratten. Z. Krebsforsch. 69 (1967) 103-201.
13. STEWART, B.W., SWANN, P.F., HOLSMAN, J.W. and MCGEE, P.N.: Cellular injury and carcinogenesis. Evidence for the alkylation of rat liver nucleic acids in vivo by N-nitrosomorpholine. Z. Krebsforsch. 82 (1974) 1-12.
14. RHODES, C. and CASE, D.E.: Non-metabolite residues of ICI 58, 834 (vinoxazine). Studies with [¹⁴C]morpholine, [¹⁴C]ethanolamine and [¹⁴C]glyoxylate. Xenobiotica 7 (1977) 112.
15. WALLER, R.K. and HEIDELBERGER, C.: Studies on OPSPA, II, III, IV. Cancer Res. 17 (1957) 284-301.
16. VAN STEE, E.W., WRANS, P.C. and MCGRAW, M.P.: Distribution and disposition of morpholine in the rabbit. Toxicology 20 (1981) 53-60.
17. TOMBROUQUOS, E.G., VAN STEE, E.W., WILSON, A.G.E. and HOOK, G.E.R.: Tissue distribution of inhaled morpholine and its effects on lung lavage. Fed. Proc. 38 (1979) 1873.
18. VASTROMATTED, E.: Recent occupational health experiences in Ontario. J. Occup. Med. 7 (1965) 502-511.
19. BERZOVYI, M., TÖRK, G., SURJAN, A., HALLIS, B.C. and BÄR, V.: Protective effect of a new antioxidant on acute hepatotoxicity caused by morpholine plus nitrite in rats. Toxicol. Lett. 7 (1981) 285-288.
20. LJUNSKY, W. and TAYLOR, H.W.: Increased carcinogenicity of 2,6-dimethylnitrosomorpholine compared with nitrosomorpholine in rats. Cancer Res. 35 (1975) 2123-2125.
21. BANWASCH, P., BLOCH, M. and ZERBAM, H.: Spongiosis hepatitis - specific changes of the perisinusoidal liver cells induced in rats by N-nitrosomorpholine. Lab. Invest. 44 (1981) 252-264.
22. EMMARDS, G., WIKKIG, W.Z. and SPECINER, N.: Intrahepatic mutagenesis assay: a sensitive method for detecting N-nitrosomorpholine and in vivo nitrosation of morpholine. Mutat. Res. 64 (1979) 415-423.
23. IARC: Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 17. Some N-Nitroso Compounds. IARC, Lyon 1978, pp 263-280.

24. SHANK, R.C. and NEMBERNE, P.M.: Dose-response study of the carcinogenicity of dietary sodium nitrite and morpholine in rats and hamsters. *Ed. Cosmet. Toxicol.* 14 (1976) 1-8.
25. SANDER, J.: Untersuchungen über die Entstehung cancerogener Nitrosverbindungen im Magen von Versuchstieren und ihre Bedeutung für den Menschen. *Arzneim. Forsch.* 21 (1971) 1572-1580.
26. MIRVISH, S.S., CARDESA, A., WALLCAME, L. and SHIBIK, P.: Induction of mouse lung adenomas by amines and ureas plus nitrite and by N-nitroso compounds: Effect of ascorbate, gallic acid, thiocyanate and caffeine. *J. Nat. Cancer Inst.* 55 (1975) 633-636.
27. LIJINSKY, W., TAYLOR, H.N. and KEEFER, L.K.: Reduction of rat liver carcinogenicity of 4-nitrosomorpholine by α -deuterium substitution. *J. Nat. Cancer Inst.* 57 (1976) 1311-1313.

BILAGA

Analysmetoder för morfollin

En specifik men känslig direktmetod för morfollin i luft kan göras med IR-instrument. För MIRAN anges en detekterbarhetsgräns av 0,2 ppm vid 9,0 µm och 20 m kyvettdjgd.

NIOSH (1) rekommenderar provtagning på en silicogelkolonn, varifrån morfollin elueras med 0,05 M svovelsyra. Eluatet göres alkaliskt med 1,2 M natriumhydroxid och analyseras med gaskromatograf. För att binda vatten använder man en förkolonn av ascarite. Med 20 liters provvolym är tillrägligt höltdorröle 7-210 mg/m³ (= 2-60 ppm). Desorptionsgraden måste bestämmas med särskilda försök.

I en annan publikation (2) beskrives en gaskromatografisk metod, där luften (uppsamlad i en evakuerad gaspipett) injiceras direkt. Om 2 ml luft injiceras, kan 10 ppm morfollin påvisas.

Det finns också spektrofotometrisk analysmetoder, som dock inte är specifika för morfollin utan ger utslag för sekundära aminer i allmänhet. Med koppar-kol-svovelmetoden är tillrägligt arbetsområde 0-7 µg/ml i vattenlösning (3). Med ett mer komplicerat reagens kan man påvisa ned till 0,2 µg/ml eller lägre (4). Dessa analysmetoder bör lätt kunna kombineras med provtagning i tvättflaska. En gaskromatografisk metod för bestämning av morfollin i biologiska prover har publicerats (5). Detektionsgränsen uppges till 10 µg/ml.

Referenser

1. NIOSH: *Manual of Analytical Methods*. 2nd Ed. Vol. 3. Method S 150. US Department of Health, Education and Welfare. Cincinnati, Ohio, USA 1977.
2. BIANCHI, A. and MACCIONI, G.: Gas chromatographic determination of morpholine together with isopropyl alcohol, toluene, and xylene in industrial atmospheres. *Anal. Abstr.* 38 (1980) 34 25 (original på Italienska).
3. KARWICK, D.H. and MEYERS, C.H.: Spectrophotometric determination of secondary amines. *Anal. Chem.* 51 (1979) 319-320.
4. KIMLAF, H. and RIMPLER, M.: Spectrophotometric determination of amines with 5-Isothiocyanato-2-p-tolyl-1-H benz(d)isoxazolone 1,3(2 H)-dione. *Fresenius' Z. Anal. Chem.* 294 (1979) 286.
5. TOMBROPOULOS, E.G.: Micro method for gas chromatographic determination of morpholine in biological tissues and fluids. *J. Chromatogr.* 164 (1979) *Biochem. Appl.* 6, 95-99.

Analytiska metoder för nitrosomorfollin

För provtagning av nitrosomorfollin ur Luft har oavvikta gastvättflaskor med 1 mol/l kaliumhydroxid (1) eller en fosfat-citratbuffert med pH 4 (2).

Även provtagning på fast adsorbent har beskrivits (2). Nitrosomorfollinet extraheras löppligen med diklormeten före analysen.

I ett par fysiska arbeten beskrives analys av nitrosomorfollin genom gaskromatografi av dansylderivatet (6) eller tunnsskiktssparation av ett annat derivat, som medger kvantifiering med fluorimetri (3). I de flesta senare arbeten utföres gaskromatografisk analys av nitrosomorfollin direkt med en s.k. T E A - detektor (Thermal Energy Analyzer). Denna detektor, som är relativt specifik för nitrosaminer, grundar sig på pyrolysis under frigörande av kväve-monoxid, som sedan bestäms kvantitativt genom kemiluminescens. Detektorbarhetsgränsen för nitrosomorfollin med denna detektor uppges till 70-80 pg (5).

Vid mätningar inom gummlindustrin kunde halter ned till 0,07 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ påvisas (1). I ett arbete över nitrosaminer i veihusgaser från dieselmotorer uppges detektorbarhetsgränsen för nitrosomorfollin till 0,16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2), då luftprovets volym var 60 l.

En metod för bestämning av nitrosaminer i biologiskt material har publicerats (4). Efter förbehandling med syror extraheras provet med diklormetan, som koncentreras genom lösningsutvinning och injiceras i gaskromatografen. Med T E A - detektorn kan 0,6 ng/kg av nitrosomorfollin påvisas. Återvinningen är 82 % för blod och 72 % för andra biologiska prover. God separation erhålls mellan olika nitrosaminer.

Referenser

1. FAJEN, J.M. et al (i förf.): N-nitrosamines in the rubber and tire industry. *Science* 205 (1979) 1262-1264.
2. GOFF, E.U., COOKS, J.R., FINE, D.H. and BAINES, T.M.: Determination of N-nitrosamines from Diesel engine crankcase emissions. *Anal. Chem.* 52 (1980) 1833-1836.
3. KOSTYUKOVSKI, Y.L. and MELMED, D.B.: Separation and fluorescence determination of N-nitrosamines in environmental studies. *Zh. Anal. Khim.* 34 (1979) 1358-1363 (orig. på ryska) Ref: *Chem. Abstr.* 91 (1979) 152126.

4. MAKI, T.: A rapid and simple method for the determination of volatile N-nitrosamines in biological materials. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 25 (1981) 751-754.
5. PARGES, D.W. and PRESOTT, S.R.: Direct determination of N-nitrosamines in amines using a gas chromatograph-thermal energy analyzer. *J. Chromatogr.* 205 (1981) 429-433.
6. POKROVSKI, A.A., MEDVEDEV, F.A., MELMED, D.B. and KOSTYUKOVSKI, Y.L.: GC/MS determination of micro amounts of N-nitrosamines as their dansylamides. (orig. på ryska) Ref: *Anal. Abstr.* 36 (1979) 2F7.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: MANGAN
(1983-02-15)

Underlaget baserar sig i huvudsak på tre nyligen publicerade kriteriedokument (13, 25, 26).

Användningsområdet

Mangan har vidsträckt användning som legeringsmetall. Exponering för metaller därav kan förekomma vid stålverk, vid svetselottrödtillverkning och vid svetsning i legerade metaller. Manganoxid ingår i torrcellbatterier och olika mangansalter används som katalysatorer, flussmedel och oxidations/reduktionsmedel. Vissa mangansalter ingår i gödningsmedel, bläckmedel och desinfektionsmedel. I föreningar kan mangan förekomma med oxidationsstolen +VII, +VI, +IV, +III och +II.

Mangan ingår som essentiell spårmetall i alla levande organismer.

Upplag, distribution och utsöndring

Några uppgifter om hudupptag av oorganiska manganföreningar har inte återfunnits i litteraturen. Försökspersoner som fött zinnis en aerosol innehållande $MnCl_2$ och MnO_2 har visats resorbera mangan via lungorna (11).

Endast 3 - 4 % av den tillförda mängden mangan i födan resorberas normalt hos såväl försöksdjur som människa (3, 11). Absorptionsgraden varierar med intaget mängd mangan (i födan) och vävnadshalterna (14). Det dagliga intaget med födan hos människa har skattats till 2 - 7 mg (11) och onligt WHO anses ett intag på 2 - 3 mg per dag vara tillräckligt (14).

En vuxen människa bärernas ha 12 - 20 mg mangan i kroppen (3), med de högsta koncentrationerna i lever, tjocktarm och njure (ca 1 mg Mn/g vätvikt) (18).

Mangan passerar placentabarriären och går fostret ungefär samma halter som modern (18). I blodet transporteras mangan huvudsakligen bundet till proteinet: 2-värt mangan bundet till ett α_2 -protein och 3-värt till transferrin (7).

Den huvudsakliga utsöndringen av mangan (95 - 99 %) sker via gallen genom aktiv transport (4, 8). I djurförsök har visats att utsöndringen blir snabbare med ökat intag av mangan (14).

Elimineringen av mangan sker i en snabbare och en långsammare fas. Den biologiska halveringstiden visar stora variationer i olika undersökningar (13). Efter inhalation av $^{54}MnO_2$ har halveringstiden hos friska exponerade personer angetts till någon månad, medan den hos manganrivararbetare var ett par veckor (12).

Det kan noteras att järnbrist ökar absorptionsen av mangan från mag-tarmkanalen, vilket visats hos ornatiska personer (11). I djurförsök har visats att samtidig tillförsel av etanol och mangan ökar både upptag och toxicitet av mangan (20).

Toxiska effekter

Effekter på centrala nervsystemet

Skadeverklningar av mangan på det centrala nervsystemet yttar sig i s k manganism. Sjukdomen bärjar oftast med psykiska symptom ("manganese madness" manganalenskap) såsom hallucinationer, känslorässsig labilitet och beteendrubblningar. Senare tillkommer neurologiska symptom som muskelsvaghet, talrubblningar, huvudvärk samt symtom liknande dem, som förekommer vid Parkinsons sjukdom (skakningar, stelhet, rörelseorod) (13, 26). Giftverkan anses bero på att mangan påverkar omsättningen av biogena aminer (t ex dopamin) (4, 5, 10, 12). Om exponeringen upphör kort efter att de neurologiska symptomen framträtt, går de i oländighet tillbaka, men en del tal- och balansrubblningar kan bestå.

Manganism har rapporterats efter exponering i mangangruvor, vid manganolasbehandling, vid produktion av manganimnehållande legeringar samt vid produktion av torrcellbatterier. En sammanfattning av de epidemiologiska studier, som har betydelse för bedömningen av dos-respons och dos-effektförhållanden i samband med manganism, redovisas i Tabell 1.

Tabell 1

Konc i Luft mg Mn/m ³	Observationer (ref)
250-450	Marocko 1955 (15) 150 fall av meningism från 3 mangangruvor med sammanlagt 4000 anställda. Alla fallen hade höft högeponerat under jordarbete. Det framgår inte hur stort totala antalet högeponerade varit.
6-40	Egypten 1971 (6) 36 arbetare i en batterifabrik: 16 lågep (6,6 mg/m ³) och 20 högep (32-42 mg/m ³). 13 resp 20 % uppvisade neurologiska symptom (huvudvärk, minnesrubblningar, sömnrubbningar). 2 fall (en från vardera gruppen) uppvisade dessutom neurologiska symptom av parkinsonliknande typ men dessa var ensidiga och deras samband med exponeringen måste ifrågasättas.
1,6-10	USA, Pennsylvania, Harrisburg 1969 (23) Genomgång av 75 industrier. 12 av dem visade sig ha manganexponering > 5 mg/m ³ . 117 av de där anställda (totalt 144) undersöktes och dessutom ingick 38 arbetare från fabriker med lägre exponeringsnivå. Inga fall av neurostent eller neurologiska symptom påträffades i den lågeponerade gruppen, 7 fall i den högeponerade. Dessa kom från 3 fabriker, där man vid två av dem hade uppmätt manganhalter på 1-8,6 mg/m ³ resp 1,9-9,5 (tidsvägda medelvärden från 4 olika mätstillfällen). Den tredje fabriken redovisades ej.
10-11	Chile 1975 (19) 370 anställda i en mangangruva, varav 83 utvaldes för närmare undersökning där för att de uppgivits ha symptom, som misstänkliggjorde manganförgiftning. 15 av dessa bedömdes efter undersökning verkligen ha detta och av dem arbetade 13 med borrhålning, som innebär 10-11 mg/m ³ manganexponering. Exponeringsnivån för de två återstående framgår inte av artikeln. Förf framhåller att man i detta arbete inte har avsett att skaffa

Tabell 1 (forts.)

?	Indien 1981 (2) 3 x 20 svetsare (3 olika fabriker) och 20 matchade kontroll-er. De uppgivna manganhalter var låga (0,44-2,6 mg/m ³) men man får veta påfallande lite om hur de mätts och hur många mätningar som ligger bakom siffrorna. De exponerades halter av mangan i urin låg högt, vilket gör att det finns anledning att ifrågasätta om de uppgivna värdena verkligen representerar den verkliga exponeringsnivån. Neurologiska symptom finns hos de exponerade: reflexstegring (40 %), diarréer (8 %), men inte hos kontrollerna. Förf framhåller att halten av mangan i urin var mycket högre hos de exponerade med symptom än hos kontrollerna, men tyvärr får man inte veta mycket mer än så. Man kan dock gissa att de exponerats för minst 15 mg/m ³ .
0,3-20	Jugoslavien 1977 (17) 369 exponerade från en ferromanganindustri och 394 kontroller från två icke-manganhanterande industrier. Undersökningen är vederhäftigt upplagd men resultaten är svåra att utvärdera, bl a beroende på små skillnader i symptomförkomst hos exponerade och kontroller. Gemensamtlig symptomförkomst hos exponerade: 25,3 % och hos de två kontrollgrupperna: 17,8 resp 24,8 %. Neurologiska symptom (huvudsakligen s k vilobremor, tremor = darrningar, vanligtvis i händerna) förekom hos 20,1 % av dem som exponerats för 0,3-4,9 mg/m ³ , 17,6 % för 9,5-11,1 mg/m ³ , och 27,8 % för 16,3-20,4 mg/m ³ , medan siffrorna här var betydligt lägre för kontrollerna: 5,7 % i den ena gruppen och 0 % i den andra.
0,3-30	USA, Pennsylvania, Bethlehem 1973 (22) 71 exponerade och 71 kontroller från ferromanganindustrin. 5 fall med symptom från centrala nervsystemet (av parkinsonsliknande typ), alla från den exponerade gruppen och alla med lång exponeringstid (8-26 år) 4 av dem hade arbetat med uppmätta ex-

Tabell 1 (forts)

?	USA, Pennsylvanien, Harrisburg 1966 (24)
	Beskrivning av två fall. Exponering uppmätt till 0,1-4,7 mg/m ³ med en medel och 2,3-4,7 med en annan. Eljest för man vetat väldigt lite om arbetsplatsen, antal anställda (exponerade) osv. I ett kritiskt genmäte efter uppsatsen anses bl a att de uppmätta värdena är för låga med utgångspunkt från andra mätningar av liknande arbetsmoment.

Med utgångspunkt från de uppgifter, som framgår av de i Tabell 1 refererades arbetarna kan man konstatera att exponering för manganhalter över 5 mg/m³ utan tvakan innebär risk för skadlig inverkan på centrala nervsystemet. Samtidigt ligger den kritiska nivån i intervallet 1 - 5 mg/m³. Det finns inga övertygande bevis för uppkomst av skador vid exponering lägre än 1 mg/m³.

Effekter på andningsorganen

I en studie från en fabrik där kaliumpermanganat framställs redovisades näs- och svoglnflammationer hos flertalet arbetare (9). Exponeringen skedde för manganoxid, 0,1 - 13,7 mg Mn/m³. Samma studie visade även på förhöjd incidens av Lunginflammation. Under perioden 1938 - 1945 var incidensen 26 fall per 1000 mot 0,76 i en kontrollgrupp.

En hög incidens av Lunginflammation har även beskrivits hos arbetare vid en Ferronmanganindustri (26). En förhöjd sjukfrånvaro på grund av Lunginflammation har rapporterats från en fabrik för framställning av manganlegeringar med en exponering för mangan varierande mellan 0,15 och 20,4 mg Mn/m³ (26).

I en rysk studie av 809 mangangruvearbetare redovisas förhöjd incidens av bronkialastma jämfört med en kontrollgrupp (16). Vid låga damkoncentrationer (ca 0,3 mg Mn/m³) var antalet fall procentuellt högre än vid högre damkoncentrationer.

Djurstudier har bekräftat effekter av mangan på lungorna. I en studie (1)

har visats att inflammatoriska reaktioner i luftvägarna kan uppkomma efter exponering för manganoxid, även i frånvaro av patogena (sjukdomsframkallande) bakterier. I närvaro av bakterier erhålles en synergistisk effekt (1).

Övriga effekter

Uppgifter om effekter av mangan på blodbildningen är motvildsfulla (26). I några rapporter sågs långtidsexponering för mangan ge upphov till ökad hemoglobinhalt och ökat antal röda blodkroppar. I andra studier har minskad hemoglobinhalt påvisats (26).

Några rapporter som visar mutagen eller carcinogen effekt av mangan på människa har inte återfunnits i litteraturen. Manganoklorid har rapporterats ha mutagen effekt i vissa mikroorganismer (13, 26). En ökning av frekvensen felaktig inkorporering av nukleinsyror vid DNA-syntes har visats in vitro i närvaro av manganjoner (Mn²⁺) (21).

Dos-effekt/dos-respons-samband

Långvarig exponering för mangan kan ge upphov till manganism och centralvervsösa effekter. Sambandet mellan exponering och effekt framgår av Tabell 1.

När det gäller effekter på andningsvägarna (ödematiska) saknas data för att dos-respons/dos-effektsamband skall kunna erhållas. Djurdata indikerar en lokal effekt av manganoxid i koncentrationer mellan 0,3 och 3 mg Mn/m³.

Slutsatser

Påverkan på såväl nervsystemet som på luftvägarna synes vara den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för mangan. Effekten i nervsystemet, manganism, kan uppkomma vid mangankoncentrationer av 1 - 5 mg/m³. Förstudier till manganism kan uppkomma redan vid koncentrationer på 0,5 - 1 mg Mn/m³ (25, 26). Även effekt på luftvägarna i form av Lunginflammation bör noteras vid fastställande av hygieniskt gränsvärde.

Referenser

1. BERGSTRÖM, R.: Acute pulmonary toxicity of manganese dioxide. Scand. J. Work Environ. Health 3, suppl. 1 (1977) 1-41.
2. CHANDRA, S.V., SHUKLA, G.S., SRIVASTAVA, R.S.: An exploratory study of manganese exposure to welders. Clin. Toxicol. 18 (1981) 407-416.

3. COZIAS, G.C.: Manganese in health and disease. *Physiol. Rev.* 38 (1958) 503-531.
4. COZIAS, G.C., GREENOUGH, J.J.: The high specificity of the manganese pathway through the body. *J. Clin. Invest.* 37 (1958) 1298-1305.
5. COZIAS, G.C., PAPAVASILIOU, P.S.: JENA, I., TAMG, L.C., MILLER, S.T.: Manganese and catecholamines. *Adv. Neurol.* 5 (1974) 235-243.
6. EARRA, A.M., EL-GHAWABI, S.H., WACKOUR, O.I., EL-SAMRA, G.H.: Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Br. J. Ind. Med.* 28 (1971) 78-82.
7. GIBBONS, R.A., DIXON, S.N., HALLIS, K., RUSSEL, A.M., SANSOM, B.F., SYMONS, H.W.: Manganese metabolism in cows and goats. *Biochim. Biophys. Acta* 444 (1976) 1-10.
8. KLAMMSEN, C.D.: Biliary excretion of manganese in rats, rabbits and dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 29 (1974) 458-468.
9. LLOYD DAVIS, T.A.: Manganese pneumonitis. *Br. J. Ind. Med.* 3 (1946) 111-135.
10. MENA, I.: Manganese poisoning. *Heb. Clin. Neurol.* 36 (1979) 217-237.
11. MENA, I., HORIIUCHI, K., BURKE, K., COZIAS, G.C.: Chronic manganese poisoning: Individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology* 19 (1969) 1000-1006.
12. MENA, I., MARIN, O., FURZALIDA, S., COZIAS, G.C.: Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 17 (1967) 128-136.
13. Nordiska expertgruppen för gransvårdsdokumentation. 30. Mangan och metylcyklopentadienylmangantrikarbonyl. *Arbete och Hälso* 1982: 10.
14. PISCATOR, M.: Manganese. In: *Handbook on the toxicology of metals* (FRIBERG, L., NORDBERG, G.F., VOJK, V.B. Eds.). Elsevier, Amsterdam 1980, pp 485-501.
15. ROJDER, J.: Manganese poisoning in Moroccan miners. *Br. J. Ind. Med.* 12 (1955) 21-35.
16. SAMKOZE, V.P., VASILOV, B.G.: (Occupational bronchial asthma due to the effect of manganese.) *Gig. Trud. Prof. Zabol.* 6 (1977) 19-23 (In Russian).
17. SARIĆ, M., MARKIČEVIĆ, A., HRUSTIĆ, O.: Occupational exposure to manganese. *Br. J. Ind. Med.* 34 (1977) 114-118.
18. SCHROEDER, H.A.: BALASSA, J.J.: TIPTON, I.H.: Essential trace metals in man: manganese. A study in homeostasis. *J. Chron. Dis.* 19 (1966) 545-571.
19. SCHULER, P., OYANJAREN, H., MATURANA, V., VALENZUELA, A., CRUZ, E., PLAZA, V., SCHMIDT, E., HACDAD, R.: Manganese poisoning. Environmental and medical study at a Chilean mine. *Ind. Med. Surg.* 26 (1957) 167-173.
20. SHUKLA, G.S., SINGH, S., CHANDRA, S.V.: The interaction between manganese and ethanol in rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 43 (1978) 354-362.
21. STROVER, M.A., LOEB, L.A.: Infidelity of DNA synthesis in vitro: screening for potential mutagens and carcinogens. *Science* 194 (1976) 1434-1436.
22. SMYTH, L.T.: RUFF, R.C., WHITMAN, N.E., DUGAN, T.: Clinical manganism and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy. *J. Occup. Med.* 15 (1973) 101-109.
23. TANAKA, S., LIEBEN, J.: Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. *Arch. Environ. Health* 19 (1969) 674-684.
24. WHITELOCK, C.M.Jr., AMISO, S.J., BITTENDER, J.B.: Chronic neurological disease in two manganese steel workers. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 27 (1966) 454-459.
25. WHO: Environmental Health Criteria 17. Manganese. WHO, Geneva 1981.
26. WHO: Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals. Technical Report Series 647, WHO, Geneva 1980, pp 80-101.

BILAGA

Analysmetoder för Mangan

Mangan i urin bestäms vanligen med atomabsorptionsanalys efter provtögning på membranfilter och upplösning av dammet i salpetersyra. NIOSH (1) anger som lämpligt haltvärde för 240 l luftaröv 21 - 125 µg/m³. Vid 15 min uppsamlingstid (15 - 30 l luft) kan alltså halter ned till 0,2 - 0,4 mg Mn/m³ bestämmas. Grafteknik behövs ej tillgräps.

Som alternativ metod anger NIOSH i första hand emissionspektroskopi med plasmabrennare (ICP) (2). Även här fördras upplösning av dammet i syra. Kingsligheten är av samma storleksordning som hos atomabsorption med flamma. I motsats till atomabsorptionen kan emissionspektroskopin bestämma många metaller samtidigt med avancerade instrument. Bland andra multielementetoder kommer röntgenfluorescens närmast ifråga. Kemiska metoder har däremot spelat ut sin roll och användes knappast mer.

För analys av mangan i blod eller urin är flamlös atomabsorption den mest använda metoden. Komplexseparation behövs vanligen ej, utan man kan efter herolys (av halvblod) och syrotillsluts samt centrifugering analysera lösningen direkt. Enligt de nyaste metodbeskrivningarna av Paynter (3) samt Pleban och Pearson (4) blir detektionsgränserna av storleksordningen 0,5 - 1 ng/ml för blod eller plasma. Variationskoefficienterna anges till 3,5 % med centrifugering (3) och 5 - 10 % utan centrifugering (4). Man kan även bestämma mangan i blod eller serum med aktiveringsanalys (5). Resultatet stämmer väl överens med atomabsorptionsmetoden. Manganhalten i blod har dock visat sig föga användbar vid exponeringsövervakning.

För mangan i urin har beskrivits en enkel metod, där man gör komplexseparation med diklorborat (6). Man kan här använda atomabsorption antingen med flamlämnare eller med grafteknik för analysen.

Referenser

1. NIOSH: Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 5. Method 173. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare. Cincinnati, Ohio, USA 1979.
2. NIOSH: Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 7. Method 351. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare. Cincinnati, Ohio, USA 1981.
3. PAYNTER, D.I.: Microdetermination of manganese in animal tissues by flameless atomic absorption spectrometry. Anal. Chem. 51 (1979) 2086-2089.

4. PLEBAN, P.A., PEARSON, K.H.: Determination of manganese in whole blood and serum. Clin. Chem. 25 (1979) 1915-1918.
5. VERNECK, J., CORNELIS, R., LEMAY, G., DERUDDER, J.: Determination of manganese in whole blood and serum. Clin. Chem. 26 (1980) 531-532.
6. WATANABE, T., TOKUNAGA, R., IWANUMA, T., TATI, M., IKEDA, M.: Determination of urinary manganese by the direct chelation-extraction method and flameless atomic absorption spectrometry. Br. J. Ind. Med. 35 (1978) 73-77.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEH: VANADIN (1983-02-15)

Underlaget baserar sig i huvudsak på ett par kriteriellokument (3, 12).

Egenskaper och användning

Vanadimetall utvinnes vanligen ur vanadinnehållande mineral. Metallens oxid-derivat löst. Vanadin används som legeringsmetall i flera stålkvälfetter. Vanadinoxider används som katalysatorer inom kemisk industri. Av oxiderna är VO och V_2O_3 basiska, V_2O_5 sur, medan VO_2 har intermediär karaktär. Oxiderna är svårslösliga i kallt vatten men lösliga i syror. V_2O_5 , V_2O_3 och VO_2 är även lösliga i alkali. Små mängder vanadin används inom elektronik-, keramik-, glas- och färgindustrin.

Yrkessvissig exponering av vanadin sker huvudsakligen i form av damm från rengöring av oljebämnare (vanadin från oljesko), från vanadinhaltiga malmer, från ferrovandin.

Upplopp, distribution, utskördning

Vanadin tas upp från lungorna hos människor men upptagshastighet och -grad är inte känd. Enligt en bedömning absorberas 25 % av inandade lösliga vanadinföreningar (24). Det dagliga upptaget av vanadin (hos icke yrkesexponerade) sker via födan. Absorptionsgraden har bedömts till $< 1\%$ (1).

Vanadin transporteras i organismen bundet till transferrin (protein) i blodserum. Enligt djurförsök är förhållandet vanadin i plasma/blodceller 95/5 (17). Informationen tyder på att vanadin har oxidationsstadiet + IV när det förekommer i tvätt celler men att det i plasma dessutom förekommer i + V-form (10, 11). Förhållandet tycks vara detsamma hos människor (10, 18). I röda blodceller sker övergången från + V-stadium till + IV-stadium med hjälp av glukoxidasen (10). I vävnader blandas vanadin till makromolekyler, framför allt sådana innehållande ketoner, aminosyror, OH-grupper och SH-grupper (11).

Normalt är vanadin jämnt distribuerat i kroppen med en organkoncentration av ca 2 nmol/g vätvikt (27). Vid exponering av djur erhålls en förhöjd koncentration framför allt i skelett, mjälte, lever och njure (24).

Den huvudsakliga utsöndringsvägen för vanadin är via njurarna. Vid intaversion

administration till människor utsöndras inom en vecka 81 % i urin och 9 % i avföringen (24). Försök på råttor och möss tyder på en 3 k-tre-kompartimentmodell (16). Den biologiska halveringstiden, representerande dessa tre kompartiment, har i plasma bestämts till 15 minuter, 14 timmar resp 8,5 dagar.

Toxiska effekter

Allmänt kan sägas att vanadins toxiska effekter på cellulär nivå tycks orsakas genom bindning till makromolekyler (och därmed ändrad funktion av dessa), genom membranoch och/eller genom förändring av den lokala red-ox-nivån. Membranskador kan delvis tillskrivas en lipidperoxidation (21) men mekanismen är inte helt klarlagt.

Effekter på hud, slemhinnor och luftvägar

Vanadinoxid hudallergi är sällsynt. Yrkeshygien vanadinoxidallergi har inte beskrivits. Två fall av positiv lopptest av vanadinföreningar har rapporterats och gäller patienter med häftledsprotuber, vilka samtidigt hade andra metallallergier (2, 13).

Såväl experimentell som yrkessvissig exponering för damm av vanadinoxid har givit upphov till inflammationer i ögats bindhinna, svalg, struphuvud och näsa (6, 7, 8, 9, 29). Luftkoncentrationerna har angivits till 0,1 - 1 mg/m³ (räknat som V_2O_5). Det har varit fråga om exponering för partiklar där ca 95 % haft en diameter $2 < 5 \mu m$ (9), 98 % haft en diameter mindre än $5 \mu m$ (29), eller respirerbelt damm, angivet som partiklar med en diameter $< 10 \mu m$ (8). Vid studier av exponering i vanadinindustri (6, 7) har partikelstorlek på dammet inte angivits. Visade effekter är sammantagna i tabeller under rubriken dos-respons/dos-effekt förhållanden.

En förhöjd incidens av inflammationer i de svara luftvägarna har rapporterats vid yrkessvissig exponering för vanadinoxid i samband med reparation av oljebämnare (22). Samma akuta symptom förstärkt med kronisk hosta har visats i en annan studie, där exponeringskoncentrationen beräknades till över 0,5 mg V_2O_5/m^3 (respirerbelt damm) (28). Effekterna framträdde 5 - 8 timmar efter exponeringens början och hostan försvann först två veckor efter avslutad exponering. Lungfunktionella parametrar var normala. Experimentellt har dammkoncentrationer ner till 0,01 mg/m³ givit slemhinneöverskott och hosta (29).

Vid en kombinerad intervju- och lungfunktionsmätningsstudie (6) på vanadinexponerade arbetare skilde sig inte lungfunktionsresultaten från kontrollgruppsens. Exponeringskoncentrationen var $0,2 - 0,5 \text{ mg V/m}^3$ under i genomsnitt 11 år. Kontrollgruppen utgjordes emellertid av industriellt exponerade personer.

Övriga effekter

Vanodin (V_2O_5) är mutagen för *Bacillus subtilis* (5), men negativt resultat erhålls i mutolonstest med andra bakterier.

Injektion av $0,11 \text{ mmol V}_2\text{O}_5$ till en person på 70 kg gav nedsatt temperatur och kortvarigt andningsstillstånd (14). Palpitationer (hjärtöverskott) har registrerats i samband med yrkesmässig exponering för vanadipentoxiddamm (19, 20).

Dos-respons/dos-effektförhållande

Förhållandet mellan exponering och effekt redovisas i Tabell 1 (kort-tids-exponering) och Tabell 2 (epidemiologiska studier).

Tabell 1. Effekter av vanodin på människa vid korttids inhalation. Typ av damm beskrivs i texten under Toxiska effekter.

Substans	Konc mg V/m^3	Tid	Effekter	Ref
V_2O_5	1-48	-	Irritation i andningsvägarna Hjärtpalpitation	19
V_2O_5	10-32	2-5 d	Irritation i andningsvägarna Missfärgad lunga	25
V_2O_5	0,6	8 h	Luftvägsirritation, hosta	29
V_2O_5	0,6	5 min	Hosta	29
V_2O_5	0,3	8 h	Luftvägsirritation, hosta	28
V_2O_5 (i sotpartikel)	0,3	-	Luftvägsirritation, minskad lungfunktion, hosta, konjunktivit	8
V_2O_5	0,1	8 h	Hosta	29
V_2O_5	0,06	8 h	Hosta, Slembildning	29
$\text{V}_2\text{O}_5, \text{NH}_4\text{VO}_3$	0,04-0,4	-	Luftvägsirritation, missfärgad tunga	4
V-Al-Legering	-	-	Luftvägsirritation, missfärgad lunga	15
Ferrovandin	-	-	Luftvägs- och ögonirritation	9
V(metall)	-	-	Luftvägsirritation	9

Tabell 2. Epidemiologiska studier

Substans	Konc mg V/m^3	Tid	Effekter	Ref
V-malm	0,01 - 2,12	< 3 år	Luftvägs- och ögonirritation	23
V_2O_5	0,01 - 0,52	2,5 år	Luftvägsirritation	9
V_2O_5	0,1 - 0,3	11 år	Luftvägsirritation	6
V_2O_5	-	6 år	Hosta, smärta i bröstet	26

Slutsatser

De kritiska effekterna för fastställande av yrkeshygieniskt gränsvärde för vanodin är irritationer och inflemationer i luftvägar och hosta. Effekterna uppträder några timmar efter exponeringens början. Effekterna har noterats vid exponering för $0,06 \text{ mg V/m}^3$ under en arbetsdag, och tycks försvinna inom några veckor efter exponeringens upphörande. Det saknas data för att bedöma om ytterligare effekter kan uppträda vid längre tids exponering.

Referenser

- BYRNE, A.R., KOSTA, L.: Vanadium in foods and in human body fluids and tissues. *Sci. Tot. Environ.* 10 (1978) 17-30.
- ELVES, M.W., VILSON, J.N., SCALDES, J.T., KEMP, H.B.S.: Incidence of metal sensitivity in patients with total joint replacements. *Br. Med. J.* 4 (1975) 376-378
- GILSETH, B., HANSEN, T.V.: Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 33. Vanodin, Arbeta och Halsa 1982:18 (på norska).
- HUDSON, T.G.F.: Vanadium, toxicology and biological significance. Elsevier Publ. Co. New York 1964.
- KAMEBATSU, N., HARA, M., KADA, T.: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.* 77 (1980) 109-116.
- KIVILUOTO, M.: Observations on the Lungs of vanadium workers. *Br. J. Ind. Med.* 37 (1980) 363-366.
- KIVILUOTO, M., RÖSNÄN, O., RINNE, A., RISSANEN, A.: Effects of vanadium on the upper respiratory tract of workers in a vanadium factory. A microscopic and microscopic study. *Scand. J. Work Environ. Health* 5 (1979) 50-58.
- LEES, R.E.M.: Changes in lung function after exposure to vanadium compounds in fuel oil ash. *Br. J. Ind. Med.* 37 (1980) 253-256.
- LEWIS, C.E.: The biological effect of vanadium. II. The signs and symptoms of occupational vanadium exposure. *Arch. Ind. Health* 19 (1959) 497-503.

10. MACARA, I.G., KUSTIN, K., CANTLEY, Jr., L.C.: Glutathione reduces cytoplasmic vandeate. Mechanism and physiological implications. *Biochim. Biophys. Acta* 629 (1980) 95-106.
11. MEISCH, H.-U., BIELIG, H.-J.: Chemistry and biochemistry of vanadium. *Bosle Res. Cardiol.* 75 (1980) 413-417.
12. NIOSH: Criteria for a recommended standard.... Occupational exposure to vanadium. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
13. OEFFE, J., WILMET, J.: Generalized dermatitis from an osteosynthesis screw. *Cont. Derm.* 6 (1980) 365.
14. PROESCHER, F., SELL, H.A., STILLMANS, A.W.: A contribution to the action of vanadium with particular reference to sphyllis. *Am. J. Sph.* 1 (1917) 347-405.
15. ROBERTS, W.C.: The ferroalloy industry. Hazards of the alloys and semi-metallies. Part II. *J. Occup. Med.* 7 (1965) 71-77.
16. SABBIONI, E., MARAFANTE, E.: Metabolic patterns of vanadium in the rat. *Bioinorg. Chem.* 9 (1978) 389-407.
17. SABBIONI, E., MARAFANTE, E., AMANTINI, L., UBERTALLI, L., BIRATTARI, C.: Similarity in metabolic patterns of different chemical species of vanadium in the rat. *Bioinorg. Chem.* 8 (1978) 503-515.
18. SABBIONI, E., RADE, J., BERTOLERO, F.: Relationships between iron and vanadium metabolism. The exchange of vanadium between transferrin and ferritin. *J. Inorg. Biochem.* 12 (1980) 307-315.
19. SJOBERG, S.-G.: Vanadium bronchitis from cleaning oil-fired boilers. *A. M.A. Arch. Ind. Health* 11 (1955) 505-512.
20. SJOBERG, S.-G.: Vanadium dust, chronic bronchitis and possible risk of emphysema. *Acta Med. Scand.* 154 (1956) 381-386.
21. STACEY, N.H., KLAASSEN, C.D.: Comparison of the effects of metals on col-lular injury and lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes. *J. Toxicol. Environ. Health* 7 (1981) 139-147.
22. SUKOWSKI, W., IZYCKI, J., ADAMIAK-ZIEMBA, J., STROSZEJN, G.: (Changes in upper respiratory tract in workers exposed to vanadium). *Otolaryng. Pol.* 26 (1972) 487-494 (In Polish).
23. VINTNER, F.J., VALLENS, R., CARLIN, C.E., WEISS, R., MCHER, C., OCHIA, R.: Study of the health of workers employed in mining and processing of vanadium ore. *A.M.A. Arch. Ind. Health* 12 (1955) 635-642.
24. VOJK, V.: Vanadium. In: FRIBERG, L., NORDBERG, G.F., VOJK, V.M. (Eds.) *Handbook on the Toxicology of Metals*. Elsevier, Amsterdam 1979, pp 659-674.
25. WILLIAMS, N.: Vanadium poisoning from cleaning oil-fired boilers. *Br. J. Ind. Med.* 9 (1952) 50-55.
26. WIERS, H.: Some toxic effects of vanadium pentoxide. *Br. J. Ind. Med.* 3 (1946) 177-182.
27. YUKAWA, H., SUZUKI-YASUMOTO, M., AMANO, K., TERAI, M.: Distribution of trace elements in the human body determined by neutron activation analysis. *Arch. Environ. Health* 35 (1980) 36-44.
28. ZENZ, C., BARTLETT, J.P., THIEDE, W.H.: Acute vanadium pentoxide intoxication. *Arch. Environ. Health* 5 (1962) 28-32.
29. ZENZ, C., BERG, B.A.: Human responses to controlled vanadium pentoxide exposure. *Arch. Environ. Health* 14 (1967) 703-712

BILAGA

Analysmetoder för Vanadin

Provtagning av vanadinföreningar i Luft kan ske med filter. Om endast respirerbara fraktionerna skall analyseras används försvikljare. Enstaka flyktiga föreningar (VOCl_3 eller VOCl_4) måste provtas med impinger.

Filteret upplöses i en blandning av salpetersyra och perklorosyra eller i varm natriumhydroxidlösning, om föreningen ej är löslig i syror. För analysen kommer i första hand atomabsorption i fråga. För flamtäknik anger NIOSH (4) som lämpligt höllområde för 240 l luftprov 0,42 - 6,3 mg/m^3 , Analys med flamtäknik är betydligt känsligare. Med endast 25 l luftprov kan 0,02 mg/m^3 påvisas (3).

Som alternativ metod föreslår NIOSH emissionspektrografi med plasmabrännare (ICP). Med 500 l luftprov kan ned till 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ påvisas (5).

Bestämning av vanadin i biologiska prover är svår på grund av de låga haltena i förhållande till analysmetodernas känslighet. Med flamtäknik används efter anrikning av vanadin genom komplexutskökning har man uppnått en detekterbarhetsgräns på ca 1 $\mu\text{g V/l}$ (20 ml blodprov) (2). De flesta arbetarna från senare år är gjorda med neutronaktivitetsanalys, som är känsligare.

Allen och Stelmess (1) fann i medeltal 0,77 $\mu\text{g V/l}$ urin (5 ml prov) hos icke yrkesexponerade. För yrkesexponerade var urinhalterna upp till 20 $\mu\text{l/l}$. Denna analysmetod fördrar en ganska mödosam uppberedning av provet efter beredningen.

En intressant vätkemisk metod har beskrivits av Roschig och Berger (6). Man utnyttjar här vanadins katalytiska verkan på oxidationen av p-fenoldin med bromat. Med 10 ml urinprov är detekterbarhetsgränsen 0,68 $\mu\text{g V/l}$, alltså i nivå med aktivitetsanalysen. Störningarna från andra tungmetaller är obetydliga utom för järn, som måste bindas genom tillsats av fluorid. Även denna metod är mycket arbetskrävande, men den kan utföras med enkel utrustning.

Referenser

1. ALLEN, R.O. and STEINIS, E.: Determination of vanadium in biological materials by radiochemical neutron-activation analysis. *Anal. Chem.* 50 (1978) 1553-1555.

2. ISHIZAKI, K., YENO, S., FUJIKI, M. and YAMAGUCHI, S.: Determination of vanadium in blood by flameless atomic absorption spectroscopy, using a carbon-tube atomizer. (orig. på Japanska) *Ref: Anal. Abstr.* 38 (1980) 2 D 43.
3. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed. Vol. 3, Method 5 391, V_2O_5 Dust. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
4. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed. Vol. 5, Method 173. General Procedure for Metals. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1979.
5. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed. Vol. 7, Method 351. Trace Elements, U.S. Dept. Health and Human Services, Washington, D.C. 1981.
6. ROSCHIG, M. and BERGER, H.: Die Anwendung einer kinetischen Vanadin-Bestimmungsmethode als Expositionstest zur Überwachung von Vanadexponierten Werktätigen. *Zeitschr. ges. Hyg.* 27 (1981) 218-222.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: AMYLACETAT
(1983-03-23)

Amylacetat förekommer i flera isomera former (se nedan). Teknisk amyacetat består till största delen av 1-amyacetat, och om något annat nämns avser amyacetat i detta underlag 1-amyacetat.

Kemisk-fysikaliska data Användning

1-Amylacetat

CAS nr: 628-63-7

Formel: $\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$

Synonym: n-amyacetat, 1-pentylacetat

Molvikt: 130,21

Kokpunkt: 149°C

Angtryck: 0,53 kPa (20°C)

2-Amylacetat

CAS nr: 626-38-0

Formel: $\text{CH}_3\text{COOH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$

Synonym: sec-amyacetat, 2-pentylacetat, 1-metylbutylacetat

Molvikt: 130,21

Kokpunkt: 130°C

Angtryck: 0,93 kPa (20°C)

3-Amylacetat

CAS nr: 620-11-1

Formel: $\text{CH}_3\text{COOH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$

Synonym: 3-pentylacetat

Molvikt: 130,21

Kokpunkt: 132°C

För somliga isomerer gäller omräkningsfaktor: 1 ppm = 5,4 mg/m³; 1 ng/m³ = 0,185 psn

Det bör noteras att med isomyacetat avser i litteraturen vanligen dels 3-metylbutylacetat (CAS nr 123-92-2), dels 2-metylbutylacetat (CAS nr 624-41-9). Det rationella namnet för tert-amyacetat är 2-metyl-2-butylacetat (CAS nr 625-16-1).

Amylacetat är vid rumstemperatur en färglös vätska med aromatisk lukt (paron). Det är svårösligt i vatten och blandbart med alkohol och eter.

Amylacetat används som lösningsmedel för lacker, färger m m. Terapeutiskt har det använts som antiinflammatoriskt medel (5, 9).

Luktterskeln för amyacetat har angivits till mellan 0,6 och 39 mg/m³ (9).

Utgång, biotransformation, utskördning

Liksom andra lågmolekylära alifatiska estorer tas amyacetat lätt upp via lungorna. Några studier av upptagets hastighet och storlek har inte återfunnits i litteraturen.

Amylacetat hydrolyseras i kroppsvävnader till acetat (ättiksyra) och pentanol (amylalkohol), vilka vidare biotransformerar. Pentanol är substrat för enzymet alkoholdehydrogenas och är således en kompetitiv inhibitor till etanolmetabolismen (13). Acetat blir en energikälla via citronsyrecykeln eller ger upphov till ketonkroppor vilka kan utsöndras i urin. Studier över amyacetats biotransformationskinetik har inte återfunnits i litteraturen.

Toxiska effekter

De huvudsakliga effekterna av enkla alifatiska estorer är irritation och nervkoeffekter. Effekterna tilltar med ökande molvikt och kokpunkt hos estern (12). Den lägsta dos amyacetat som angivits som irriterande för råttniska är 200 psn i 30 min (6).

En studie av arbetare, som exponerats för mellan 3750 och 15000 ppm amyacetat, och dessutom etylacetat, redovisade irriterande effekter på ögats bindhinna men inte påverkan på hornhinna (11). I en annan studie visades hos 4 av 30 arbetare allvarliga irriterande effekter på ögats bindhinna efter exponering för amyacetat. Arbetarna klagade över synfelstärkning, ökat tårflöde och ökad klinslighet för ljus (4). Någon kontrollgrupp fanns inte. I en studie med koniner, som exponerades för 7500 ppm amyacetat, 2 h/dag, 60 dagar, påvisades histopatologiskt en viss degenerering av synnerven (4). Detta är den enda studie där synfelstärkning och påverkan på synnerven redovisats, varför det är tveksamt om effekterna är orsakade av exponering för amyacetat.

Irritation i de övre luftvägarna har visats hos yrkesmässigt exponerade, vilka dock, förutom för acylacetat, även exponerats för toluen, xylol, oceton och lösnoläydrar ollfettiska alkoholer (14).

Sex råttor som inandats ca 5200 ppm acylacetat dag alla inom åtta h, men inom en timme inom fyra h (10). Kattor som inandats 10600 ppm acylacetat under 215 min uppvägrade kraftigt ökat saliv- och tårflöde, orogelbunden andning och förlust av reflexer (efter 85 min), medan kattor som exponerats för drygt 2000 ppm inte visade några andra symptom än ökad salivutskrivning (12).

En kraftig påverkan på ERG (elektroretinografi) har visats på marsvin (4 djur av 10) vilka exponerats för ca 20500 ppm acylacetat, 1 h/dag, 60 dagar (3). Hos övriga sex djur var påverkan inte lika markant. Förändringen var reversibel och 60 dagar efter exponeringens upphörande var ERG normalt. Histopatologiska studier på marsvin som exponerats för 60000 ppm acylacetat, 30 min/dag, 10 dagar resp 30000 ppm 60 min/dag, 20 dagar, visade på skador på andningsvägsspitelet och näspitelet. Skadorna var större i den senare gruppen (2).

Histologiska och serumenzymliska studier på kanin har visat effekter på lever efter exponering av djuren för 4300 - 5600 ppm acylacetat 60 min/dag, 50 veckor (8).

Vid försök med 2-acylacetat exponerades marsvin för 10000, 5000 resp 2000 ppm (7). Irritation i näsa och ögon inträffade inom en minut vid samtliga doser. Vid 5000 ppm uppträdde tårar efter 5 min, bristande koordination i rörelserna efter 90 min och medvetenhet efter 300 - 430 min, men inga djur dog under försöksperioden (810 min) eller under de närmast följande 8 dagar. Vid den högsta koncentrationen inträffade medvetenhet efter 20 min och djuren dog efter 300 - 430 min. Vid den patologiska undersökningen av djur som dödats efter 30 min exponering för 10000 ppm framkom en lätt blodstos (blodansamling) i lungor, hjärna, lever och njurar (7).

En äldre rapport (1) anger att i h exponering för 1000 ppm lösnoläydrar kan leda till allvarliga toxiska effekter hos människor. Vid uppgiften baserar sig på främst inte, i Patty's Industrial Hygiene and Toxicology är uppgiften upplagen under sec-acylacetat (2-acylacetat) (9).

Några studier över acylacetats mutagenitet, carcinogenitet, teratogenitet

eller allergiframkallande effekter har inte återfunnits i litteraturen.

Slutsatser

Den kritiska effekten av acylacetat synes vara irritation i luftvägar och ögon. Den högsta dos som angivits irriterande för människor är 200 ppm i 30 min. Det saknas data för bedömning av dos-respons/dos-effektförhållanden.

Referenser

1. MOR, A.J.: The toxicity of solvents. *Paint Manufact.* 20 (1950) 53-58.
2. CONFICELLO, S., INSERRA, A., MALANNINO, N., MALFITANO, D.: Ricerche istologiche sul danno sperimentale da acetato di amile sulle mucose nasale di cavie. *Folia Medica* 53 (1970) 217-229.
3. INSERRA, A., GORGONE, G., MALFITANO, D., BARLOTTA, F.: Indagini elettroretinografiche nella intossicazione sperimentale da acetato di amile. *Ann. Ottolmol. Clin. Ocul.* 96 (1970) 321-324.
4. INSERRA, A., MALFITANO, D., GUARDIASASSO, B.: Patologia oculare da solventi industriali. *Folia Medica* 52 (1969) 348-361.
5. KHEDOURI, E., WARNE, P.J.: WEST, G.B.: Anti-inflammatory activity of esters of acetic acid. *J. Pharm. Pharmacol.* 28 (1976) 839-840.
6. NELSON, K.E., EGE, J.R., ROSS, M., WOODMAN, L.E., SILVERMAN, L.: Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25 (1943) 282-285.
7. PATTY, F.A., YANT, W.P., SCHRECK, H.H.: Acute response of guinea pig to vapors of some new commercial organic compounds. XI. Secondary amyl acetate. *Publ. Health Rep.* 51 (1936) 811-819.
8. GIERCI, V., MASCI, D.: Rilievi enzimologici ed istologici sul danno epatico nell'intossicazione sperimentale da acetato. *Med Lavoro* 61 (1970) 524-530.
9. SANDMEYER, E.E., KIRWIN, C.J.Jr.: Esters. In: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* (CLAYTON, G.D., CLAYTON, F.E. Eds.) Vol. 2 A, 3rd Ed., Wiley & Sons, New York 1981, pp 2259-2412.
10. SMYTH, H.F.Jr., CARPENTER, C.P., WEIL, C.S., POZZANI, U., STRIEGEL, J.A.: Range-finding toxicity data: List VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 23 (1962) 95-107.
11. VALVO, A., SPACCA, C., PARLATO, G.: Patologia oculare di solventi industriali. *Ann. Ottolmol. Clin. Ocul.* 93 (1967) 799-807.
12. VON COTTIGEN, W.F.: The aliphatic acids and their esters: Toxicity and potential dangers. *Arch. Ind. Health* 21 (1960) 28-65.
13. VON WARTBURG, J.: The metabolism of alcohol in normals and alcoholics: Enzymes. In: *The Biology of Alcoholism* (KISSIN, B. Ed.) Vol. 1, Plenum, New York 1971, 63-91.
14. ZAIKOV, H., BOBEV, G.: Chemical damages in furniture industry and mortality with temporary loss of working capacity. *Khig. Zdrav.* 21 (1978) 141-147 (in Bulgarian).

BILAGA

Analys av amyloacetat

Likartade gaskromatografiska metoder har beskrivits (1) för analys i arbetsplatsluft av 1-amyloacetat, isoomyloacetat och 2-amyloacetat. Provtogning sker i samtliga fall genom adsorption på aktivt kol. Metodernas användningsområde är enligt denna källa 50 - 1575 mg/m³ för 1-amyloacetat och isoomyloacetat, 65 - 1950 mg/m³ för 2-amyloacetat. Lågre halter kan analyseras under förutsättning att desorptionsutbytet bestäms för det aktuella halterområdet.

Med Infrarödspektrofotometri kan amyloacetathalten i luft registreras kontinuerligt.

Referens

1. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed, Vol. 2, Methods no 5-31, S-45, S-51. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: DIMETYLFORMAMID
(1983-03-23)

Underlaget baserar sig i huvudsak på ett nyligen publicerat kriteriedokument (11).

Fysikalisk-kemiska data Användning

CAS nr: 68-12-2

Systematiskt namn: N,N-dimetylformamid

Förkortning: DMF

Strukturformel:
$$\begin{array}{c} \text{H} - \text{C} - \text{N} - \text{CH}_3 \\ | \quad \quad \quad | \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$$

Molvikt: 73,1

Kokpunkt: 153°C (101,3 kPa)

Angtryck: 0,49 kPa (25°C).

Omräktningsfaktorer: 1 ppm = 3 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,335 ppm (25°C; 101,3 kPa)

Dimetylformamid är vid rumstemperatur en färglös, lättflytande vätska med fiskliknande, stickande lukt. Dimetylformamid är obegränsat blandbar med vatten och de flesta organiska lösningsmedel. Den löser många oorganiska salter, syror samt acetylen och andra gaser. Dimetylformamid är ett polärt lösningsmedel och starkt hygroskopiskt. Vid 350°C kan den sönderfalla i dimetylamin och kolmonoxid. I sura och basiska lösningar kan den vid lågre temperatur hydrolyseras till dimetylamin och myrsyra. Dimetylformamid kan av UV-bestrålning hydrolyseras till dimetylamin och formaldehyd.

Luktgränsen har angivits till 300 mg/m³ (100 ppm) (10).

Dimetylformamid lösgör sig som lösningsmedel för mÅlorfärger, pigment, PVC, polymerer, polyuretaner, epoxyhartsar och cellulosaderivat m m. Den används vid syntetfibrerframställning, vid rening av gas (acetylen), i färgindustrin, för roffinering och ovsavling av petroleumprodukter, för organiska synteser m m.

Lipning Blotransformation Utvärdering

Dimetylformamid upptas såväl i vätske- som ångform lätt genom huden. Vid en experimentell studie där 4 frivilliga exponerats 3 tim för 30 mg DMF/m³ beräknades att upptaget genom huden utgjorde 1/4 till 1/3 av det totala upp-

lugget (15).

Lungretentionen har beräknats till 64 - 83 % vid en luftfukt mellan 1,1 och 24,2 mg DMF/m³ (2). Dimetylformamid upptas effektivt från mag-tarmkanalen hos djur som tillfärs DMF peroralt (12).

Dimetylformamid onkos demetyleras i två steg till monometylformamid och därefter till formamid. Båda dessa produkter har identifierats vid försök på djur och människa (1, 5, 6). Demetyleringen induceras av fenobarbital (1), medan alkohol hämmar biotransformationen (3, 4) och medför fördröjning av utsöndring av monometylformamid (23). Endast en mindre del av tillförd dimetylformamid utsöndras som DMF och/eller dess biotransformationsprodukter. Denna utsöndring sker via njurarna, vid låg dos huvudsakligen som monometylformamid, vid högre dos även som DMF och formamid (3, 5, 6, 9). Det kan onkos att huvudparten av DMF ingår i den naturliga cellmetabolismen.

Dimetylformamid och dess biotransformationsprodukter är pödlära, vattenlösliga och passerar lätt lipidmembran och torde distribueras likformigt i kroppen. De passerar placentobarriären och foster har angivits snabbt få lika hög koncentration som den i moderns blod (17).

Toxiska effekter

Hudirritation och hudrodnad har rapporterats efter exponering för dimetylformamid i vätskeform. Långvarig inverkan har angivits ge ödem (20). Dimetylformamid på hud ökar hudabsorptionen av en röd ondra ämnen, 25 %-ig vattenlösning av dimetylformamid gav inga effekter vid applikation i koninöga, medan 50 %-ig och starkare lösning gav upphov till irritation (13). Applikation av 2 ml dimetylformamid på narsvinshud orsakade död hos 10 av 20 djur inom 4 dagar efter exponeringen (22). Vid intraperitoneal injektion av samma dos dag 9 av 10 marsvin inom 72 h. Då 0,5 ml dimetylformamid givits perikutant noterades inte några dödsfall under observationsperioden (35 dagar), medan 0,5 ml intraperitonealt orsakade dödsfall hos 5 av 10 djur inom 72 h (22).

Ett av de oftast beskrivna symtomen efter exponering för dimetylformamid är alkoholintolerans (ontubuseffekt) (12). Yrsel, illamående m m kan uppkomma vid öl/spritkonsumtion inom 24 h efter senaste arbetspass. En kraftigt fördröjd utsöndring av monometylformamid i urin på grund av fördröjd dime-

tylformamidbiotransformation efter kombinerad DMF- och etanol exponering har visats hos försöksdjur, försökspersoner och yrkesmässigt exponerade (3, 23). Akkumulation av acetaldehyd i blod har påvisats hos råttor som fick etanol 18 h efter en dimetylformamidexponering (4). Inverkan på alkoholmetabolismen tycks vara det känsligaste tecknet på påverkan av dimetylformamid (12). Gastrilliknande symptom med svårta, illamående och optitförlust har angivits i en rod fallbeskrivningar, där exponeringsnivåerna i allmänhet varit höga (12).

I såväl djurförsök som i fallbeskrivningar och kliniska rapporter har lever-skador som följd av exponering för dimetylformamid visats (8, 13, 14, 19, 21). De i fallbeskrivningarna redovisade leverskadorna har i allmänhet varit reversibla och läkts utan restsymptom. I djurförsök har levernekros och leverförfettning angivits som de viktigaste toxikologiska effekterna. En studie (11) tyder på att toxiciteten medieras av en nedbrytningsprodukt av monometylformamid.

Dimetylformamid har angivits ha embryotoxisk men inte teratogen effekt (17), och DMF anses inte vara mer toxisk för fostren än för modern (12). En relativt färsk studie (16) tyder dock på att kanin skulle vara känsligare än andra ro djurslag för teratogena effekter av dimetylformamid. Monometylformamid däremot har en markerad embryotoxisk effekt (vid doser som ej är toxiska för modern) och en måttlig teratogen effekt (18).

Vid en studie (7) över aflatoxin användes dimetylformamid som lösningsmedel. Till en grupp råttor gavs intraperitonealt 1,0 ml dimetylformamid en gång i veckan i 10 veckor. Djuren följdes totalt 103 veckor. Hos 9 av 18 hanar och 11 av 19 honor fanns tumörer i olika organ. I en obehandlad kontrollgrupp hade 4 av 14 hanar och 5 av 14 honor tumörer i olika organ. Ingen statistisk skillnad på tumörfrekvens förekom (7). Det pågår vid NIOSH/NCI en cancerstudie som beräknas bli rapporterad hösten 1984. Det är en inhalationsstudie på råttor och möss. Eventuell carcinogen effekt av exponering för dimetylformamid kan f n inte bedömas.

Slutsatser

Det sesnas epidemiologiska studier. Störning av alkoholmetabolismen, gastrointestinala symptom och leverskada synes vara de kritiska effekterna. Stu-

dier från arbetsplatser anbyder ett luftinnehåll under 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (10 ppm) inte medfört några iakttagbara toxiska effekter, inte heller ontotvåsligande reaktion (9).

Risken för hudresorption av dimetylformamid i vätkefas blir beaktad.

Dimetylformamid tycks endast vara embryotoxiskt i doser som övern är toxiska för modern. Den teratogena och embryotoxiska effekten av blodtransfusionsprodukten monometylformamid bör beaktas.

Referenser

1. BARNES, J.R., RAMITA, K.E.: Metabolism of dimethylformamide and dimethylacetamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23 (1972) 271-276.
2. BRUNCKE, F., PERRELLINI, L., GAFURU, E.: N,N-Dimethylformamide concentration in environmental and alveolar air in an artificial leather factory. *Br. J. Ind. Med.* 37 (1980) 185-188.
3. EBEN, A., KIMMERE, G.: Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. III. Studies about the influence of ethanol in persons and laboratory animals. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 36 (1976) 243-265.
4. HANSSON, G.K., FULLER, R.W., BRODIE, D.W., GIBSON, W.R.: Studies on the effects of N,N-dimethylformamide och ethanol disposition and on monoamine oxidase activity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39 (1977) 461-472.
5. KIMMERE, G., EBEN, A.: Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. I. Studies in rats and dogs. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 34 (1975) 109-126.
6. KIMMERE, G., EBEN, A.: Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. II. Studies in persons. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 34 (1975) 127-137.
7. KOMINENI, G.: Pathologic studies of aflatoxin fractions and dimethylformamide in MRC rats. Ph.D. Thesis, The University of Nebraska, Lincoln 1972, 200 pp.
8. KUTSCHE, A.: Zur Toxikologie des Dimethylformamids. *Arzneimittelforsch.* 15 (1965) 618-624.
9. LAIBERS, R.R., KITVITIS, A., LHOIR, W., RIGLET, P., HOUBEAU, D., BUCHET, J.P., ROELS, H.A.: Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 45 (1980) 189-203.
10. LERNARDOS, G., KENDALL, D., BARNARD, N.: Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J. Air Pollut. Contr. Assoc.* 19 (1969) 91-95.
11. LUNDBERG, I., LUNDBERG, S., KRONVI, T.: Some observations on dimethylformamide hepatotoxicity. *Toxicology* 22 (1981) 1-7.
12. LUNDBERG, S.: Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 38. Dimetylformamid. Arbete och Hälso 1982:28.
13. MASSMAN, W.: Toxicological investigations on dimethylformamide. *Br. J. Ind. Med.* 13 (1956) 52-54.
14. MATHW, T., KARUNANTHY, R., YEE, M.H., NATARAJAN, P.N.: Hepatotoxicity of dimethylformamide and dimethylsulfoxide at and above the levels used in some aflatoxin studies. *Lab. Invest.* 42 (1980) 257-262.
15. MAXFIELD, M.E., BARNES, J.R., AZAR, A., TROCIIMOWICZ, H.I.: Urinary excretion of metabolite following experimental human exposures to DMF or to DMAC. *J. Occup. Med.* 17 (1975) 506-511.
16. MERILE, J., ZELLER, H.: Untersuchungen von Acetamiden und Formamiden auf embryotoxische und teratogene Wirkung bei Kaninchen. *Arzneimittelforsch.* 30 (1980) 1557-1562.
17. SCHOTTEK, W.: Über tierexperimentelle Untersuchungen zur Toxizität von Dimethylformamid bei wiederholter Einwirkung. *Acta Biol. Med. Germ.* 25 (1970). 359-361.
18. STILA, E.F., KRAUSS, W.C.: Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of mild-type solvents and substituted ureas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41 (1977) 35-55.
19. TAMAKA, K.: Toxicity of dimethylformamide (DMF) to the young female rat. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 28 (1971) 93-103.
20. TOLOT, F., DROIN, M., GENEVOIS, M.: Intoxication par la dimethylformamide. *Arch. Mol. Prof.* 19 (1958) 602-606.
21. UNKAR, H., SULLMAN, S.F., ZUCKERMAN, A.J.: Acute and protracted changes in the liver of Syrian hamsters induced by a single dose of aflatoxin B₁. Observations on pathological effects of the solvent (dimethylformamide). *Br. J. Exp. Pathol.* 57 (1976) 157-164.
22. WÄLBERG, J.E., BOMAN, A.: Comparative percutaneous toxicity of ten industrial solvents in the guinea pig. *Scand. J. Work Environ. Health* 5 (1979) 345-351.
23. YONEKOTO, J., SUZUKI, S.: Relation of exposure to dimethylformamide vapor and the metabolite, methylformamide, in urine of workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46 (1980) 159-165.

BILAGA

Analys av dimetylformamid

Provtogning av dimetylformamid i arbetsplatsluft kan utföras med pumpning genom adsorptionsrör (1). Som adsorptionsmedel kan användas Amberlite XAD-2 (2), kiselgel (3) eller aktivt kol (4). Beroende på adsorptionsmedlet används olika desorptionsmedel: eter (2), metanol (3) eller acetan (4). En metod med passiva provtagare har också beskrivits (5). I sälliga fall sker analys av desorbolat med gaskromatografi.

Direktvisande mätning av dimetylformamid kan utföras med IR-spektrofotometri.

Analys av dimetylformamid, monometylformamid och formamid i blod och urin kan utföras gaskromatografiskt (6, 7, 8, 9).

Referenser

1. Provtogning med adsorptionsrör och analys med gaskromatograf. Metodserien Metod nr 1013. Arbetsarkyddsstyrelsen 1979.
2. Principer och rekommendationer för provtagnings och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden. Arbete och Hälsa 1981:20.
3. NIOSH: Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 3. Method S 255. U.S. Dept of Health, Education and Welfare, Cincinnati 1977.
4. RIMATORI, V., CARELLI, G.: Charcoal sampling and gas chromatographic determination of N,N-dimethylformamide in air samples from a polyurethane plant. Scand. J. Work Environ. Health 8 (1982) 20-23.
5. POZZOLI, L., COTTICA, D., GHITTORE, S., CATENACCI, G.: Monitoring of occupational exposure to dimethylformamide by passive personal samplers and monomethylformamide urinary excretion. Med. Lav. 3 (1981) 161-163.
6. BARNES, J.R., HENRY III, N.W.: The determination of N-methylformamide and N-methylacetamide in urine. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 35 (1974) 84-87.
7. CATENACCI, G., GHITTORE, S., COTTICA, D., PRESTIGNO, A., CAPODAGLIO, E.: Occupational exposure to dimethylformamide and urinary excretion of monomethylformamide. Med. Lav. 2 (1980) 53-57.
8. KIMMERE, G., EREN, A.: Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. I. Studies in rats and dogs. Int. Arch. Arbeitsmed. 34 (1975) 109-126.
9. LAHWERS, R.R., KIVITS, A., LAHIR, M., RINGLET, P., HOUBEAU, D., BUQUET, J.P., ROELS, H.A.: Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption. Int. Arch. Occup. Environ. Health 45 (1980) 189-203.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: MESTYLOXID
(1983-05-04)

Kemisk-fysikaliska data Användning

CAS nr: 141-49-7

Systematiskt namn: 4-metyl-3-penten-2-on

Synonymer: Isobutenylmetylketon, Isopropylidenacetan

Formel: $\text{CH}_3\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$

Molvikt: 98,2

Kokpunkt: 129,6°C (101,3 kPa)

Angtryck: 1,27 kPa (25°C)

Oxidationsfaktorer: 1 ppm = 4 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,25 ppm (25°C; 101,3 kPa)

Mestyloxid är vid rumstemperatur en oljig, färglös vätska med lukt av peppar-mint. Luktgränsen anges till 0,017 ppm (3). Mestyloxid är löslig i vatten och blandbar med alkoholer och eterar.

Mestyloxid används som lösningsmedel för cellulososterar, oljor, lacker och färgämnen och i färgförtjunningsmedel och insektreppellentor.

Upptag, biotransformation utskördning

Några studier över upptag, biotransformation och/eller utskördning av mestyloxid har inte återfunnits i litteraturen. Ketoner i allmänhet kan penetrera hud och absorberas via lungorna. De kan utskördas oförändrade i utandningsluft, reduceras till alkoholer eller oxideras till hydroxyketoner, diketoner och koldioxid. De kan konjugeras med glukuronsyra och utskördas som konjugat via njurarna.

Toxiska effekter

Epidemiologiska studier eller andra studier över yrkesmässig exponering för mestyloxid har inte återfunnits i litteraturen.

Hos försökspersoner som exponerats för 25 ppm mestyloxid påvisades ögonirritation (7) och vid 50 ppm uppträdde irritation i näsan, och lukten upplevdes som obehaglig. Adaptation till lukten på grund av baddrivning av luktnerver önskades (8).

Exponering för 2300 ppm mestyloxid upp till 8 h östade hos marsvin starkt

kroppstemperatur, sänkt omgivnings- och hjärtverksamhet, förlust av reflexer komma och död (4). 8 h exponering av marsvin och råttor för 2500, 1000 eller 500 ppm mesityloxid dödade 100, 68 resp 30 % av försöksdjuren (8). Inga dödsfall inträffade vid exponering för 250, 100 eller 50 ppm, 8 h/dag, 5 dagar/vecka, 6 veckor. Vid de båda högre doserna förekom dosberoende patologiska förändringar i form av blodansamling (congestion) i levern och ofta i lungorna samt svullet tubulärt epitel i njurorna.

Hos möss som exponerats för 0,6-2,4 % (v/v) mesityloxidångar i luft noterades ögon- och näsirritation, konvulsioner, narcos och död (2). Tiden för död berodde på dosen och varierade mellan 23 minuter och 135 minuter. Kaniner som exponerades för 1,3% mesityloxid i luft i 30 eller 90 minuter uppvissade enbart ögon- och näsirritationseffekter. Hos kaniner som exponerats 4h/dag i 189 dagar för 25 ppm förekom ömhet och leukopeni (minskning av antalet leukocyter) (3).

Ötspödd mesityloxid (43 mg) droppat i konludga gav kraftig irritation och skador på hornhinnan (1). Applikation av 0,1 ml mesityloxid på mushud gav upphov till lokal irritation inom 5 minuter och 0,5 ml till död inom 9 h (10 djur av 10) (2). Upprepad hudkontakt kan ge upphov till dermatit (3).

Vid in vitro studier har visats att mesityloxid har en svagt hämmande effekt på den oxidativa metabolismen i isolerade bruna fettceller från hamster vid en koncentration av 1 mmol/l (5). 5 mmol/l mesityloxid påverkade inte cellaktiviteten i luftströmen hos kycklingfoster (6).

Dos-effekt/dos-respons-samband

Sambandet mellan exponering och visad effekt, huvudsakligen hämtat från djur-experimentella inhalationsstudier, redovisas nedan.

2500 ppm	8 h. Råtta och marsvin. 100 % av djuren dog.
1000 ppm	8 h. Råtta och marsvin. 68 % av djuren dog.
500 ppm	8 h. Råtta och marsvin. 30 % av djuren dog.
250 ppm	8 h/dag, 5 dagar/vecka, 6 veckor. Råtta och marsvin. Patologiska förändringar i njure, lever och lunga.
100 ppm	8 h/dag, 5 dagar/vecka, 6 veckor. Råtta och marsvin. Patologiska förändringar i njure och lever.
50 ppm	Människa. Irritation i ögon och näsa.
50 ppm	8 h/dag, 5 dagar/vecka, 6 veckor. Råtta och marsvin. Inte några patologiska förändringar.
25 ppm	Människa. Ögonirritation.
25 ppm	4 h/dag, 189 dagar. Kanin. Anemi och leukopeni.
0,017 ppm	Människa. Luktgräns.

Slutsatser

Huruvida irritation i ögon och näsa eller ömhet skall anses vara kritisk effekt vid exponering för mesityloxid kan ej med säkerhet avgöras. Den irritativa effekten på hud och ögon vid direktkontakt med mesityloxid i vätskeform bör noteras.

Referenser

1. CARPENTER, C.P., SMYTH, H.F., Jr.: Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthalmol.* 29 (1946) 1363-1372.
2. HART, E.R., SHICK, J.N., LEAKE, C.D.: The toxicity of mesityl oxide. *Univ. Calif. Berkeley Publ. Pharmacol.* 1 (1939) 161-173.
3. KRASAVAGE, M.J., O'DONOGHUE, J.L., DIVINCENZO, G.O.: Ketones. In: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, (CLAYTON, G.D., CLAYTON, F.E., Eds.) Vol. 2 C, 3rd Ed. Wiley Interscience, New York 1982, pp 4709-4800.
4. NIOSH, Criteria for a recommended standard.... Occupational exposure to ketones. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio, U.S.A. 1978.
5. PETERSSON, B., GURWALL, M., ENZEL, C.R.: Effects of tobacco smoke compounds on the noradrenoline induced oxidative metabolism in isolated brown fat cells. *Toxicology* 18 (1980) 1-15.
6. PETERSSON, B., GURWALL, M., ENZEL, C.R.: Effects of tobacco smoke compounds on the ciliary activity of the embryo chicken trachea in vitro. *Toxicology* 23 (1982) 41-55.
7. SILVERMAN, L., SCHULTE, H.F., FIRST, M.W.: Further studies on sensory response to certain industrial vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28 (1946) 262-266.
8. SMYTH, H.F., Jr., SEATON, J., FISHER, L.: Response of guinea pigs and rats to repeated inhalation of vapors of mesityl oxide and isophorone. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 24 (1942) 45-50.

BILAGA

Analys av Mesityloxid (4-metyl-3-penten-2-on)

Provtogning för analys av mesityloxid i arbetsplatsluft kan ske genom adsorption på aktivt kol. Efter desorption med koldisulfid innehållande 1 % metanol bestäms mängden mesityloxid gaskromatografiskt med flammjonisationsdetektor. Enligt NIOSH är trolligt nätmärde för metoden 10 - 300 mg/m³ med möjlighet att öka känsligheten ytterligare. Det är dock viktigt, särskilt vid mätning av små koncentrationer, att man bestämmer desorptionsutbytet.

Referens

NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed., Vol. 2. Method 5-12. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: PROPYLENGLYKOLDINITRAT
(1983-05-04)

Kemisk-fysikaliska data

CAS nr: 6423-43-4

Systematiskt namn: Propylenglykol-1,2-dinitrat

Synonymer: 1,2-propylenglykoldinitrat, 1,2-propandiol-dinitrat, PCGN

Formel: $\text{C}_3\text{H}_7\text{ONO}_2\text{-CH}_2\text{ONO}_2$

Molvikt: 166,1

Kokpunkt: 92 °C (1,3 kPa); 55 °C (0,13 kPa)

Ångtryck: 0,009 kPa (20 °C)

Örddningsfaktorer: 1 ppm = 6,9 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,144 ppm (25 °C; 101,3 kPa)

Propylenglykoldinitrat är vid rumstemperatur en färglös vätska med obehaglig lukt. (Om förorenad, kan den vara rök-orange färgad.) Luktgränsen är ca 0,2 ppm (5) och adaptation till lukten är vanlig (9). Vid rumstemperatur löser sig 0,13 g PCGN i 100 ml vatten.

Propylenglykoldinitrat kan förekomma inom sprängämnesindustrin och i vissa typer av raketbränsle.

lipptyg, blodtransformationen, utsöndring

Propylenglykoldinitrat absorberas lätt genom huden (2). Baserat på uppmätt blodtrycksfall efter subkutan tillförsel av PCGN resp efter hudapplikation, har man beräknat att 10 % av den kvantitet applicerade dosen penetrerar huden på rötta inom 30 minuter.

Den huvudsakliga biotransformationsvägen för PCGN innebär successiv avspjälkning av de två nitratgrupperna till propylenglykol, vilken via flera reaktionssteg ger slutprodukterna vatten och koldioxid. Det första steget till mononitrat (1- och 2-isomerer), sker i de röda blodkropparna (7). Av de två isomererna dominerar propylenglykol-2-mononitrat. Efter en engångsdos av 65 mg/kg kroppsvikt, glyvet subkutan till rötta, är halten av mononitrat i blod maximalt efter 2,5 h; av nitrat efter 4 h och av oförändrad PCGN efter 2 h. 12 h efter exponeringen återfanns varken PCGN eller dess biotransformationsprodukter i blod (2).

Den huvudsakliga utsöndringsvägen är via njurarna. Inom 24 h efter exponering

öterfarms i urinen 56 % av den givna dosen som nitrot, 0,25 % som 2-mononitrot och mindre än 0,1 % som nitrit, 1-mononitrot eller PQDN (2).

Toxiska effekter

Effekter på nerv- och kärlsystemet

Subkutan injektion av propylenglykoldinitrat på rätta ger en dosberoende stärkning av det arteriella blodtrycket (2), med ett "tröskelvärde" vid dosen 5 mg/kg kroppsvikt. Vid doser över 50 mg/kg erhöles en dosberoende ökning av halten methemoglobin. Vid subkutan injektion av 12,4 mmol/kg förelåg efter 4 h över 70 % av hemoglobinet i form av methemoglobin (1). Vid letala doser är praktiskt taget allt hemoglobin i form av methemoglobin (2), varför man onsett anoxi (syrebrist) varo den direkta dödsorsaken.

Vid inhalationsförsök (236 mg/m³, 24 h/dag, 90 dagar) erhöles samtliga studerade djurarter förhöjda methemoglobinkhalter (hund 29,4 %; apa 17,3 %; rätta 9,9 %; morvavn 4,8 %; kontroller < 2 %) (5). Hos försökspersoner som inandats 1,5 ppm (10,35 mg/m³) i 3 h kunde ingen ökning av methemoglobinkalten noteras (9).

Vid en studie där 29 personer yrkesmässigt akut exponerats för propylenglykoldinitrat i koncentrationer < 0,2 ppm (1,4 mg/m³) noterades en påverkan på ögonmotoriken (ögonrörelser) (4), men hos kroniskt exponerade, rar än 60 noder, fram man inga tecken på neurotoxiska effekter. Direktot förekom ofta klagomål över huvudvärk, vilken troligen orsakats av den kärilvidgande effekten.

Vid en experimentell studie (9) där försökspersoner exponerats för 0,01, 0,1, 0,2, 0,35, 0,5 eller 1,5 ppm PQDN i upp till 8 h, gav koncentrationer lägre än 0,2 ppm inte upphov till några mätbara effekter. Vid 0,2 ppm angav flertalet försökspersoner huvudvärk och en förändring av VER (visuol evoked response) kunde konstateras, vilket indikerar en påverkan på synsystemet mellan nättinnans och syncentrum i hjärnbarken. Exponering för 0,5 ppm i 6,5 h gav dessutom upphov till koordinations- och balansstörningar (Heel-to-toe test och skript Romberg test), av samma slag som visats hos samma personer med en blod-etanolhalt av 100 - 150 mg/100 ml.

Exponering för opor för 33 ppm i 4 h resp 2 ppm gav en ca 25 %-ig förändring av VER (8). Direktot kunde någon påverkan inte iakttagas vid betendelstester på opor som exponerats för mellan 1,8 och 28,2 mg/m³ (0,26 - 4 ppm) i 14 - 35 dagar.

PQDN har likartade akuta effekter som EGDN (etylenglykoldinitrat), vilket är betydligt mer studerat. EGDN medför skad risk för kronisk hjärt-kärlsjuklighet (3) och samma risker kan därför befaras med PQDN.

Övriga effekter

Exponering för 1,5 ppm PQDN (10,35 mg/m³) i 40 min gav gult upphov till ögonirritation hos människor (9). Inhalation av 67 mg/m³, 24 h/dag i 90 dagar har gult inlagring av järn (hemsiderin) i lever och njure hos hund och rätta och fettinlagring i lever hos rätta och morvavn (5), medan inhalation av 65 mg/m³, 7 h/dag i 30 dagar inte gav upphov till några histopatologiska förändringar.

Intraperitoneal injektion av propylenglykoldinitrat (150 mg/kg kroppsvikt) på rätta gav en sänkning av aktiviteten av enzymen alkoholdehydrogenas och aldehyddehydrogenas med ungefär 50 %, vilket hämmade metabolismen av etanol, givet 30 min efter PQDN-injektionen. Mätningarna gjordes 3 h efter injektionen (6).

Dos-effekt/dos-respons-samband

Förhållandet mellan given dos (inhalation) propylenglykoldinitrat och fännen effekt på minnska, framgår av nedanstående tabell, sammansattid från en experimentell studie (9).

1,5 ppm
(10,35 mg/m³)

Samtliga åtta försökspersoner kände den obehagliga lukten omedelbart. Efter 20 min kunde ingen kärna lukten. Tre personer kände irritation i ögonen efter 5 min, samtliga efter 40 min. Irritationen upphörde inom 10 min efter avslutad exponering. Samtliga fick huvudvärk inom 20-90 min. Värken var så stark att försöket avbröts efter 3 h. Huvudvärken kvarstod 1-7,5 h efter exponeringens slut. VER (visuol evoked response) var kraftigt förändrad hos samtliga försökspersoner.

0,5 ppm
(3,45 mg/m³)

Sju av nio försökspersoner fick huvudvärk som successivt blev kraftigare under försökets gång (8 h). En person kröktes efter 6 h. Efter 6,5 h hade samtliga onormala heel-to-toe-test och efter 8 h även onormala skript Romberg-test. VER var förändrad hos samtliga försökspersoner.

- 0,35 ppm
(2,4 mg/m³)
Fyra av nio försökspersoner kände lukten. Samtliga hade huvudvärk efter 2 h och en person kände lätt irritation i ögonen. VEB var förändrat hos samtliga försökspersoner.
- 0,2 ppm³
(1,4 mg/m³)
Fyra av nio försökspersoner kände lukten. Sju personer fick huvudvärk. Små förändringar i VEB uppmättes.
- 0,1 ppm
(0,7 mg/m³)
Två av åtta försökspersoner fick huvudvärk efter 3-6 h.
- 0,03 ppm
(0,2 mg/m³)
En person fick svag huvudvärk.
- Långtidsexponering för propylenglykoldinitrat vid olika koncentrationer och effekterna därav (5) är sammanslidda nedan. Studerade djur är apa, hund, marsvin och råtta.
- 266 mg/m³
(34 ppm)
24 h/dag; 90 dagar
Hund och apa: Kraftig järnlagring i lever, mjälte och njure.
Råtta: Nekrosor i lever och njurar.
Marsvin och apa: Vakuolära förändringar i lever.
Samtliga: Förhöjda methemoglobinhalter.
- 108 mg/m³
(15,5 ppm)
24 h/dag; 90 dagar
Hund och apa: Kraftig järnlagring i lever och njure.
Samtliga arter: Fettinlagring i lever i några djur.
Marsvin: Lungblödningar.
- 67 mg/m³
(9,6 ppm)
24 h/dag; 90 dagar
Hund och råtta: Järnlagring i lever och njure.
Råtta och marsvin: Fettinlagring i lever i några djur.
- 65 mg/m³
(9,4 ppm)
7 h/dag; 30 dagar
Samtliga: Skiljer sig ej från kontrolldjur.

Slutsatser

Den kritiska effekten vid akut exponering för propylenglykoldinitrat är påverkan på nervsystemet (störningar av synen och balansrubning) och kärleffekter med huvudvärk som främsta symptom. Det saknas studier för att eventuella risker för kronisk exponering skall kunna bedömas, men erfarenheter från etylenglykoldinitrat kan troligen tillämpas (ökad risk för hjärtstjöldom).

Risken för inderesorption av propylenglykoldinitrat bör beaktas.

Referenser

- ANDERSEN, M.E., MELL, R.G.: A comparison of the toxicology of triethylene glycol dinitrate and propylene glycol dinitrate. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 34 (1973) 526-532.
- CLARK, D.G., LITCHELD, M.H.: The toxicity, metabolism and pharmacologic properties of propylene glycol 1,2-dinitrate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 15 (1969) 175-184.
- HOGSTEDT, C.: Dynamite - occupational exposure and health effects. *Linneköping University Medical Disertations no 84, Linköping 1980.*
- HERVATH, E.P., ILKA, R.A., BOYD, J., MARKHAM, T.: Evaluation of neurophysiologic effects of 1,2-propylene glycol dinitrate by quantitative ototoxic and oculomotor function tests. *Am. J. Ind. Med.* 2 (1981) 365-378.
- JONES, R.A., STRICKLAND, J.A., SIEGEL, J.: Toxicity of propylene glycol 1,2-dinitrate in experimental animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22 (1972) 128-137.
- KOJIMA, S.: Effects of ethylene glycol dinitrate and related compounds on ethanol preference and ethanol metabolism. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 35 (1974) 145-154.
- LITCHELD, M.H.: Aspects of nitrate ester metabolism. *J. Pharm. Sci.* 60 (1971) 1599-1607.
- MATTSSON, J.L., YOUNG, R.W., GIBBON, C.R., FRANZ, C.G., CONNOR, M.J., JR., JENKINS, L.J., JR.: Acute and chronic propylene glycol dinitrate exposure in the monkey. *Aviat. Space Environ. Med.* 52 (1981) 340-345.
- STEWART, R.D., PETERSON, J.E., NEWTON, P.F., WAKE, C.L., HOSKO, M.J., LEBERLIN, A.J., LAWTON, G.M.: Experimental human exposure to propylene glycol dinitrate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 30 (1974) 377-395.

Analys av propylenglykoldinitrat, PCNM

Ingen metod med skilda provtagnings- och analyssteg för bestämning av propylenglykoldinitrat i arbetsplatsluft har påträffats. Det är dock troligt att det förfarande kan användas som beskrivits för etylenglykoldinitrat. Denna metod (3) bygger på provtagnings genom adsorption på Tenax-QC, desorption med etanol och gaskromatografi med EC-detektor. Metoden utgörs av ett användbart mätområde för etylenglykoldinitrat på 0,2 - 3 mg/m³. Även för propylenglykoldinitrat torde detta område ungefär gälla.

Koncentrationsprov har analyserats av PCNM i luft med gaskromatografi och EC-detektor (2). Något mätområde anges ej. Man anger dock mätvärden ned till 0,4 ppm i utandningsluft och 0,1 ppm i arbetsplatsluft.

En gaskromatografisk bestämning med EC-detektor av PCNM i blod finns beskriven (1). Metoden anges ha utfört inom området 10 - 25000 ng/ml.

Referenser

1. ERK, S., JARROE, C., NEWTON, P., FLEEDERER, C.: Gas chromatographic determination of 1,2-propanediol dinitrate in blood. *J. Chromatogr.* 240 (1982) 117-123.
2. HORVATH, E., ILKA, R., BOND, J., MARGHAM, T.: Evaluation of the neurophysiologic effect of 1,2-propylene glycol dinitrate by quantitative ototoxic and oculomotor function tests. *Am. J. Ind. Med.* 2 (1981) 365-378.
3. NIOSH: Manual of Analytical Methods. 2nd Ed., Vol. 3, Method S-216, U.S. Dept of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: SVAVELVÄTE
(1983-05-04)

Underlaget baserar sig i huvudsak på tre publicerade kriteriedokument (14, 15, 22).

Fysikalisk-kemiska data Förekomst

CAS nr: 7783-06-4

Systematiskt namn: Dihydrogensulfid

Formel: H₂S

Molvikt: 34,09

Kokpunkt: -60 °C (101,3 kPa)

Ångtryck: 187,5 kPa (20 °C)

Omräkningsfaktorer: 1 ppm = 1,5 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,67 ppm (25 °C; 101,3 kPa)

SVAVELVÄTE förekommer i kol, råolja och naturgas. Den är slutprodukt vid anaerob sönderdelning av svavelhaltigt organiskt material och kan bildas av bakterier i torrkornalen. Industriellt bildas den vid kokning av cellulosa enligt sulfatmetoden, vid kokning och vid framställning av gas ur stenkol. Yrkesmässig exponering kan även ske vid framställning av rayonfiber, vid användning av mekaniska flyttgidslingsanläggningar i lödugårdar och i reningsverk för avloppsvatten.

Luftgasen har i olika undersökningar angivits, med betydande variationer, till 0,0007 - 0,2 mg/m³ (10, 20, 24). Rutina ågg har en lukt av svavelväte.

Upptag, blodtransformation, utsöndring

Upptag via lungorna torde vara betydande men några data över hur stor andel av inandad mängd som absorberas har inte återfunnits. Även absorptionsgraden i mag-tarmkanalen är okänd. Svavelväte kan penetrera huden hos försöksdjur och människor, men de förgiftningsfall som inträffat i industrin bedöms ha berott på inandning (12).

Vid fysiologiska pH-värden sker en dissociation till vätesulfidjon (HS⁻). Denna oxideras i lever och njurar huvudsakligen till tiosulfat och sulfat (15, 19) av ett sulfidoxidasystem. Ett alternativt kan vara ett thiol-S-metyltransfersystem i mag-tarmkanalens slemhinna (21).

Utsöndringen hos råttor sker huvudsakligen via njurarna (4). Vid intraperitoneal tillförsel till möss påträffades inte några flyktiga metaboliter i utandningsluften (18).

Toxiska effekter

Effekter på cellnivå

Svovelväte binds till ett par olika cytokrom i mitokondrierens andningskedja och hämmar därmed energimetabolismen (6, 13). Hämmningen innebär bl a en störning av makromolekylsyntesen och av aktiv nedbrytning av protein (16).

Svovelväte hämmar även enzymet katalas vilket metaboliserar väteperoxid i cellen (17).

Vid försök med möss som exponerats 2 h via inandningsluften för $150 \text{ mg H}_2\text{S/m}^3$ var proteinsyntesen i hjärnan nedsatt 48 h efter exponeringen men hade normalt nivåer efter 72 h (5). Upprepade exponeringar för 150 mg/m^3 med 4 dagars intervall medförde en skänkning av mitokondriefunktionen och en hämning av proteinsyntesen i hjärnan (16).

Effekter på nervsystemet

Inhalation av svovelväte i koncentrationer om $700 - 1400 \text{ mg/m}^3$ ger konvulsjoner, kollaps och andningsstillstånd (7). Både vid akuta humanförgiftningar och vid djurförsök har vid patologisk undersökning påvisats ödem, degenerativtion och nekrosor i hjärnbark och basalganglier (2, 9, 11, 23).

Av 221 förgiftningsfall oavlad 62 efter intagning till sjukhus. Hos de övriga noterades en hög frekvens av neurologiska sympton men lätta bestående skador (3). Å andra sidan har i flera fallbeskrivningar redovisats bestående neurotensiska sympton efter genomgången allvarlig förgiftning: permanent lätt yrsel, huvudvärk, irritabilitet, försämrat närme och ämgestämslor (1, 8).

Luktgränzen varierar avsevärt beroende på den individuella känsligheten (22). Den obehagliga lukten vid låga koncentrationer kan fungera som en varningssignal. Vid högre koncentrationer upplevs lukten som sötkattig och icke oangenäm. Vid ytterligare högre koncentrationer ($210 - 330 \text{ mg/m}^3$) blockerar luktsinnet (1). Det finns också uppgivet (22) en kronisk effekt på luktsinnet innefattande en förändring av även andra lukter, vilka därvid upplevs som obehagligare än tidigare.

Övriga toxiska effekter

Irritation av hud kan uppstå pga sulfidjonens och vätesulfidjonens basiska karaktär. Exponering för 75 mg/m^3 under 1 h gav kraftig irritation av ögats bindehinna (24). Svovelväte verkar bedövande på bindehinnans känselnervor, varför smärtpåvelsen nedsätts med risk för större skador som följd (4).

Det har förts en diskussion om kardiovaskulära effekter dels i samband med samtidig exponering för svovelväte och koldisulfid i royanalindustri, dels vid enbart svovelväteexponering (8). Ett direkt samband är dock ej klarlagt.

Dos-effektförhållanden

Sambandet mellan exponering för svovelväte och effekter framgår av nedanstående tabell.

Halt (mg/m^3)	Effekt	Referens
450-750	Lungbden, livsfara	7
210-350	Avrubbning av luktsinnet	1
150	Nedsatt proteinsyntes i hjärnan (reversibelt)	5
70-140	Allvarlig ögonskada	1, 24
15-30	Tröskelvärde för ögonirritation	15
0,007	Orsakar i de flesta fall ej obehag	22
0,0007-0,2	Ungoförligt tröskelvärde för luktförnimmelser	10, 20, 24

Slutsatser

Svovelvätes toxiska egenskaper kan relateras till en hämning av mitokondrierens aktivitet, och ytttrar sig framför allt som förslamningssympton och irritation. Substansen är kraftigt irriterande på ögats bindehinna. Slemhinneirritation uppträder tilläggare än neurologiska sympton. Den irriterande effekten på slemhinna är den kritiska effekten.

References

1. AHLBORG, G.: Hydrogen sulfide poisoning in shale oil industry. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 3 (1951) 247-266.
2. BREYSE, P.A.: Hydrogen sulfide fatality in a poultry feather fertilizer plant. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 22 (1961) 220-222.
3. BURETT, W.N., KING, E.G., GRACE, W., HALL, W.F.: Hydrogen sulfide poisoning: Review of 5 years' experience. *Can. Med. Assoc. J.* 117 (1977) 1277-1280.
4. DZIEWIATKOWSKI, D.D.: Fate of ingested sulfide labeled with radioactive sulfur in the rat. *J. Biol. Chem.* 161 (1945) 723-729.
5. ELOWARA, E., TOSSAVAINEN, A., SAVOLAINEN, H.: Effects of sublethal hydrogen sulfide intoxication on mouse brain protein synthesis. *Exp. Neurol.* 62 (1978) 93-98.
6. ERECIŃSKA, M., WILSON, D.P.: Inhibitors of cytochrome c reductase. *Pharm. Ther.* 8 (1980) 1-20.
7. HAGGARD, H.W.: The toxicology of hydrogen sulfide. *J. Ind. Hyg.* 7 (1925) 113-121.
8. KAIRAINEN, W.J.: Hydrogen sulfide intoxication. Rapidly transient changes in the electrocardiogram suggestive of myocardial infarction. *Ann. Med. Intern. Fenn.* 43 (1954) 97-101.
9. LARSON, C.P., REBERGER, C.C., WICKS, M.J.: The purple brain death. *Med. Sci. Law.* 4 (1964) 200-202.
10. LEONARDIS, G., KENDALL, D., BARWARD, N.: Odor threshold determination of 53 odorant chemicals. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 19 (1969) 91-95.
11. LIND, O.E., WIELAND, H.: Pathologisch-anatomische Befunde bei experimenteller Schwefelwasserstoff-Vergiftung (II, S). Eine Untersuchung an Rhesusaffen. *Int. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.* 22 (1966) 46-54.
12. MALKINSON, F.D., ROTHMAN, S.: Percutaneous absorption. In: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*. Springer Verlag 1963, pp 90-156.
13. NICHOLS, P.: The effect of sulphide on cytochrome aa₃. Isosteric and allosteric shifts of the reduced δ -peak. *Biochim. Biophys. Acta* 396 (1975) 24-35.
14. NIOSH: *Criteria for a recommended standard.... Occupational exposure to hydrogen sulfide*. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Cincinnati Ohio 1977.
15. SAVOLAINEN, H.: Nordiska expertgruppen för gränsvärdsdocumentation 40. Dihydrogensulfid. *Arbete och Hälsa* 1982:31.
16. SAVOLAINEN, H., TERMINEN, R., ELOWARA, E., TOSSAVAINEN, A.: Cumulative biochemical effects of repeated sublethal hydrogen sulfide intoxication in mouse brain. *Int. Arch. Environ. Health* 46 (1980) 87-92.
17. STERN, K.G.: Über die Hemmungstypen und den Mechanismus der katalytischen Reaktion. 3. Mitteilung über Katalase. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 209 (1932) 176-206.
18. SUSMAN, J.L., HORNIG, J.F., THOMAS, S.C., SMITH, R.P.: Pulmonary excretion of hydrogen sulfide, methanethiol, dimethylsulfide and dimethyldisulfide in mice. *Drug Chem. Toxicol.* 1 (1978) 327-338.
19. SORRO, B.: On the formation of thiosulfate from inorganic sulfide by liver tissues and heme compounds. *Biochim. Biophys. Acta* 27 (1958) 324-329.
20. THIELE, V.: Experimentelle Untersuchungen zur Ermittlung eines Geruchsschwellenwertes für Schwefelwasserstoff. *Staub-Reinhalte. Luft* 39 (1979) 159-161.
21. WEISIGER, R.A., PINKUS, L.M., JACOBY, W.E.: Thiol-S-methyltransferase: Suggested role in detoxication of intestinal hydrogen sulfide. *Biochem. Pharmacol.* 29 (1980) 2885-2887.
22. WHO: *Environmental Health Criteria*. 19. Hydrogen sulfide. World Health Organization, Geneva 1981.
23. WINK, C.L., COLLIER, W.D., WECHT, C.H.: Death from hydrogen sulfide fumes. *Lancet* 1 (1968) 1096.
24. YANT, W.P.: Hydrogen sulfide in industry. Occurrence, effects and treatment. *Am. J. Publ. Health* 20 (1930) 598-608.

BILAGA

Analysmetoder för svavelväte

Svavelväte kan påvisas i luft med hjälp av analysampuller. Det finns flera typer av ampuller som är avpassade till olika haltenivåer från 0,5 ppm och uppåt. Specificiteten anses god, men några ampulltyper ger för höga värden i närvaro av höga halter svaveloxid.

Ett stort antal direktvisande instrument för svavelväte finns i marknaden. De flesta grundar sig på principerna halvledare eller elektrochemisk oxidation. De allra lättaste personburna instrumenten ger enbart en varningsignal när en viss i förväg inställd halt uppnåts. Något tyngre instrument kan både lösa och visa momenthanter ned till ca 3 ppm. Mer stationära instrument (elektrokemiska) kan detektera ned till ca 5 ppb. Specificiteten hos dessa instrument är mycket god, men i närvaro av merkaptaner förs för högt värde på svavelväte.

Den mest använda vätkemiska metoden för svavelväte grundar sig på utfällning av kadmiumsulfid, som sedan med 4-amino-N,N-dimetylanilinhydroklorid och ferriklorid ger färgämnet metylenblått, vars absorbans mäts vid 670 nm. NIOSH (2, 3) rekommenderar provtagning i en alkalisk suspension av kadmiumhydroxid, som sedan skänds till laboratoriet för analys. Vid provtagning i 2 h med 1,5 l/min blir detekterbarhetsgränsen 1,1 mg/m³ (=0,8 ppm). Vissa störningar av svaveloxid, kvävedioxid och ozon förekommer. Den av arbets-skyddsstyrelsen rekommenderade standardmetoden (1) grundar sig på samma kemiska reaktion, men provtagningen sker på fast adsorbent (kiselgel) som behandlas med kadmiumacetat. Med 15 l luftvolym kan man påvisa ned till 3 mg/m³. Adsorptionsröret kan förvaras upp till fyra veckor före analysen.

En annan metod från NIOSH (4) föreskriver provtagning i ett rör med molekyl-sikt. Luften måste förstorkas i ett rör med natriumsulfat. Analysen görs i gaskromatograf med flourometrisk detektor för svavel. Vid 5 l luftprov är lampligt arbetsvärde 15 - 60 mg/m³. Luftprovets volym begränsas av tork-rörets kapacitet, som varierar med luftfuktigheten.

Referenser

1. Arbets-skyddsstyrelsen: Bestämning av svavelväte i luft. Metodserien nr 1025. Solna 1980.

2. NIOSH, Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 1, Method 126, Hydrogen sulfide in air. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
3. NIOSH, Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 2, Method S4, Hydrogen sulfide. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
4. NIOSH, Manual of Analytical Methods. 2nd Ed. Vol. 6, Method 296, Hydrogen sulfide. U.S. Dept. of Health and Human Services, Cincinnati, Ohio 1980.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: ALIFATISKA KOLVÄTEN, ALKENER, C₁₀-C₁₅ (1983-06-01)

Underlaget omfattar följande kolväten: n-dekan, n-undekän, n-dodekän, n-tridekän, n-tetradekän och n-pentadekän, nedan kallade dekan, undekän osv.

Fysikalisk kemiska data

Dekan

CAS nr: 124-18-5
Formel: C₁₀H₂₂
Molvikt: 142,3
Kokpunkt: 171,4 °C
Frys punkt: -29,6 °C
Omräkningsfaktorer: 1 ppm = 5,8 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,172 ppm

Undekän

CAS nr: 1120-21-4
Formel: C₁₁H₂₄
Molvikt: 156,3
Kokpunkt: 193,9 °C
Frys punkt: -25,6 °C
Omräkningsfaktorer: 1 ppm = 6,39 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,156 ppm

Dodekän

CAS nr: 112-40-3
Formel: C₁₂H₂₆
Molvikt: 170,3
Kokpunkt: 216,3 °C
Frys punkt: -9,55 °C
Omräkningsfaktorer: 1 ppm = 6,97 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,143 ppm

Tridekän

CAS nr: 629-50-5
Formel: C₁₃H₂₈
Molvikt: 184,4
Kokpunkt: 235,4 °C

Frys punkt: -5,39 °C
Omräkningsfaktorer: 1 ppm = 7,54 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,133 ppm

Tetradekän

CAS nr: 629-59-4
Formel: C₁₄H₃₀
Molvikt: 198,4
Kokpunkt: 253,6 °C
Frys punkt: 5,86 °C
Omräkningsfaktorer: 1 ppm = 8,11 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,123 ppm

Pentadekän

CAS nr: 629-62-9
Formel: C₁₅H₃₂
Molvikt: 212,4
Kokpunkt: 270,6 °C
Frys punkt: 9,93 °C
Omräkningsfaktorer: 1 ppm = 8,69 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,115 ppm

Förekomst m m

De allfattiga kolvätena framställs genom fraktionerad destillation av råolja. De förekommer som komponenter i olika destillationsprodukter, vilka bl a används som motorbränslen. De förekommer även i kondensat av tobaksrök.

Dekan - pentadekän är vid rumstemperatur vätskor, vilka är mer fetgflytande (oljiga) desto högre molvikten är. Exponering i arbetsmiljö kan huvudsakligen ske via direkt hudkontakt eller inandning av kolvätennehållande aerosoler.

Upptag, biotransformation, utsöndring

Några studier över upptag och/eller utsöndring av 1 underlaget behandlade kolväten har inte återfunnits i litteraturen.

Vid studier med levermikrosomer från mus har visats att dekan oxideras till dekanol, dekanosyra och dekanetylenglykol (5). Det är troligt att övriga kolväten biotransformerar på motsvarande sätt. Studier har visat (9) att hexadekan och oktadekan in vivo och in vitro har biotransformerats till motsvarande syror hos get, råtta och kyckling.

Toxiska effekter

Vid hudirritationstest på konin visades tetrodekan ge de kraftigaste effekterna, följt av 1 tur och ordning tridekan, heptodekan, dodekan och undekän. Det kan gånv inte några irritationseffekter (8). Vid försöket applicerades 0,05 ml substans på huden och fick verka där i 24 h.

Vid försök på människor gavs upp till 30 %-iga lösningar inga hudirritationseffekter. Resultaten från starkare lösningar framgår av tabell 1. Även här fick de applicerade lösningarna verka i 24 h.

Tabell: Hudirritationseffekter på människor (från ref 8) (Antal med irritation /antal testade) Lösningsmedel: Vegetabilisk olja

%-ig lösning	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅
40 %	0/20	3/20	4/20	4/20	5/20	5/20
50 %	3/39	9/39	4/39	21/39	22/39	19/39
66,6 %	5/15	8/15	9/15	14/15	15/15	10/15

Applikation av 0,2 ml dekan på konin hud i en timme reducerade biosyntesen av lipider, RNA och DNA i epidermis under tre dygn efter applikationen. Därefter ökade syntesen åter till normal (6).

Inhalation av 540 ppm dekan 18 h/dag, 7 dagar/vecka i 123 dagar gav hos råttor en signifikant ökad kroppsvikt och ett signifikant minskat antal vita blodceller jämfört med en kontrollgrupp (10). Några bennbrögsförändringar eller förändringar av andra organ kunde inte iaktas vid en histopatologisk undersökning.

Vid ett försök där 0,2 ml kolväte placeras i munhålan på sövda råttor, vilka därpå fick inandas hela dosen, avled samtliga försöksdjur inom några timmar. Dödsorsaken angavs till lungödem och lungbluthämling (3). Testade kolväten var dekan, dodekan och tetrodekan.

Intradermal (i huden) injektion av 0,5 mg dodekan gav upphov till depigmentering lokalt hos svarta möss (4 djur av 4). 0,05 mg gav inte upphov till någon depigmentering (1).

Dekan, dodekan och tetrodekan har visats ha promotiv verkan för uppkomsten av hudtumörer (papillom) hos möss som givits dimetylbenzantrenen eller bens(a)pyren (11, 12, 13). En vecka efter inlittering applicerades 4 mg kolväte, löst i cyklohexan, 3 ggr/vecka i 40 veckor. Med dekan erhöles 8 djur av 30 tumörer, med dodekan 16 av 30 och med tetrodekan 12 av 30 (12). Applikation av 0,14 % bens(a)pyren och 0-40 % dodekan 2 ggr/vecka i 1 år gav med 0 % dodekan 33 % maligna tumörer, med 20 % dodekan 46 % maligna tumörer och med 40 % dodekan 100 % maligna tumörer (4).

Dekan, dodekan och tetrodekan ökar UV-Ljus-orsakade hudtumörer, när det gäller antalet tumörer, och minskar tiden för uppkomst av tumörer (2).

Vid en studie exponerades koniner för 600 mg dodekan (aerosol)/m³, 6 h/dag, 2 ggr/vecka i 28 dagar. Till en annan grupp gavs 10 mg bens(a)pyren/kg kroppsvikt en gång/vecka i 5 veckor och en tredje grupp fungerade som kontroll. Till de därefter isolerade periferade lungorna injicerades radioktivt märkt bens(a)pyren (312 µg) varefter metaboliterna i blod bestämdes. Resultaten tyder på att dodekan tycks vara en lika god enzyminducerare som bens(a)pyren när det gäller stimulering av bens(a)pyrenmetabolismen i lunga (4).

Dekan, dodekan och tetrodekan har även visats öka mutationfrekvensen i ett cellsystem in vitro, när de testats tillsammans med en carcinogen substans, metylazoxyacetat. Ingen av substanserna är i sig mutagen (7).

Slutsatser

Det saknas toxicologiska och medicinska data som kan ligga som grund för fastställande av yrkeshygieniska gränsvärden för dekan - pentodekan.

Dekan, dodekan och tetrodekan har visats ha cumulerad och cocarcinogen effekt som varu promotiva för uppkomsten av hudtumörer inlitterade av ett par polycykliska kolväten eller UV-Ljus. De tre kolvätena har inte visats ha inlitterande verkan.

Den irriterande verkan på slemhinnor och hud av dekan - pentodekan i vätskeform blir noteras.

Referenser

1. AW, T.C., BOYLAND, E.: Depigmentation of hair in mice by chemicals. *INCS Med. Sci.* 9 (1981) 29-30.
2. BINGHAM, E., NORO, P.J.: Cocarcinogenic effects of n-alkanes and ultraviolet light on mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 58 (1977) 1099-1101.
3. GERARDE, H.W., LINDEN, N.J.: Toxicological studies on hydrocarbons. IX. The asphyxiation hazard and toxicity of hydrocarbons and hydrocarbon mixtures. *Arch. Environ. Health* 6 (1963) 329-341.
4. HORTON, A.W., ESHLEMAN, D.N., SCHIFF, A.R., PERMAN, W.H.: Correlation of cocarcinogenic activity among n-alkanes with their physical effects on phospholipid micelles. *J. Natl. Cancer Inst.* 56 (1976) 387-391.
5. ICHIHARA, K., KUSUNOSE, E., KUSUNOSE, M.: Microsomal hydroxylation of decane. *Biochim. Biophys. Acta* 176 (1969) 713-719.
6. KOMATSU, H., ASABA, K., SUZUKI, M.: Some biochemical effects of isopropyl myristate and squalene on rabbit skin. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 30 (1979) 263-278.
7. LANKAS, G.R., BAXTER, C.S., CHRISTIAN, R.T.: Effect of alkane tumor-promoting agents on chemically induced mutagenesis in cultured V79 Chinese hamster cells. *J. Toxicol. Environ. Health* 4 (1978) 37-41.
8. LEDERMAN, H.W.: Untersuchungen über die Hautreizwirkung von aliphatischen Grenzkohlenwasserstoffen defineren Kettenlänge (C₈-C₁₈). *Dissertation*, Univ. Hamburg, Hamburg 1965.
9. MCCARTHY, R.D.: Metabolism of straight-chain saturated hydrocarbons. *Biochim. Biophys. Acta* 84 (1964) 74-79.
10. NAU, C.A., NEAL, J., THORNTON, M.: C₉-C₁₂ fractions obtained from petroleum distillates. *Arch. Environ. Health* 12 (1966) 388-393.
11. SAFFIOTTI, U., SHUBIK, P.: Studies on promoting action in skin carcinogenesis. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 10 (1963) 489-507.
12. STICE, J.: Tumor-promoting activity of n-alkanes and 1-alkanols. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 9 (1966) 70-74.
13. VAN DUUREN, R.L., GOLDSCHMIDT, B.M.: Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 56 (1976) 1237-1242.
14. WARGHAWSKY, D., BINGHAM, E., NIEBIER, R.W.: The effects of n-decane on the metabolism and distribution of benzo(a)pyrene in the isolated perfused rabbit lung. *Life Sci.* 27 (1980) 1827-1837.

BILAGA

Analytisk av oljefattiga kolväten, alkaner C₁₀-C₁₅

Samtliga sex kolväten (n-dekan till och med n-pentadekan) är flytande vid rumstemperatur. I luft kan de förekomma som ånga eller aerosol (i vätskeform eller odsorberade på fasta partiklar). Tendensen att förekomma som aerosol ökar med stigande kokpunkt.

Provtagnings av ånga i luft kan ske i odsorptionsrör med aktivt kol som odsorbent (1, 2). Kolet desorberas med koldsulfid och lösningen analyseras gas-kromatografiskt (2). Desorptionsutbytet är högt (3) men måste kontrolleras. Metodens känslighet är tillräcklig för att i ett 5 l luftprov bestämma halter under 1/10 av det hygieniska gränsvärdet (500 mg/m³).

Referenser

1. MEITES, L.: *Handbook of Analytical Chemistry*, 1st Ed. McGraw Hill, New York 1963, citerad i Potty's *Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd Ed, Wiley Interscience, New York 1981, p 3194.
2. NIOSH: *Manual of Analytical Methods*, 2nd Ed, Vol. 2, Method S-86. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
3. SANKÖ, C.: Fortsatt undersökning av olika faktorerers inverkan på desorptionsutbytet vid koldisorptionsanalys. Delrapport IV, ASF 74/143:2. Arbetsarkivskyddsfonden, Stockholm.

Sammanfattning

Underlag för hygieniska gränsvärden. 4. Arbeta och Hälso 1983:35, s.1 - 138.

En sammanställning baserad på en kritisk genomgång och värdering av de vetenskapliga fakta, vilka är relevanta som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Sammanställningen omfattar de yttranden som Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden avgivit under perioden juli 1982 - juni 1983.

Nyckelord: Formaldehyd, Alfafattiska aminer, Dioxin, Borsyra, Borox, Glykolater, Kobalt, Molybden, Ftalater, Morfallin, Nitrosomorfolin, Mangon, Voreidin, Amylacetat, Dimetylformamid, Metylloxid, Propylenglykoldinitrat, Svovelväte, Alfafattiska kolvdten, Alkaner C₁₀ - C₁₅.

Summary

Scientific Basis for Occupational Standards. 4. Arbeta och Hälso 1983:35, pp 1 - 138.

Critical evaluations of those scientific data which are relevant as a background for discussion of Swedish occupational standards. These are the consensus reports given by the Criteria Group at the Swedish National Board of Occupational Safety and Health between July, 1982 and June, 1983.

Key words: Formaldehyde, Aliphatic amines, Dioxins, Boric acid, Borax, Glycol ethers, Cobalt, Molybdenum, Phthalates, Morpholine, Nitrosomorpholine, Manganese, Vanadium, Amyl acetate, Dimethylformamide, Methyl oxide, Propylene glycol dinitrate, Hydrogen sulfide, Aliphatic hydrocarbons, Alkanes C₁₀ - C₁₅.