

ARBETE OCH HÄLSA

- 1979: 1. **Hans E Persson, Bengt Knave, J Michael Goldberg, Bo Johansson och Ivar Holmqvist:**
Långvarig exposition för bly. III. En neurologisk och neurofysiologisk undersökning av personal vid Rönnskärsverken, Boliden AB
2. **Rolf Alexandersson:**
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. II. Reaktionen i andningsorganen vid olika grad av exposition i hårdmetallindustri.
3. **Maria Steby och Mats Levin:**
Billackerares exposition för organiska lösningsmedel, damm och metaller. En studie med avseende på tidigare arbetsmiljöförhållanden.
4. **Bo Holmberg, Stig Elofsson, Lars Holmlund, Rein Maasing, Gustavo Molina o Peter Westerholm:**
Dödlighet och cancersjuklighet hos arbetare i svensk PVC-bearbetande industri.
5. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 2. Toluén
6. **Åke Swensson:**
Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten av slipdamm från kolfiberarmerad plast.
7. **Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna:**
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. III. Ventilationsförmåga, distribution av inandningsgas och luftvägsavstängning under pågående arbete och efter expositionsuppehåll.
8. **Rolf Alexandersson och Vitauts Lidums:**
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. IV. Koboltkoncentrationen i blod och urin som expositionsindikator.
9. **Per Gustavsson, Vitauts Lidums och Åke Swensson:**
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. V. Upptag, distribution och elimination efter intratracheal engångstillförsel av koboltsuspension på råttor.
10. **Rolf Alexandersson:**
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VI. Exposition, upptag och lungpåverkan av kobolt i hårdmetallindustri.
11. **Åke Swensson:**
Experimentella undersökningar över fibrogenetiska effekten av aluminiumsilikatfibrer.
12. **Åsa Kilbom:**
Fysisk arbetsförmåga hos brandmän med speciell hänsyn till kraven vid rökdykning.
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 3. Trikloretülen.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 4. Styren
15. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 5. Metylenklorid
16. **Birgitta Anshelm-Olson, Francesco Gamberale, Bertil Grönqvist och Karin Andersson:**
Lösningsmedels effekt på reaktionsförmåga hos järnverksarbetare.
17. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Kurt Erne, Marianne Håkansson och Anita Engqvist:**
Kontroll av yrkesmässig exponering för fenoxisyror (2,4-D och 2,4,5-T)
18. **Anders Kjellberg, Ewa Wigaeus, Jörgen Engström, Irma Åstrand och Elisabeth Ljungquist:**
Långtidseffekter av styrenexposition vid en plastbåtsindustri.
19. **Martin Friberg:**
Ergonomisk jämförelse av två biblioteksvagnar.
20. **Ingvar Holmér, Sture Elnäs, Björn Sköldström och Gustaf Kihlström:**
Fysiologisk belastning vid dykning i varmt vatten.
21. **Ingvar Lundberg, Bengt Sjögren, Ulf Hallne, Lars Hedström och Margareta Holgersson:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 8. Arbetsmiljöfaktorer och kadmiumupptag vid hårdlödning med silverlod.
22. **Åke Swensson:**
Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten av amorft kisel-dioxid, biprodukt vid framställning av aluminiumfluorid.

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Nils Lundgren

Redaktionskommitte: Francesco Gamberale, Gösta Lindstedt, Åke Swensson, Ulf Ulfvarson och Irma Åstrand

Utges av arbetarskyddsstyrelsen

Arbete och Hälsa 1930:19

NORDISK EKSPERTGRUPPE

FOR

GRÄNSEVÄRDIDOKUMENTATION

16.

H E X A N

København, august 1980

ISBN 91-7464-088-7

ISSN 0346-7821

Nordisk ministerråd bevilligede, efter forarbejde af en arbejdsgruppe, fra og med 1977 tilskud til et projekt at fremdrage og vurdere den foreliggende litteratur til et dokumentationsgrundlag for fastsættelse af hygiejniske grænseværdier. Til styring af dette arbejde nedsattes en ekspertgruppe med følgende sammensætning:

Åke Swensson, ordfører	Arbetsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna
John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet, København
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt, Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet, København
Ulf Ulfvarson*	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien, Helsingfors

Målsætningen er med støtte i en gennemgang og vurdering af den foreliggende litteratur om muligt at opstille dosis-effekt og dosisrespons relationer, som kan lægges til grund for diskussionen

* under Ulf Ulfvarsons tjenestefrihed indtræder Gösta Lindstedt i hans sted.

om en hygiejnisk grænseværdi. Ekspertgruppen skal derimod ikke give direkte forslag til en hygiejnisk grænseværdi.

Litteratursøgning og indsamling af materiale besørgeres af et sekretariat ved dokumentalist G. Heimbürger. Sekretariatet er placeret ved arbejdsmedicinske afdelingen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Vurdering af det indsamlede materiale og udarbejdelse af preliminære dokumentudkast, som udgør grundlaget for ekspertgruppens stillingtagen, udføres i de enkelte lande af personer, der er udpeget af de respektive landes deltagere i ekspertgruppen.

I dokumentet er der kun medtaget litteratur, som er bedømt at være pålidelig og af betydning for grænseværdidiskussionen.

Biologiske koncentrationer er angivet i potenser af mol/l eller mg/kg; luftkoncentrationer i mg/m³. Hvis koncentrationerne i de refererede arbejder ikke er udtrykt i disse enheder, er de regnet om, med angivelse af oprindelig værdi og enhed i parentes.

Vurderingen af det indsamlede litteraturmateriale og sammenfatningen af arbejdsudkastet, som ligger til grund for det foreliggende dokument, er udført af cand.scient. Karl-Heinz Cöhr, Arbejds miljøinstituttet, København og læge Niels Kjergaard Jørgensen, Direktoratet for Arbejdstilsynet, København.

Dokumentforslaget blev diskuteret i ekspertgruppen ved mødet den 22.-23. april 1980. Efter bearbejdning blev dokumentet accepteret på ekspertgruppens møde d. 26.-27. august 1980 i sin nuværende form.

INDHOLDSFORTEGNELSE

BAGGRUND	7
FYSISK-KEMISKE DATA	7
TOKSIKOLOGI	8
1. Metabolisk model	8
1.1. Optagelse	8
1.1.1. Lunger	8
1.1.2. Mave-tarmkanal	8
1.1.3. Hud	8
1.2. Distribution	8
1.3. Biotransformation	9
1.4. Elimination	9
1.4.1. Lunger	9
1.4.2. Nyrer	10
1.4.3. Mave-tarmkanal	11
1.4.4. Andre udskillellesveje	11
1.5. Biologiske halveringstider	11
1.6. Faktorer som påvirker den metaboliske model	11
2. Toksikologiske mekanismer	12
3. Organeffekter	13
3.1. Hud, slimhinder, konjunktiva	13
3.2. Åndedrætsorganer	14
3.3. Lever	15
3.4. Nyrer	16
3.5. Blod og bloddannende organer	16
3.6. Mave-tarmkanal	16
3.7. Hjerne og blodkar	17
3.8. Det centrale nervesystem	17
3.9. Det perifere nervesystem	17
3.10. Reproduktionsorganer	22
3.11. Foster	22
3.12. Øvrige organer	22

4. Allergi	23
5. Genotoksiske effekter	23
6. Cancerogene effekter	23
7. Eksponeringsindikatorer	23
7.1. Luftindholdet	23
7.2. Biologiske indikatorer	24
8. Sammenhæng mellem eksponering, effekt og respons	24
8.1. Effekter af engangseksponering	24
8.1.1. Forbigående effekt	24
8.1.2. Vedvarende effekt	25
8.2. Effekter af langvarig eksponering	25
9. Forskningsbehov	26
10. Diskussion og vurdering	27
11. Sammenfatning	31
12. Summary	31
13. Litteraturfortegnelse	32
Appendix I. Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier i luft	39
Appendix II. Prøvetagning og analysemetoder.	41

BAGGRUND

n-Hexan er vidt udbredt i industrien, hvor det anvendes som opløsningsmiddel og som fortynder:

- i gummiindustrien ved fabrikation af dæk og ved impregnering af stoffer.
- i lime- og klæbemidler f.eks. i skoindustrien ved limning af sål og overlæder og ved fremstilling af klæbebånd og plæstre.
- ved ekstraktion af vegetabiliske olier i næringsindustrien, i den farmaceutiske industri ved fremstilling af tabletter, og i parfumeindustrien.
- som rensningsmiddel bl.a. af tekstiler, møbler og lædervarer.
- den kemiske industri ved fremstilling af polyethylen og polypropylen.
- som indhold i ekstraktionsbenziner. Almindelig motorbenzin indeholder ca. 1,5% (V/V) n-hexan.
- i laboratorier og i lavtemperaturtermometre.

Det bruges sjældent rent, men ofte sammen med andre alifatiske hydrocarboner og toluen.

I denne rapport behandles kun n-hexan og ingen af de øvrige hexan-isomere.

FYSISK-KEMISKE DATA

Kemisk navn:	n-Hexan
CAS-nummer:	111-54-3
Molekylformel:	C_6H_{14}
Strukturformel:	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$
Almene egenskaber:	Farveløs væske; som er letflygtig og har en karakteristisk duft. Uopløseligt i vand; blandbart med lipofile organiske opløsningsmidler f.eks. ether og chloroform.
Molekylvægt:	86,17
Kogepunkt (ved 101,3 kPa):	68,95°C
Damptryk (ved 24,8°C):	19,99 kPa (~ 696000 mg/m ³)
Omregningsfaktorer:	1 ppm = 3,52 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,284 ppm.

TOKSIKOLOGI

1. METABOLISK MODEL.

1.1. Optagelse.

1.1.1. Lunger. Under eksponering for ca. 160-1400 mg/m³ n-hexan (samt acetone) i 1 - 4 1/2 timer havde arbejdere en næsten konstant koncentration i alveoleluften på 85% af koncentrationen i indåndingsluften. Retentionen var således ca. 15%. Der var en lineær sammenhæng mellem koncentrationen i veneblod i µg/kg (y) og koncentrationen i alveoleluften i µg/l (x) efter 4 1/2 timers eksponering : $y = 0.77 x - 107$ (12).

Rotter eksponeret for 170 g/m³ n-hexan opnåede ligevægt mellem koncentration i veneblod og indåndingsluft efter 4-5 timers eksponering. Koncentrationen i veneblod var 0,15 g/kg (63).

1.1.2. Mave-tarmkanal. Der er ikke fundet oplysninger om n-hexans optagelse gennem mave-tarmkanalen.

1.1.3. Hud. Der er ikke fundet oplysninger om n-hexans optagelse gennem huden.

1.2. Distribution.

n-Hexans fordelingskoefficient blod/luft er ca. 0,8 - 1,0 ved 37°C (12).

Opløseligheden af n-hexan i vand er ringe. Det må derfor bindes til forskellige komponenter i blodet, bl.a. lipider. Fordelingskoefficienten olivenolie/luft er ca. 204 ved 37°C (20). Endvidere kan det af data for n-pentan og n-heptan sluttes, at der kan bindes ca. 40 g n-hexan/10⁴ g protein i vandige 5%-opløsninger af protein (52, 53).

I inhalationsforsøg med rotter (170 g/m³) indtrådte der ligevægtstilstand i hjerne, milt, nyrer og binyrer efter 4-5 timers eksponering. Ligevægtskoncentrationerne var da henholdsvis 0.39, 0.14, 0.20 og 0.49 g/kg væv svarende til fordelingskoefficienterne væv/blod 2.60, 0.93, 1.33 og 3.27 (16).

Akkumulering i disse væv afhæng af lipidindholdet. Der akkumuleredes 4 mg n-hexan/g lipid. Blodet kunne binde ca. 25 mg n-hexan/g lipid (16). Der indtrådte ingen ligevægtstilstand med hensyn til akkumulering af n-hexan i rottelever. Mængden vedblev at stige og samtidig skete der en akkumulering af lipid i leveren (12).

1.3. Biotransformation.

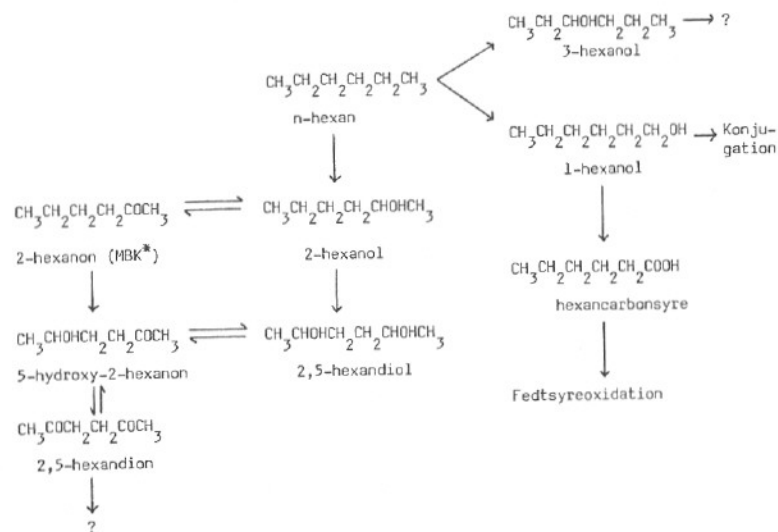
n-Hexans biotransformation er hovedsaglig undersøgt med mikrosomfraktioner fra dyrelever (43), men andre væv f.eks. lunger og nyrer kan sandsynligvis også omdanne hexan (39). Biotransformation af n-hexan sker ved oxidationsprocesser som involverer mikrosomernes monoxygenasesystem (29, 39, 43). Eksponering af rotter for 90.000 mg/m³ (2,5%) n-hexan i 4 dage medførte øgning af levermikrosomproteinmængden, og aktivitetsstigning i cytochrome P-450, NADPH-afhængig cytochrome P-450-reduktase, samt cytochrome b₅ (43).

De mulige omdannelsesprodukter fremgår af figuren på s. 10. De er fundet i forsøg hvor dyr har fået store doser (21, 29, 43, 58, 59). Det primære produkt som dannes i størst mængde er 2-hexanol (29), hvis dannelse yderligere øges ved eksponering for n-hexan (43).

Hos arbejdspladseksponerede har man ikke fundet oxidationsprodukter af n-hexan i urinen (58, 59).

1.4. Elimination.

1.4.1. Lunger. Ti minutter efter eksponeringsophør er n-hexan-koncentrationen i udåndingsluften 2-5% af ligevægtskoncentrationen under eksponering.



* MBK = methyl-n-butylketon

ring (64). 50-60% af den retinerede mængde elimineredes via lungerne de første 4 timer efter eksponeringens ophør (56).

- 1.4.2. Nyrer. Hos arbejdere eksponeret for 350-750 mg/m³ (100-200 ppm) n-hexan i 4 1/2 timer kunne man i døgnurinen ikke konstatere nogen af de fra dyreforsøg fundne omdannelsesprodukter: 1-, 2-, 3-hexanol, methyl-n-butylketon og 2,5-hexandion (58, 59).

Hos marsvin, som fik intraperitoneal indgift af n-hexan, genfandt 5% som 2-hexanol i døgnurinen (2). Hos rotter, som fik intraperitoneal indgift af n-hexan (330 mg/kg) genfandt 1.7% som 2-hexanol i døgnurinen, men ingen 1-hexanol (58, 59). I anden undersøgelse med intraperitoneal indgift af n-hexan til rotter (73 - 363 mg/kg) genfandt 0.7% som 1-hexanol, heraf 70% som glucuronid og 30% frit. Endvidere genfandt ca. 27 µg 2-hexanon uafhængigt af dosis (23).

- 1.4.3. Mave-tarmkanal. Der er ikke fundet oplysninger om udskillelse af n-hexan eller dets omdannelsesprodukter via mave-tarmkanalen.

- 1.4.4. Andre udskillelsesveje. Der er ikke fundet oplysninger om udskillelse af n-hexan eller dets omdannelsesprodukter via andre udskillelsesveje.

- 1.5. Biologiske halveringstider.

Hos 10 forsøgspersoner eksponeret for 306-429 mg/m³ (87-122 ppm) n-hexan i 4 timer kunne den respiratoriske elimination beskrives med 2-kompartement-kinetik de første 4 timer efter eksponeringsophør. Halveringstiderne var henholdsvis 13 minutter og 2 1/2 timer (56).

Hos rotter, som fik intraperitoneal indgift af 2-hexanon, var blodkoncentrationen heraf maksimal efter 30 minutter. Herefter fulgte eliminationen 2-kompartement-kinetik med halveringstider på henholdsvis 10 minutter og 7 timer (2).

Hos rotter som blev eksponeret for 3520 mg/m³ (1000 ppm) n-hexan 6 timer om dagen i 5 dage undersøgte eliminationen af hexan, 2-hexanon og 2,5-hexandion fra blod, lever, nyrer, hjerne og nervus ischiaticus efter eksponeringsophør. Hexan og 2-hexanon var ikke detekterbar i nogen af vævene efter 4-8 timer. I blod, lever, nyrer og hjerne målt mindre end 0.05 µg 2,5-hexandion/g væv efter 24 timer, hvorimod der målt ca. 0.6 µg/g og ca. 0.5 µg/g i nervus ischiaticus efter henholdsvis 12 og 24 timer (14).

- 1.6. Faktorer som påvirker den metaboliske model.

Rotter, som blev eksponeret 8 timer om dagen, 7 dage om ugen i 15 dage for 31700 mg/m³ (9000 ppm) n-hexan og 2933 mg/m³ (1000 ppm) butanon udviklede hurtigere polyneuropathi end rotter, som blev eksponeret for 35200 mg/m³ (10000 ppm) n-hexan. Rotter, som blev eksponeret

ret for 17600 mg/m^3 (6000 ppm) butanon udviklede ingen neurologiske symptomer (4). Undersøgelsen var foranlediget af fund hos sniffere (49). Koncentrationerne af hexan, dets omdannelsesprodukter eller butanon i blod blev ikke undersøgt.

Rotter, som blev eksponeret for 900 mg/m^3 (225 ppm) 2-hexanon og 2200 mg/m^3 (750 ppm) butanon havde i blodet 240 mg/kg (24 mg%) 2-hexanon og 2 mg/kg (0.2 mg%) butanon, men ikke dekterbare mængder 2,5-hexandion. Eksponering for 2-hexanon alene medførte ikke målelige koncentrationer i blodet af 2-hexanon eller dets omdannelsesprodukter (2). Rotter, som blev eksponeret for blandingen, udviklede alvorlig polyneuropathi, hvorimod rotter som alene blev eksponeret for 2-hexanon ikke udviklede polyneuropathi (2).

Levermikrosomer fra rotter som havde fået phenobarbital (80 mg/kg) intraperitonealt en gang om dagen i to dage havde øget in vitro monoxygenaseaktivitet. Biotransformation af n-hexan til 2- og 3-hexanol var 6-7 gange forøget (29).

n-Hexan og oxidationsprodukterne 2,5-hexandion og 2-hexanon øgede i nævnte orden chloroforms hepato- og nefrotoksiske effekt hos rotter (36).

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER.

Den eksakte mekanisme, der er årsag til det sygdomskompleks, man kan kalde hexacarbon neuropathi, kendes ikke.

Savolainen (66) mener, at man må skelne mellem korttids- og langtidseffekterne. Korttidseffekten, der består af narkose, coma og evt. respirationsstop, skyldes måske indkorporering af opløsningsmiddelmo-lekylet i nervecellemembraner i centralnervesystemet med deraf følgende virkning på iontransporten.

Langtidseffekterne efter hexaneksponering skyldes formentlig oxidation af n-hexan til 2,5-hexandion. Både n-hexan og methyl-n-butyl-

keton (MBK) metaboliseres til 2-hexanol og videre til 2,5-hexandiol og 2,5 hexandion (58). MBK, 2,5-hexandion og 2-hexanol har alle efter arbejdsmiljøeksponering eller i dyreforsøg vist sig at kunne fremkalde de samme funktionelle og morfologiske forandringer som n-hexan (59, 73).

Den relative neurotoksicitet af n-hexan, MBK og deres metaboliter blev målt ved den tid der gik før man klinisk så bagbensparalyse hos rotter. Klinisk og morfologisk fandt man identiske resultater efter eksponering, men den relative neurotoksicitet viste følgende aftagende potens: 2,5-hexandion, 2,5-hexandiol, MBK, 2-hexanol og n-hexan (44).

De 10 nm store neurofilamenter har betydning for den hurtige axonale proteintransport, og man kan forestille sig, at neurotoksinet interfererer med filamenternes tertiære struktur. Dette medfører en ophobning af neurofilamenterne i axonerne, og dermed en blokering af transporten (65).

Den hurtige axonale transport er samtidig energikrævende, og behøver glutaraldehyd-3-phosphatdehydrogenase. In-vitro forsøg med store doser har vist, at n-hexan's metaboliseringsprodukt og MBK hæmmer aktiviteten af krystallinsk og endogent glutaraldehyd-3-phosphatdehydrogenase i både CNS og PNS. Hvorimod ikke-neurotoksiner ikke hæmmer enzymet (65).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud, slimhinder, konjunktiva.

Den hyppigste kontakt med hexan sker ved indånding af dampe. Hudkontakt og øjenkontakt kan forekomme ved spild eller stænk.

I toksikologiske opslagsværker angives, at hexan er irriterende for humane slimhinder i respirationsveje og i øjne i koncentrationer på

5000 mg/m³ (1500 ppm) (9, 10, 11, 68). Yamamura (83) fandt, at 59% af de 93 sko- og læderarbejdere, han undersøgte, havde områder distalt på benene, hvor huden var ru, kold og rødligt misfarvet.

På kaniner er hexan let irriterende (efter Draize) ved primær hudkontakt (38).

På marsvin observerer man pyknotiske kerner i alle lag af epidermis efter drypning med 1 ml. Efter vedvarende eksponering progredierer degenerationen med karyolyse og perinukleært ødem. Epidermis sepe-
reres fra corium mellem basalmembranen og det basale lag celler. Efter 4 timer infiltreres det øverste lag af dermis med pseudoeosinofile celler (45).

Efter længerevarende gentagen hudkontakt på kaniner udvikles erythem og ardannelse (38).

På kaniner resulterer drypning af 0,1 ml hexan i konjunktivalsækken, at der kun scores 1 efter Draize, hvilket tolkes som minimal irriterende (38).

3.2. Åndedrætsorganer.

På trods af, at kontakt hyppigst sker med åndedrætsorganerne, er der ikke refereret humane skader herpå.

På rotter medfører aspiration af 0,2 ml hexan døden efter få sekunder på grund af hjertestop, respirationsparalyse og asfyxi. Forfatterne fandt en gennemsnitlig forøgelse af lungevægten på ca. 2 g, hvilket skyldtes transudation fra alveolær kapillærerne ind i alveolerummene, hvorimod man ikke så hæmragier (33).

3.3. Lever.

Arbejdere og sniffere, som har indåndet hexandampe, har i visse opgørelser en signifikant lavere værdi af serum-cholinesterase end kontrolgrupperne (3, 57). Forfatterne mener, det skyldes en primær toksisk virkning på leveren.

Eksponeringsdosis hos arbejderne har været 360 - 2160 mg/m³ (100 - 600 ppm) i 2 - 6 måneder, hvorimod man hos sniffere ikke kender dosis. Indholdet af n-hexan i produkterne har været høj, 50 - 95%, men udover hexan har man især fundet toluen, andre alkaner og andre opløsningsmidler.

I de opgørelser og undersøgelser man har foretaget, er leverprøverne stort set normale, dog er der i enkelttilfælde observeret forhøjede værdier i serum af kreatinphosphokinase, laktatdehydrogenase, ornithin-carbamoyltransferase, samt positiv urobilinogen reaktion ved urinundersøgelser (34, 83).

Det er desuden påvist, at hexan medfører et fald i serum-triglyceridkoncentrationen (16).

Rotter, som udsattes for dampe af n-hexan i koncentrationen 17000 mg/m³ (47200 ppm) i 2 - 10 timer med henblik på måling af fordelingen i blod, lever, hjerne, lunger, nyrer, milt og binyrer, opnåede ingen mætningskoncentration i leveren efter 10 timer. I stedet akkumuleredes fedt (triglycerider) lineært. Derved ændres leverens affinitet for hexan, idet mætning ikke kan finde sted, så længe fedtindholdet øges (16).

Andre har ikke fundet leverbeskadigelser hos marsvin efter hudkontakt (45) eller hos rotter efter oral indgift (36). Hexan potenserede trichlormethans levertoksiske effekt, når de blev indgivet samtidigt til rotter (36).

3.4. Nyrer.

Nyreskader efter eksponering for hexan er ikke beskrevet. Ehrenreich et al. (24) beskriver imidlertid, at visse flygtige hexacarboner kan have betydning ved dannelse af Goodpastures syndrom med glomerulonefritis.

Hverken efter hudkontakt hos marsvin (45) eller oral indgift af rotter (36) har man iagttaget ændringer i nyrernes morfologi.

3.5. Blod og bloddannende organer.

I flere opgørelser over mennesker udsat for hexandampe, har man fundet milde former for hypokrom anæmi, som normaliseredes under hospitalisering (63, 77, 83). Derudover er der hos en ung "sniffer" fundet pleocytose (49).

Kaniner som fik intravenøse og subkutane injektioner dagligt i 6 dage, havde et fald i antallet af leukocytter fra 2800 pr. mm^3 til 600 pr. mm^3 efter 1. dag, hvorefter det normaliseredes gradvist de næste 5 dage. Mikroskopi af knoglemarven efter 6 dage viste normale forhold (8).

Rotter eksponeret for 3060 mg/m^3 (850 ppm) n-hexan i 143 dage, havde mikroskopisk lette forandringer i det reticuloendotheliale system i milten i form af hemosiderin pigmentation og forekomst af kæmpeceller (46).

3.6. Mave-tarmkanal.

Oral indtagelse af hexan forekommer meget sjældent og skyldes formentlig uheld eller suicidalensker. Der er ikke beskrevet specifikke morfologiske ændringer i mave-tarmkanalen hverken på mennesker eller dyr.

3.7. Hjerte og blodkar.

Oplysninger om hexans eventuelle effekter på hjerte og blodkar er ikke fundet beskrevet.

3.8. Det centrale nervesystem.

Ved korttidseksponering for høje doser er hexan narkotisk på mennesker uden at antallet er angivet. Hovedpine og kvalme er fremkaldt af 5400 mg/m^3 (1500 ppm), hvorimod 18000 mg/m^3 (5000 ppm) i 10 minutter giver ørthed, forvirrethed og svimmelhed (54).

De almindeligste CNS-symptomer efter indånding af n-hexan, er hovedpine, kvalme og anorexi.

Altenkirch et al (3) fandt ved undersøgelse af 4 unge som sniffede lim indeholdende n-hexan og toluen, en horisontal nystagmus med rotatoriske komponenter.

Morfologiske ændringer, som dem man har fundet i perifere nervesystem, er også fundet i centralnervesystemet (CNS). Både i medulla spinalis, medulla oblongata, cerebellum og cerebrum har man fundet de histopatologiske ændringer (4, 68).

Spencer & Schaumburg (68) mener, at dysfunktionen af de perifere nerver maskerer tegn på affektion af CNS. Da fuldstændig opheling af lesioner i CNS er sjældne, kan dette forklare de symptomer og fund, man observerer op til 2 år efter i form af ændringer af reflekserne og et "spastisk greb" i underkøben.

3.9. Det perifere nervesystem.

Effekten på det perifere nervesystem er hexans mest markante toksiske egenskab. Sygdomsbilledet, som man kunne kalde hexacarbon

neuropathi, er en blandet sensorimotorisk evt. overvejende motorisk perifer polyneuropathi.

Polyneuropathi som følge af eksponering for hexan er beskrevet hos mennesker efter arbejdsmiljøeksponering, og efter inhalation af hexandampe for at opnå eufori, d.v.s. "sniffing", samt hos dyr, især rotter og mus, eksponeret for n-hexan alene.

Både hos mennesker og dyr bestod de lysmikroskopiske fund i nervebiopsier fra perifere nerver af gigantopsvulmninger med fortykning af myelinskererne samt paranodal retrahering af disse (3, 34, 46, 49, 63, 68, 70, 71, 75, 80). De opsvulmede axoner viste sig i elektronmikroskopet at bestå af et øget antal tæt pakkede neurofilamenter med få glycogengranula imellem. Desuden var de myeliniserede fibre spredte med "dense bodies" samt mange mitochondrier. Cytoplasmaet i de Schwann'ske celler havde et øget indhold af glycogen granula og Reichert granula samt proliferationsprocesser (3, 34, 35, 49, 63, 68, 70, 71, 80).

De intramuskulære nerver og motoriske endeplader hos mennesker er elektronmikroskopisk specielt undersøgt af Herskowitz (35). Nerverne viste et øget indhold af neurofilamenter, sammenklumpning og degeneration af mitochondrierne, der indeholdt "dense bodies". Derudover fandt han mange "onion-bulb" formationer og unormale membranstrukturer. De motoriske endeplader viste en opsvulmning af de terminale axoplasmatiske udvidelser, et øget antal degenererede mitochondrier og glycogen granula. Desuden så han "dense bodies", store osmiofile legemer samt et øget antal synapsefolder og vesikler.

Hos sniffere viste histogrammer over myeliniserede nervefibre i nervus suralis en markant nedgang i antallet af tykke fibre (71, 80).

Muskelbiopsier var i lysmikroskopet præget af atrofi af muskelfibre, der havde en central klar zone, kaldet target fibre, og cellerne var i tværsnit små og kantede (34, 35, 71, 83).

Elektromyografiske undersøgelser af de perifere nerver viste både hos mennesker og dyr en nedsat nerveledningshastighed i de motoriske og sensoriske nerver (MCV og SCV), samt forlænget distal latentid (1, 13, 18, 34, 35, 57, 60, 63, 71, 80, 81, 83).

Elektromyografiske undersøgelser viste fibrillationspotentialer, positive "sharp-waves" samt andre ændringer i de elektriske impulsudslag, pegende på neurogen beskadigelse (1, 18, 34, 35, 46, 57, 60, 71, 80, 83).

De morfologiske ændringer i det perifere nervesystem medførte funktionsforstyrrelser i form af motoriske og sensoriske symptomer og kliniske fund hos de arbejdere og sniffere, samt dyr der blev eksponeret for n-hexan.

Hos arbejdere udvikledes allerede efter 2-6 mdr. initiale symptomer i form af føleforstyrrelser og kuldefølelse i underekstremiteterne, desuden varierende muskelsvækkelse med tunghed, let træthed, evt. smerter og spasmer i benene. Symptomerne var placeret distalt og symmetrisk (1, 13, 18, 35, 57, 60, 83).

Ved den kliniske undersøgelse fandt man fra let til svær muskelatrofi, hypotoni og nedsat kraft i benene og i svære tilfælde også i armene, hvilket medførte gangbesvær og skrivebesvær. Endvidere observerede man manglende senereflekser i armene og benene, mest udtalt ved achilles- og patellarreflekserne, samt bilateralt foddrop og evt. hånddrop (1, 13, 18, 35, 57, 60, 63, 83).

Tilstanden var progredierende og i svære tilfælde udvikledes flaccid paralyse af benene og evt. armene (63).

Føleforstyrrelserne var især lokaliseret til handske- og sokområdet, men var ligeledes progredierende. De bestod i let til svær nedsat vibrations-, temperatur-, smerte-, positions-, tryk- og berøringssans (1, 13, 18, 35, 60, 63).

Hos sniffere, som indåndede dampe især fra lim med højt indhold af hexan foruden andre organiske opløsningsmidler, var det karakteristisk, at funktionsforstyrrelserne begyndte 2-3 mdr. efter at snifferne havde skiftet til et præparat med højt hexanindhold (1, 28, 67). Symptomer var som beskrevet ovenfor, dog overvejende motoriske og medinddragende de proximale muskelgrupper i benene og armene. Desuden var der flere i denne gruppe der udviklede quadriplegi. Endelig fandt man specielt her hyperidrosis manum et pedum (3, 34, 49, 71, 80).

Det var almindeligt, at de funktionsforstyrrelser man fandt progredierede 2-3 måneder efter ophør af eksponeringen (63, 83). Ophelelingstiden varierede, men var generelt meget lang. Et år efter eksponeringens ophør var de fleste personer ophelet, hvilket formentlig betød både klinisk og elektrofysiologisk ophelet (1, 3, 34, 49, 63, 80, 83).

Imidlertid klagede enkelte stadig efter 2 1/2 år over smerter, træthed og muskelsvækkelse. Klinisk fandt man muskelatrofi og refleksforstyrrelser, og elektrofysiologisk var MCV stadig nedsat (1, 3, 49, 63, 80, 83).

De produkter som både arbejdere og sniffere blev udsat for, havde et indhold af n-hexan på mellem 50 og 99%, men derudover fandt man især toluen, andre alifatiske hydrocarboner og i enkelte produkter også acetater og chlorerede hydrocarboner.

I forsøg med rotter har man vist en synergistisk effekt mellem methyl-ethyl-eton (MEK) og n-hexan, uden at MEK i sig selv fremkaldte de samme funktionelle og morfologiske ændringer i det perifere nervesystem (4, 5, 75).

Polyneuropathi efter eksponering for n-hexan.

	Mennesker: (erhvervsmæssig eksponeret)	Dyr:
Eksponeringsdosis:	360-2160 mg/m ³ (100-600 ppm) med toppe på 9000 mg/m ³ (2500 ppm).	1400-36000 mg/m ³ (400-10000 ppm)
Koncentration:	70-95% n-hexan	n-hexan alene
Latenstid:	2-6 måneder	4-5 måneder
Symptomer:	Føleforstyrrelse, muskelsvækkelse, smerter distalt, symmetrisk på underextremiteterne	Gangforstyrrelser
Klinisk:	Muskelatrofi, hypotoni, nedsat muskelkraft. Manglende senereflekser. Fod- evt. hånddrop. Dysæstesi og hypæstesi distalt på under- og overextremiteterne.	Muskelatrofi, foddrop.
Elektrofysiologisk:	Nedsat motorisk nerveledningshastighed (MCV) og sensorisk nerveledningshastighed (SCV) og forlænget distal latenstid. Elektromyografi viser tegn på neurogen beskadigelse.	Nedsat MCV og SCV, forlænget refraktærperiode, nedsat excitabilitet.
I lysmikroskopet:	Nerverne viser opsvulmninger med fortykning af skederne, samt paranodale retraheringer. Musklerne viser atrofi af fibre.	Lokale axonale dilatationer, med tynd myelinskede. Kæder af myelinovoider.
I elektronmikroskopet:	De opsvulmede axoner indeholder tætpakkede masser af neurofilamenter, samt andre degenerationstegn.	Tætpakkede, masser af 10 nm neurofilamenter.
Maximum:	I visse tilfælde 2-3 måneder efter ophør med eksponering.	
Recoverytime:	Meget lang, 1/2 - 1 år. Stadig tilfælde med symptomatisk og klinisk polyneuropathi 2 år efter.	
Referencer:	(1, 13, 18, 35, 57, 60, 63, 83)	(46, 68, 70, 81)

3.10 Reproduktionsorganer.

I en undersøgelse af rotter doseret intragastrisk med en teknisk hydrocarbonblanding indeholdende ca. 40% n-hexan (4000 mg/kg) 1 gang om dagen, 5 dage om ugen i 90 dage, viste den histologiske undersøgelse af testisvævet varierende stadier af atrofi af det germinale epithelium. Atrofiens betydning for fertiliteten blev ikke undersøgt (44).

3.11 Foster.

Rotter blev udsat for 1000 ppm 99% n-hexan i 6 timer om dagen på forskellige dage og i forskellige perioder af drægtighedsperioden. Den eneste forskel mellem unger af eksponerede rotter og unger af ueksponerede rotter var, at de eksponerede unger havde signifikant lavere vægt 1 uge efter fødslen og at denne forskel holdt sig i 4-6 uger postnatalet. Vægten normaliseredes efter 7 uger. Der var ingen forskel i fetal resorption, fødselsvægt eller antal abnormiteter (15).

3.12 Øvrige organer.

En undersøgelse af 15 arbejdere eksponeret for hexandampe i mere end 5 år blev udført med henblik på at måle effekten på synet. Eksponeringen var på 180 - 4320 mg/m³ (50 - 1200 ppm), men lejlighedsvis op til 10800 mg/m³ (3000 ppm) (62).

Synsstyrken og synsfeltet var normal hos alle de undersøgte, bortset fra enkelte tilfælde som ikke kunne relateres til arbejdet. Hos 12 fandt man unormalt farvesyn, og kun den ene havde congenit deuteranopia (62).

Hos 11 fandt man let pigmentdystrofi, gule pletter eller manglende fovea refleks, og macula virkede tør. Ved fluorescein angiografi så man udvidede perifoveale capillærer (62).

I en undersøgelse af 93 sandalarbejdere eksponeret for 1800 mg/m³ n-hexan havde 8 positive objektive fund, 7 indskrænket synsfelt, 2 opticus atrofi og 1 neuritis. Forfatterne understreger at forandringerne var milde (83).

2,5-Hexandion, som er et af hexans biotransformationsprodukter medførte axonal degeneration i corpus mamillare, corpus geniculatus superior på katte. Man fandt ingen synstap, abnorme pupilreflekser eller nystagmus (69).

4. ALLERGI.

Der foreligger ingen undersøgelser omhandlende hexans allergiske egenskaber på hud eller åndedrætsorganer. Blodprøver taget på patienter med polyneuropathi efter eksponering for hexan viste ingen stigning i antallet af eosinofile granulocytter.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER.

n-Hexans evne til at øge en allerede induceret mutagenicitet blev undersøgt i en cellekultur af hamsterceller. Til cellekulturen tilsatte man methylazoxymethanolacetat (MAM) plus hexan opløst i acetone i en 0,2% V/V opløsning. I et parallelt forsøg tilsatte man n-hexan alene. Resultaterne viste at hexan ikke var mutagent, ene eller i kombination med MAM (47).

6. CANCEROGENE EFFEKTER.

Der er ikke fundet oplysninger om cancerogen effekt af hexan.

7. EKSPONERINGSINDIKATORER.

7.1 Luftindholdet.

Hexan-indholdet i luften på arbejdspladserne eller i eksponerings-

kammeret kan måles ved indsamling af luftprøve med et kendt volumen, og derefter analyse i laboratorium. Målemetoderne er beskrevet i appendix II.

7.2 Biologiske indikatorer.

Indholdet og koncentrationen af n-hexan i blodet og i forskellige organer kan bestemmes direkte ved gaschromatografiske analyser samt ved massespektrometri (16).

Det har imidlertid vist sig, at man kan få et godt indtryk af den miljømæssige eksponering ved at måle koncentrationerne af n-hexan i alveoleluften. Dette skyldes at ratio mellem alveolær- og luftkoncentrationen af n-hexan er konstant, og uafhængig af den alveolære ventilation og n-hexan-koncentrationen i luften (12).

Med hensyn til biotransformationsprodukterne fra n-hexan, udskiller rotter 1-hexanol, 2-hexanon, 2-hexanol og 3-hexanol i urinen (23, 58). Mennesker eksponeret for n-hexan udskiller imidlertid ingen af disse produkter, hvorfor urinanalyser af disse ikke kan anbefales, som mål for eksponering (58).

8. SAMMENHÆNG MELLEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS.

8.1 Effekter af engangseksponering.

Der foreligger kun få undersøgelser over hexans toksiske effekt efter engangseksponering.

8.1.1 Forbigående effekt.

Hexan er narkotisk (9). Mennesker udsat for 7200 mg/m^3 (2000 ppm) fik ingen symptomer, hvorimod 18000 mg/m^3 (5000 ppm) medførte forvirretthed og svimmelhed (32, 84). 5400 mg/m^3 (1500 ppm) gav let kvalme, hovedpine, øjen- og halsirritation (11).

På mus medførte inhalation af 28800 mg/m^3 (8000 ppm) i 5 min. ingen symptomer, medens 57600 mg/m^3 (16000 ppm) gav let anæstesi, 115200 mg/m^3 (32000 ppm) dyb anæstesi og 230400 mg/m^3 (64000 ppm) respirationsstop (11, 87).

Ved eksponering af mus for mellem 126000 mg/m^3 (35000 ppm) og 187200 mg/m^3 (52000 ppm) i 10 - 120 min, lagde musene sig på siden efter 9 - 90 min., var reflexløse efter 20 - 30 min., og 7 ud af 17 døde efter 9 - 127 min. (26).

8.1.2 Vedvarende effekt.

Oplysninger savnes.

8.2 Effekter af langvarig eksponering.

Den langvarige eksponering for hexan er registreret for menneskers vedkommende hos arbejdere, der har arbejdet med ren n-hexan eller produkter, der har haft et højt indhold af n-hexan, foruden andre alifatiske hydrocarboner og andre organiske opløsningsmidler, især toluen. Effekterne er også registreret hos, især unge mennesker, som for at opnå en euforisk tilstand, har indåndet produkter, særlig lim, med et højt indhold af hexan og toluen.

På arbejdspladserne har koncentrationerne i luften ligget mellem 1080 og 2340 mg/m^3 (300 - 650 ppm) med lejlighedsvis eksponering for op til 9000 mg/m^3 (2500 ppm). I hovedparten af undersøgelserne har koncentrationen været 1440 mg/m^3 (400 ppm) og 1800 mg/m^3 (500 ppm) i 2-6 måneder (1, 13, 18, 35, 57, 60, 83).

Der findes ingen negative undersøgelser, og den laveste dosis hvor man har fundet funktionsforstyrrelser er $194-720 \text{ mg/m}^3$ (54-200 ppm) med én person, som udviklede polyneuropathi efter 1 års eksponering (77).

Hos snifferne er det ikke muligt at udtale sig om dosisstørrelsen, men flere har brugt op til 1/2 liter om dagen (3).

De funktionsforstyrrelser man registrerede var især lokaliseret til ekstremiteterne, og bestod i progredierende og symmetriske, distalt placerede føleforstyrrelser og muskelsvækkelser. Man fandt ligeledes morfologiske og elektrofysiologiske ændringer i perifere nerver og muskler.

Muskelsvækkelse og atrofi, de elektrofysiologiske ændringer i nerver og muskler, samt de histopatologiske fund er også fundet på dyr.

På dyr har man desuden fundet de samme morfologiske ændringer i centralnervesystemet (69).

Eksponeringsdosis lå mellem 360 og 36000 mg/m³ (100-10000 ppm) i 4-5 måneder (46, 68, 70, 81). I en undersøgelse blev mus eksponeret for 360-900-1800-3600-7200 mg/m³ (100-250-500-1000-2000 ppm) i 12 måneder, og man fandt funktionsforstyrrelser i alle grupper, undtagen den gruppe der blev eksponeret for 360 mg/m³ (100 ppm) (51).

Foruden skader på nerver og muskler har enkelte registreret ændringer i det røde blodbillede (63, 77, 83), samt i visse serum-leverenzymmer (7, 34, 57, 83), men disse ændringer er ikke specifikke.

Arbejdere udsat for hexandampe i koncentrationer på mellem 1523 og 4608 mg/m³ (423-1280 ppm) i mere end 5 år udviklede maculopathi i form af ændringer i farvesynet, i retinapigmentet og i de perifoveale kapillærer (62).

Både blandt arbejdere, der har været udsat for hexandampe, og blandt sniffere, der indåndede hexandampe fandt man en meget lang recoverytime, og i begge grupper fandt man tilfælde som op til 2 år efter hverken var klinisk eller elektrofysiologisk ophelet (1, 3, 49, 63, 80, 83).

9. FORSKNINGSBEHOV.

I forskningen omkring n-hexans toksiske virkninger er der et stort behov for at undersøge dosis-responskurvens nedre forløb. Specielt

området fra 90-360 mg/m³ (25-100 ppm). Der er desuden et behov for at undersøge den synergistiske effekt, der er mellem n-hexan og andre hexacarboner og specielt synergismen mellem n-hexan og methyl-ethyl-keton (MEK).

Man mangler fortsat viden om de toksikologiske mekanismer, der medfører funktionsforstyrrelser efter eksponering for n-hexan, og hvilken rolle andre hydrocarboner har i den mekanisme.

Endelig mangler en undersøgelse af hvilke biotransformationsprodukter mennesker eventuelt udskiller i urinen, samt om n-hexan i doser, der er lavere, end de der fremkalder polyneuropathi, kan medføre lettere centralnervøse symptomer, eller lever- og nyreskader efter langtidseksponering.

10.

DISKUSSION OG VURDERING.

Endnu har n-hexan kun vist sig at have specifikke toksiske effekter på nervesystemet. De observerede ændringer i blodbilledet og i leverenzymmer er for uspecifikke og kan være forårsaget af andre stoffer.

Arbejdere, som gennem nogle måneder har været eksponeret for produkter indeholdende n-hexan, og unge mennesker, som for at opnå eufori, har inhaleret dampe fra især lim med indhold af n-hexan, udviklede et karakterisk sygdomsbillede, som man kunne kalde hexacarbon polyneuropathi. Da der er tale om en blandingseksponering, kunne årsagen være produkternes indhold af bl.a. toluen, som n-hexan hyppigst findes sammen med, eller sygdommen kan være opstået ved en kombinationseffekt. Eksponering af mennesker og dyr for ren toluen har ikke medført dannelse af de karakteristiske funktionsforstyrrelser, og i dyreforsøg, hvor man har eksponeret med ren n-hexan, fik dyrerne de samme kliniske, elektrofysiologiske og histopatologiske ændringer, som er fundet hos mennesker (68).

En uafklaret observation er, at methyl-ethyl-keton (MEK) virker synergistisk med n-hexan ved blandingseksponering af mennesker og dyr, uden at MEK i sig selv er neurotoksisk (4, 5, 6).

Eksponering for 1530 - 4600 mg/m³ (423 - 1280 ppm) i mere end 5 år fremkaldte kroniske skader i form af maculopathi med ændringer i farvesynet, i retinapigmentet og i de perifoveale kapillærer (50).

I dyreforsøg har eksponering af grupper på 10 mus i 1 år fremkaldt polyneuropathi ved koncentrationen 850 mg/m³ (250 ppm), hvorimod 360 mg/m³ (100 ppm) ikke medførte kliniske, elektrofysiologiske eller histologiske ændringer (36).

Ved fastsættelsen af HGV, skal man være opmærksom på virkningerne på det perifere nervesystem, men også på visse centralnervøse symptomer, samt på muligheden for andre hexacarboners og butanons (methyl-ethyl-keton, MEK) potenserende virkning på n-hexans neurotoksiske effekt, idet de ofte forekommer sammen med n-hexan i kommercielle produkter.

Tablet over dosis-effekt- og dosis-responsammenhæng hos erhvervs-eksponerede.

5400 mg/m³ (1500 ppm) kortvarig:

Tegn på øjen- og halsirritation, samt let kvalme og hovedpine (11).

2340 mg/m³ - lejlighedsvis 4680 mg/m³ (650 og 1300 ppm):

Efter 2-4 måneders eksponering udviklede 3 arbejdere føleforstyrrelser og muskelsvaghed distalt i alle extremiteter. Klinisk fandt man muskelatrofi, fod-drop, refleksændringer og moderate ændringer i følesanserne. Elektrofysiologiske undersøgelser viste nedsat nerveledningshastighed. Histologisk så man denervationstegn af muskler og degeneration af myeliniserede nervefibre (35).

1530 - 4600 mg/m³ (423 - 1280 ppm):

En undersøgelse af 15 arbejdere eksponeret for n-hexan i mere end 5 år, viste ændring i farvesynet hos 11, ændring af macula hos 11 og udvidelse af perifoveale kapillærer hos alle (62).

1800 mg/m³ - lejlighedsvis 8000 mg/m³ (500 og 2500 ppm):

En undersøgelse af 1662 arbejdere viste at 93 havde polyneuropathi efter 8 måneders eksponering. Symptomerne var sensimotoriske i form af føleforstyrrelser og muskelsvaghed distalt på extremiteterne. Klinisk havde de muskelatrofi, manglende senereflekser og hypæstesi i handske- sokområderne. Elektrofysiologisk kunne de inddeles i 3 grupper:

I : sensorisk polyneuropathi (53 personer)

II : sensi-motorisk polyneuropathi (32 personer)

III: sensi-motorisk med amyotrofi (8 personer)

Histologisk fandt man atrofi af musklerne og demyelinisering af nerverne. 1 1/2 år efter klagede halvdelen fortsat over muskelsvaghed og havde kliniske ændringer (83). To andre beskrivelser af henholdsvis 11 og 3 tilfælde efter 10 måneders eksponering, viser symptomer, kliniske og elektrofysiologiske fund pegende på n-hexan polyneuropathi (82, 30).

1080 - 1440 mg/m³ - lejlighedsvis 4060 mg/m³ (300 - 400 og 1100 ppm):

Ved eksponering i længere tid viste en opgørelse 8 tilfælde blandt 50 arbejdere med en mild, overvejende motorisk polyneuropathi. Klinisk fandt man ingen ankelreflekser og nedsat vibrationssans. Elektrofysiologiske undersøgelser viste nedsat nerveledningshastighed og denervationstegn af musklerne. Recovery-time: 6 måneder (57).

En anden undersøgelse refererer 3 tilfælde med polyneuropathi, efter eksponering for 1080 mg/m³ (400 ppm) (17).

194 - 720 mg/m³ (54 - 200 ppm):

Efter eksponering i 12 måneder udvikledes i enkelte tilfælde svære motoriske symptomer med affektion også af proximale muskelgrupper. Klinisk fandt man muskelsvækkelse og milde føleforstyrrelser. Elektrofysiologisk fandt man nedsat nerveledningshastighed og et meget lille udslag i armenes og benenes muskler.

1/2 år efter var nerveledningshastigheder endnu ikke helt normale (77).

11. SAMMENFATNING.

Nordisk Ekspertgruppe for grænseværdidokumentation: Hexan, Arbete och Hälsa 1980: 19.

Kritisk gennemgang af den litteratur, som er fundet relevant for fastsættelsen af en hygiejnisk grænseværdi for n-hexan, samt en re-kommendation af de effekter, som bør lægges til grund for en sådan beslutning (polyneuropathi og maculapathi samt subkliniske effekter f.eks. funktionsforstyrrelser (MCV og SCV)).

87 referencer.

Nøgleord: eksponering, funktionsforstyrrelser, hygiejnisk grænseværdi, maculapathi, MCV, metabolisme, n-hexan, polyneuropathi, review, SCV.

12. SUMMARY.

Nordic Expert Group: Hexane, Arbete och Hälsa, 1980:19.

A survey of the literature on n-hexane valuable as a basis for occupational exposure limits. Recommendations on effects to be used in this discussion (polyneuropathy and maculopathy as well as sub-clinical effects e.g. function disturbances (MCV and SCV)).

In danish. 87 references.

Key words: exposure, function disturbances, maculopathy, MCV, metabolism, n-hexane, occupational exposure limit, polyneuropathy, review, SCV.

13. LITTERATURFORTEGNELSE.

1. ABBRITTI, G., SIRACUSA, A., CIANCHETTI, C., COLI, C.A., CURRADI, F., PERTICONI, G.F., & DE ROSA, F. Shoe-makers' polyneuropathy in Italy: The aetiological problem. Br. J. Ind. Med. **33** (1976) 92-99.
2. ABDEL-RAHMAN, M.S., HETLAND, L.B., COURI, D. Toxicity and metabolism of methyl-n-butyl-ketone. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. **37** (1976) 95-102.
3. ALTENKIRCH, H. & MAGER, J.S. Toxische Polyneuropathien durch Schnüffeln von Pattex-Verdüner. Dtsch. Med. Wochenschr. **101** (1976) 195-198.
4. ALTENKIRCH, H., STOLTENBURG, G. & WAGNER, H.M. Experimental studies on hydrocarbon neuropathies induced by methyl-ethyl-ketone (MEK). J. Neurol. **219** (1978) 159-170.
5. ALTENKIRCH, H., STOLTENBURG-DIDINGER, G. & WAGNER, H.M. Methyl-ethyl-ketone (MEK)-induced hydrocarbon neuropathies: Clinical course of 25 cases and experimental data. Int. Symp. Peripheral Neuropathies, Milan, June 26.-28. 1978, abstract 16.
6. ALTENKIRCH, H., STOLTENBURG-DIDINGER, G. & WAGNER, H.M. Experimental data on the neurotoxicity of methyl-ethyl-ketone (MEK). Experientia **35** (1979) 503-504.
7. BARTOLUCCI, G.B., MAZZOTTA, M., MANNO, M. & DE ROSA, E. Esposizione industriale a TOCP ed n-esano e comportamento della colinesterasi sierica (italiensk med engelsk summary). Med. Lav. **68** (1977) 222-231.
8. BRAIER, L. A comparative study of isocyclic hydrocarbons in animals and in man. Haematologica **58** (1973) 491-500.
9. BROWNING, E. Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Elsevier Publishing Company, Amsterdam etc. 1965, pp 159-171.
10. BROWNING, E. Toxicity of Industrial Organic Solvents. Her Majesty's Stationary Office, London 1953, pp 74-121.
11. BRUCKNER, J.V. & PETERSON, R.G. Toxicology of aliphatic and aromatic hydrocarbons. Natl. Inst. Drug Abuse Res. Monogr. Ser. **15** (1977) 124-163.
12. BRUGNONE, F., PERBILLINI, L., GRIGOLINI, L. & APOSTOLI, P. Solvent exposure in a shoe upper factory: I. n-Hexane and acetone concentration in alveolar and environmental air and in blood. Int. Arch. Occup. Environ. Health **42** (1978) 51-62.
13. BUIATTI, E., CECCHINI, S., RONCHI, O., DOLARA, P. & BULGARELLI, G. Relationship between clinical and electromyographic findings and exposure to solvents, in shoe and leather workers. Br. J. Ind. Med. **35** (1978) 168-173.
14. BUS, J.S., WHITE, E.L. & BARROW, C.S. Disposition of n-hexane in rats after single and repeated inhalation exposure (abstract 334). Toxicol. Appl. Pharmacol. **48** (1979) A167.
15. BUS, J.S., WHITE, E.L., TYL, R.W. & BARROW, C.S. Perinatal toxicity and metabolism of n-Hexane in Fischer - 344 rats after inhalation exposure during gestation. Toxicol. Appl. Pharmacol. **51** (1979) 295-302.
16. BÖHLEN, P., SCHLUNEGGER, U.P. & LAUPPI, E. Uptake and distribution of hexane in rat tissues. Toxicol. Appl. Pharmacol. **25** (1973) 242-249.
17. CAVIGNEAUX, A. Polynévrites par n-hexane. Cah. Not. Doc. **67** (1972) 199-202.
18. CIANCHETTI, C., ABBRITTI, G., PERTICONI, G., SIRACUSA, A. & CURRADI, F. Toxic polyneuropathy of shoe-industry workers: A study of 122 cases. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. **39** (1976) 1151-1161.
19. COMSTOCK, E.G. & COMSTOCK, B.S.: Medical evaluation of inhalant abusers. Natl. Inst. Drug Abuse Res. Monogr. Ser. **15** (1977) 54-80.
20. COHR, K.-H. Ikke publicerede resultater.
21. COURI, D., ABDEL-RAHMAN, M.S. & HETLAND, L.B. Biotransformation of n-hexane and methyl n-butyl ketone in guinea pigs and mice. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. **39** (1978) 295-300.
22. DAMSTRA, T. Environmental chemicals and nervous system dysfunction. Yale J. Biol. Med. **51** (1978) 457-468.
23. DOLARA, P., FRANCONI, F. & BASOSI, D. Urinary excretion of some n-hexane metabolites. Pharmacol. Res. Commun. **10** (1978) 503-510.
24. EHRENREICH, T., YUNIS, S.L. & CHURG, J. Membranous nephropathy following exposure to volatile hydrocarbons. Environ. Res. **14** (1977) 35-45.
25. EHRENREICH, T. Renal disease from exposure to solvents. Ann. Clin. Lab. Sci. **7** (1977) 6-16.
26. FLURY, F. & ZERNIK, F. (eds.). Schädliche Gase, Dämpfe, Nebel, Rauch- und Staubarten. Verlag von Julius Springer, Berlin 1931, pp 257-258.
27. FOÀ, V., GILIOLI, R., BULCHERONI, C., MARONI, M. & CHIAPPINO, G. Sulla eziologia delle polineuriti da collanti: Indagine sperimentale intorno alla neurotossicità del n-esano (italiensk med engelsk summary). Med. Lav. **67** (1976) 136-144.
28. FRANCHINI, I., CAVATORTA, A., D'ERRICO, M., DE SANTIS, M., ROMITA, G., GATTI, R., JUVARRA, G. & PALLA, G. Studies on the etiology of the experimental neuropathy from industrial adhesive (glues). Experientia **34** (1978) 250-252.

29. FROMMER, U., ULLRICH, V. & ORRENIUS, S. Influence of inducers and inhibitors on the hydroxylation pattern of n-hexane in rat liver microsomes. FEBS Lett. 41 (1974) 14-16.
30. GAULTIER, M. RANCUREL, G., PIVA, C. & EFTHYMIU, M.-L. Polynévrites et hydrocarbures aliphatiques. J. Eur. Toxicol. 6 (1973) 294-296.
31. GAUTIER, M., FOURNIER, E., PROTEAU, J., EFTHYMIU, M.L. & LECLERCQ, A. Polineuropatie w zatruciu weglowodorami alifatycznymi (polsk med engelsk summary). Ann. Acad. Med. Lodzensis 14 (1973) 33-40.
32. GERARDE, H.W. The aliphatic (open chain, acyclic) hydrocarbons. In Patty, F.A. (ed). Industrial Hygiene and Toxicology, 2nd ed., vol 2. Interscience publishers, New York etc. 1963, pp 1195-1205.
33. GERARDE, H.W. Toxicological studies on hydrocarbons: IX. The aspiration hazard and toxicity of hydrocarbons and hydrocarbon mixtures. Arch. Environ. Health 6 (1963) 329-341.
34. GOTO, I., MATSUMURA, M., INOUE, N., MURAI, Y., SHIDA, K., SANTA, T. & KUROIWA, Y. Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 37 (1974) 848-853.
35. HERSKOWITZ, A., ISHII, N. & SCHAUMBURG, H. n-Hexane neuropathy: A syndrome occurring as a result of industrial exposure. N. Engl. J. Med. 285 (1971) 82-85.
36. HEWITT, W.R., COTÉ, M.G. & PLAA, G.L. Potentiation of CHCl_3 -induced hepato- and nephrotoxicity by n-hexane (H), methyl n-butyl ketone (MBK), and 2,5-hexanedione (abstract 312). Toxicol. Appl. Pharmacol. 48 (1979) A156.
37. HINAULT, F. Les polynevrites des hydrocarbures aliphatiques saturés: Thèse pour le Docterat en Médecine (Diplôme d'Etat). Université de Paris VI, 1975, 71 pp.
38. HINE, C.H. & ZUIDEMA, H.H. The toxicological properties of hydrocarbon solvents. Ind. Med. 39 (1970) 215-220.
39. ICHIHARA, K., KUSUNOSE, E. & KUSUNOSE, M. Microsomal hydroxylation of decane. Biochim. Biophys. Acta 176 (1969) 713-719.
40. IIDA, M., YAMAMURA, Y. & SOBUE, I. Electromyographic findings and conduction velocity on n-hexane polyneuropathy. Electromyography 9 (1969) 247-261.
41. INOUE, I., TAKEUCHI, Y., TAKEUCHI, S., YAMADA, S., SUZUKI, H., MATSUSHITA, T., MIYAGAKI, H., MAEDA, K. & MATSUMOTO, T. A health survey on vinyl sandal manufacturers with high incidence of "n-hexane" intoxication occurred (japansk med engelsk summary). Jpn. J. Ind. Health 12 (1970) 73-84.
42. INOUE, T., YAMADA, S., MIYAGAKI, H. & TAKEUCHI, Y. Polyneuritis caused by n-hexane and maximum allowable concentration. XVI Int. Congr. Occup. Health, Japan 1969, pp. 522-524.

43. KRÄMER, A., STAUDINGER, H. & ULLRICH, V. Effect of n-hexane inhalation on the monooxygenase system in mice liver microsomes. Chem. Biol. Interact. 8 (1974) 11-18.
44. KRASAVAGE, W.J., O'DONOGHUE, J.L., DIVINCENZO, G.D. & TERHAAR, C.J. The relative neurotoxicity of methyl-n-butyl ketone, n-hexane and their metabolites. Toxicol. Appl. Pharmacol. 52 (1980) 433-441.
45. KRONEVI, T., WAHLBERG, J. & HOLMBERG, B. Histopathology of skin, liver and kidney after epicutaneous administration of five industrial solvents to guinea pigs. Environ. Res. 19 (1979) 56-59.
46. KURITA, H. Experimental studies on the effects of n-hexane to albino rats (japansk med engelsk summary). Jpn. J. Ind. Health 9 (1967) 672-677.
47. LANKAS, G.R., BAXTER, C.S., CHRISTIAN, R.T. Effect of alkane tumor-promoting agents on chemically induced mutagenesis in cultured V 79 chinese hamster cells. J. Toxicol. Environ. Health 4 (1978) 37-41.
48. LEQUESNE, P.M. Clinical expression of neurotoxic injury and diagnostic use of electromyography. Environ. Health Perspect. 26 (1978) 89-95.
49. MAGER, J. & ALTENKIRCH, H. Toxische Polyneuropathien bei Jugendlichen nach Schnüffeln von Klebstoffverdünner. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83 (1977) 1060-1062.
50. MISUMI, J., KAWAKAMI, M., HITOSHI, T. & NOMURA, S. Effects of n-hexane, methyl n-butyl ketone and 2,5-hexanedione on the conduction velocity of motor and sensory fibers in the rat's tail (japansk, tabeller på engelsk). Jpn. J. Ind. Health 21 (1979) 180-181.
51. MIYAGAKI, H. Electrophysiological studies on the peripheralneurotoxicity of n-hexane (japansk med engelsk summary). Jpn. J. Ind. Health 9 (1967) 660-671.
52. MOHAMMADZADEH-K., A., FEENEY, R.E. & SMITH, L.M. Hydrophobic binding of hydrocarbons by proteins: I. Relationship of hydrocarbon structure. Biochim. Biophys. Acta 194 (1969) 246-255.
53. MOHAMMADZADEH-K., A., FEENEY, R.E., SAMUELS, R.B. & SMITH, L.M. Solubility of alkanes in protein solutions. Biochem. Biophys. Acta 147 (1967) 583-589.
54. MOREL, C., CAVIGNEAUX, A. & PROTOIS, J.-C. Hexane. Cah. Not. Doc. 77 (1974) 631-634.
55. NOMIYAMA, K. & NOMIYAMA, H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man: Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. Int. Arch. Arbeitsmed. 32 (1974) 75-83.
56. NOMIYAMA, K. & NOMIYAMA, H. Respiratory elimination of organic solvents in man: Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. Int. Arch. Arbeitsmed. 32 (1974) 85-91.

57. PAULSON, G.W. & WAYLONIS G.W. Polyneuropathy due to n-hexane. Arch. Intern. Med. 136 (1976) 880-882.
58. PERBILLINI, L., BRUGNONE, F. PASTORELLO, G. & GRIGOLINI, L. Urinary excretion of n-hexane metabolites in rats and humans. Int. Arch. Occup. Environ. Health 42 (1979) 349-354.
59. PERBELLINI, L., DE GRANDIS, D., SEMENZATO, F., RIZZUTO, N. & SIMONATI, A. An experimental study on the neurotoxicity of n-hexane metabolites: Hexanol-1 and hexanol-2. Toxicol. Appl. Pharmacol. 46 (1978) 421-427.
60. PERTICONI, G. & CIANCHETTI, C. Serial electromyographic and electroneurographic study of the toxic shoe-workers' neuropathy. Electromyogr. Clin. Neurophysiol. 16 (1976) 493-506.
61. PROCKOP, L.D. Multifocal nervous system damage from inhalation of volatile hydrocarbons. J. Occup. Med. 19 (1977) 139-140.
62. RAITTA, C., SEPPÄLÄINEN, A.-M. & HUUSKONEN, M.S. n-Hexane maculopathy in industrial workers. Albrecht von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. 209 (1978) 99-110.
63. RIZZUTO, N., TERZIAN, H. & GALIAZZO-RIZZUTO, S. Toxic polyneuropathies in Italy due to leather cement poisoning in shoe industries. J. Neurol. Sci. 31 (1977) 343-354.
64. RÜMMELT, H. & DIRNAGL, K. Pulmonale Resorption von sechs Kohlenwasserstoffen in Abhängigkeit von der Konzentration in der Atemluft. Münch. Med. Wochenschr. 119 (1977) 367-368.
65. SABRI, M.I., MOORE, C.L. & SPENCER, P.S. Studies on the biochemical basis of distal axonopathies: 1. Inhibition of glycolysis by neurotoxic hexacarbon compounds. J. Neurochem. 32 (1979) 683-689.
66. SAVOLAINEN, H. Some aspects of the mechanisms by which industrial solvents produce neurotoxic effects. Chem. Biol. Interact. 18 (1977) 1-10.
67. SCALA, R.A. Hydrocarbon neuropathy. Ann. Occup. Hyg. 19 (1976) 293-299.
68. SCHAUMBURG, H.H. & SPENCER, P.S. Degeneration in central and peripheral nervous systems produced by pure n-Hexane: An experimental study. Brain 99 (1976) 183-192.
69. SCHAUMBURG, H.H. & SPENCER, P.S. Environmental hydrocarbons produce degeneration in cat hypothalamus and optic tract. Science 199 (1978) 199-200.
70. See 73a.
71. SHIRABE, T., TSUDA, T., TERAO, A. & ARAKI, S. Toxic polyneuropathy due to glue-sniffing: Report of two cases with a light and electron-microscopic study of the peripheral nerves and muscles. J. Neurol. Sci. 21 (1974) 101-113.
72. SOBUE, I., YAMAMURA, Y., ANDO, K., IIDA, H. & TAKAYANAGI, T. n-Hexane Polyneuropathy: Outbreak among vinyl sandal manufacturers (japansk med engelsk summary). Clin. Neurol. 8 (1968) 393-403.
73. SPENCER, P.S. & SCHAUMBURG, H.H. Experimental neuropathy produced by 2,5-hexanedione - a major metabolite of the neurotoxic industrial solvent methyl n-butyl ketone. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 38 (1975) 771-775.
- 73a. SPENCER, P.S. & SCHAUMBURG, H.H. Neurotoxic properties of certain aliphatic hexacarbons. Proc. Roy. Soc. Med. 70 (1977) 37-39.
74. SPENCER, P.S. & SCHAUMBURG, H.H. Distal axonopathy: One common type of neurotoxic lesion. Environ. Health Perspect. 26 (1978) 97-105.
75. STOLTENBURG-DIDINGER, C., ALTENKIRCH, H. & WAGNER, H.W. Gigant axonal swellings in methyl-ethyl-ketone(MEK)-induced hydrocarbon-polyneuropathies: A bioptic and experimental study. Int. Symp. Peripheral Neuropathies, Milan June 26.-28. 1978, abstract 17.
76. SUZUKI, T., SHIMBO, S. & NISHITANI, H. Muscular atrophy due to glue sniffing. Int. Arch. Arbeitsmed. 33 (1974) 115-123.
77. TAKAHASHI, M., TAKENCHI, H., KYO, S., YORIFIJI, S., SANAGI, S., SEKI, Y. & HARA, I. n-Hexane polyneuropathy: A case report with a review of the literature. Med. J. Osaka Univ. 28 (1977) 77-85.
78. TAKEUCHI, Y., MABUCHI, C. & TAKAGI, S. Polyneuropathy caused by petroleum benzine. Int. Arch. Arbeitsmed. 34 (1975) 185-197.
79. TOKUNAGA, R., TAKAKATA, S., ONODA, M., ISHI-I, T. & SATO, K. Evaluation of the exposure to organic solvent mixture: Comparative studies on detection tube and gas-liquid chromatographic methods, personal and stationary sampling, and urinary metabolite determination. Int. Arch. Arbeitsmed. 33 (1974) 257-267.
80. TOWFIGHI, J., GONATAS, N.K., PLEASURE D., COOPER, H.S. & McCREE, L. Glue sniffer's neuropathy. Neurol. 26 (1976) 238-243.
81. TRUHOUT, R., LAGET, P., PIAT, G., PHU-LICH, N., DUTERTRE-CATELLA, H. & HUYEN, V.N. Premiers résultats électrophysiologiques après intoxications expérimentales par l'hexane et par l'heptane techniques chez le rat blanc. Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc. 34 (1973) 417-426.
82. YAMADA, S. Intoxication polyneuritis in the workers exposed to n-hexane (japansk med engelsk summary). Jpn. J. Ind. Health 9 (1967) 651-659.
83. YAMAMURA, Y. n-Hexane polyneuropathy. Folia Psychiatr. Neurol. Jpn. 23 (1969) 45-57.
84. Documentation of the Threshold Limit Values for Substances in Workroom Air, 3rd ed. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati 1971, p 126.

85. Criteria for a Recommended Standard. Occupational Exposure to Alkanes (C₅-C₈). U.S. Dept. Health, Education and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati 1977.
86. NIOSH (Lewis, R.J., Sr. & Tatken, R.L., eds.). 1978 Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati 1979.
87. Deutsche Forschungsgemeinschaft (Henschler, D., ed.). Gesundheits-schädliche Arbeitsstoffe: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Verlag Chemie, Weinheim 1978.

APPENDIX I. Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	Anm.	Ref.
Australien	1800	500	1973		5
Belgien	360	100	1974		5
Danmark	360	100	1979		2
Finland	1800	500	1972		7
Holland	360	100	1973		5
Italien	1000		1975		5
Japan	360	100	1975		5
Jugoslavien	1800	500	1971		5
Norge	360	100	1978		1
Polen	400		1976		5
Rumænien	1200 1500		1975	T	5
Schweiz	360	100	1976		5
Sverige	360	100	1978		3
USA (ACGIH)*	180	50	1980		6
(OSHA)	1800	500	1975		5
Vesttyskland	360	100	1979		4

T = loftværdi

* = forsøgsgrænseværdi, som skal gælde i 2 år.

Litteraturfortegnelse til appendix I.

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfære. Vejledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo 1978.
2. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænseværdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænseværdier. Arbejdstilsynet, København 1979.
3. Arbetarskyddsstyrelsen: Hygieniska gränsvärden. Anvisningar nr. 100. Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm 1978.
4. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1978.
5. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, International Labour Office, Geneva 1977.
6. TLVs: Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1980. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati 1980.
7. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuusudet. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors 1977.

APPENDIX II. Prøvetagning og analysemetoder.

Hexan i luft.

Luftens indhold af hexan bestemmes rutinemæssigt ved opsamling på kulrør med efterfølgende eluering med CS₂ og gaschromatografisk bestemmelse. Ved opsamling fra 4 liter luft har metoden et anvendelsesområde på ca. 180-5400 mg/m³. Variationskoefficienten er 0.062 (1).

Hexan i udåndingsluft.

Udåndingslufts indhold af hexan har været bestemt ved opsamling i Saran-sække (vinyldenechlorid) og gaschromatografisk bestemmelse. Metodens følsomhed og variationskoefficient er ikke angivet (2). Alveoleluftkoncentrationen har været bestemt med gaschromatografi. Metoden er ikke yderligere beskrevet (3).

Hexan i veneblod.

Koncentrationen af hexan i veneblod har været på hepariniseret blod ved head-space-metodik. Følsomhed og variationskoefficient er ikke opgivet (3).

Hexan eller biotransformationsprodukter i urin.

Disse forbindelser er ikke fundet i urin fra eksponerede personer.

Litteraturfortegnelse til appendix II.

1. NIOSH Manual of Analytical Methods, vol. 2. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati 1974, 2nd ed. pp 590-1-590-9.
2. NOMIYAMA, K. & NOMIYAMA, H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man: Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol.
Int. Arch. Arbeitsmed. 32 (1974) 75-83.
3. BRUGNONE, F., PERBELLINI, L., GRIGOLINI, L. & APOSTOLI, P. Solvent exposure in a shoe upper factory: 1. n-Hexane and acetone concentration in alveolar and environmental air and in blood.
Int. Arch. Occup. Environ. Health 42 (1978) 51-62.