

ARBETE OCH HÄLSA

- 1980: 1. Gösta Lindstedt och Jan Sollenberg: Polyaromater i arbetsmiljön.
2. L.M. Ödkvist, I. Åstrand, B. Larsby och C. Käll: Ger styren störningar i människans balansapparat?
3. Per Höjerdal och Sven Alenius: Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga — II Provresultat för sexton avskiljare.
4. Karl Gunnar Lövstrand och Sven Bergström: Exposition för elektriska fält. En kartläggning av den elektrofysikaliska arbetsmiljön i ställverk.
5. Rolf Alexandersson, Birgitta Kolmodin-Hedman, Göran Hedenstierna och Moje Magnusson: Diisocyanater — HDI. Lungfysiologiska undersökningar av billackerare.
6. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 11. Klor Klordioxid.
7. Samuel W Glass and Sten Sundin: Factors effecting vibration levels in impact drills.
8. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 12. Kolmonoxid.
9. Rolf Alexandersson och Jan-Henrik Atterhög: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VII. Hjärteffekter av exposition i svensk hårdmetallindustri.
10. Birgitta Kolmodin-Hedman, Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna: Diisocyanater — MDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i plastindustri.
11. Ewa Wigaeus, Stina Holm och Irma Åstrand: Exposition för aceton. Upptag och elimination hos människa.
12. Göran Blomquist, Erik Johansson, Bengt Söderström och Svante Wold: Karakterisering och identifiering av mögelsvamp med pyrolys-gaskromatografi — Pattern-Recognition (Py-Gc-Pr).
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 13. Borsyra och Borax.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 14. Etylenglykol.
15. Sven Carlsöö: Vibrationers inverkan på skelett, leder och muskler. Litteraturstudie.
16. Per Höjerdal och Sven Alenius: Stoftavskiljare med rensbart mikrofilter. Prov med kvartsdamm, svetsrök och oljedimma.
17. Lars Friberg: Kriteriedokument för gränsvärden. Kadmium.
18. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 15. Isopropanol.
19. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 16. Hexan.
20. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 17. 1-Butanol.
21. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 18. Koppar.
- 1981: 1. Ingvar Lundberg: Serumenzyminivåer hos plastbåtsarbetare exponerade för styren.
2. Ingvar Lundberg: Medicinsk undersökning av färgindustriarbetare långvarigt exponerade för en blandning av organiska lösningsmedel.
3. Maths Berlin och Anders Tunek: Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen.
4. P C Elmes and J C Wagner: Criteria document for swedish occupational standards: Man Made Mineral Fibres.
5. Alf Askergrén: Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.
6. Lars Ehrenberg, Tore Hällström och Siv Osterman-Golkar: Kriteriedokument för gränsvärden. Etylenoxid.
7. Ann-Sofie Ljungberg och Francesco Gamberale: Lyft i sidled — fysiologiska och psykologiska reaktioner.
8. Eva Lydahl, Bo Philipson, Mats Levin, Anders Glansholm, Bengt Knave och Björn Tengroth: Infraröd strålning och grå starr.
9. Bengt Sjögren: Arbetsmiljöproblem vid svetsning. 14. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning.
10. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 19. Epiklorhydrin.

ARBETE OCH HÄLSA 1981:12

NORDISK EKSPERTGRUPPE
FOR
GRENSEVERDIDOKUMENTASJON

21.

METYLKLOROFORM
(1,1,1-triklorethan)

Oslo, desember 1980

ISBN 91-7464-102-6
ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
Redaktionskommitté: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson,
Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson och Jan E Wahlberg.

Nordisk Ministerråd har etter forarbeid av en arbeidsgruppe fra og med 1977 bevilget penger til et prosjekt for å vurdere foreliggende litteratur når det gjelder dokumentasjonsunderlag for å fastsette yrkeshygieniske grenseverdier. Til å lede dette arbeidet er det satt ned en ekspertgruppe med følgende medlemmer:

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

Målsettingen for prosjektet skal være, ved gjennomgang og vurdering av foreliggende litteratur, å komme frem til en dose-effekt og dose-responsammenheng som kan benyttes når fastsettelse av yrkeshygieniske grenseverdier diskuteres. Litteraturgjennomgangen omfatter ikke arbeider som vurderes til å være uten betydning for fastsettelsen av grenseverdier, og den er således ikke fullstendig. Ekspertgruppen skal ikke gi direkte forslag til tallverdi for den yrkeshygieniske grenseverdi.

Litteratursøkning og innsamling av materiale besørget av et sekretariat ved dokumentalist G. Heimburger. Sekretariatet er plassert ved Arbeidsmedicinska avdelingen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Vurderingen av det innsamlede materialet og utarbeidelsen av preliminare dokumentutkast, som utgjør grunnlaget for ekspertgruppens stillingtagen, utføres i de enkelte land av personer som er utpekt av de respektive lands deltakere i ekspertgruppen. Ekspertgruppen kan foreslå endringer i dokumentet og står kollektivt ansvarlig for de synspunkter som kommer frem i det ferdige dokument.

Biologiske konsentrasjoner er angitt i mol/l eller mg/kg, luftkonsentrasjoner i mg/m³. I de tilfelle hvor konsentrasjonene i de refererte arbeider ikke er uttrykt i disse enheter, er de regnet om, og de opprinnelige verdier og enheter angitt i parentes.

Vurderingen av det innsamlede litteraturmaterialet og sammensetningen av arbeidsdokumentet som ligger til grunn for det foreliggende endelige dokument, er gjort av cand.med. Finn E.S. Levy, assisterende overlege ved Yrkeshygienisk institutt.

Dokumentforslaget ble diskutert ved ekspertgruppens møte 1980-8-27, og ble etter bearbeidelse i gruppens møte 1980-12-16 antatt i sin nåværende form.

INNHOLDSFORTEGNELSE

	side
BAKGRUNN	7
FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER	7
TOKSIKOLOGI:	
1. METABOLSK MODELL	
1.1. Opptak	8
1.1.1. Lunger	8
1.1.2. Mage-tarmkanal	9
1.1.3. Hudopptak	9
1.2. Distribusjon	10
1.3. Biotransformasjon	11
1.4. Eliminering	11
1.4.1. via alveolærluft	11
1.4.2. via nyrene	12
1.5. Biologiske halveringstider	13
1.5.1. Alveolærluft	13
1.5.2. Fettvev	13
1.5.3. Metabolitter i urinen	13
1.6. Faktorer som påvirker den metabolske modell	14
1.6.1. Fysiologiske	14
1.6.2. Interaksjon	14
2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER	15
3. ORGANEFFEKTER	
3.1. Slimhinner og hud	16
3.2. Respirasjonsorganene	16
3.3. Lever	17
3.4. Nyre	18
3.5. Blod og bloddannende organer	18
3.6. Mage-tarmkanal	18
3.7. Hjerne og blodkar	18
3.8. Sentralnervesystemet	19
3.9. Perifere nervesystem	21
3.10. Reproduksjonsorganer	21
3.11. Foster	21
3.12. Øvrige organer	22

(forts.)

(Innhold, forts.)	side
4. ALLERGI	22
5. GENOTOKSISITET	
5.1. Mutasjon i modellsystemer	22
5.2. Kromosomskade	23
5.3. Fosterskader	23
6. CARSI NOGENE EFFEKTER	23
7. EKSPONERINGSINDIKATORER	
7.1. Luftkonsentrasjonen	23
7.2. Biologiske indikatorer	24
7.2.1 Eksspirasjonsluft	24
7.2.2 Blod	24
7.2.3 Urin	24
7.2.4 Fettvev	25
8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	
8.1. Korttidseksponering	25
8.2. Yrkes/langtidseksponering	26
9. FORSKNINGSBEHOV	27
10. DISKUSJON OG VURDERING	27
11. RESYME	30
12. ENGLISH SUMMARY	30
13. LITTERATURFORTEGNELSE	31
Vedlegg I Hygieniske grenseverdier for 1,1,1-trikloreten (metylkloroform) i forskjellige land	38
Vedlegg II Prøvetaking og analyse	40

BAKGRUNN

Metylkloroform (1,1,1-trikloreten) brukes i økende utstrekning som avfettingsmiddel istedenfor trikloretylen. Temperaturstabiliteten er dårlig. Handelsvarene er derfor tilsatt inhibitorer for å unngå dannelse av spaltningsprodukter (80). Metylkloroform brukes som drivgass i aerosolflasker og som intermediær i fremstilling av blant annet fluorerte kullvannstoffer. Det har tidligere vært forsøkt som narkosemiddel (9, 32), men brukes nå ikke på grunn av ugunstige effekter på hjerte-karsystemet.

FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER

Fysikalsk-kjemiske data (3, 27, 80):

Kjemisk navn:	1,1,1-trikloreten
CAS nummer:	71-55-6
Synonymer:	metylkloroform, metyl triklormetan
Molekylformel:	$C_2H_3Cl_3$
Strukturformel:	$H_3C - CCl_3$

Ved romtemperatur er metylkloroform en fargeløs væske med lett søtlig, eterliknende lukt, delvis blandbar med vann, ikke brennbar.

Molekylvekt:	133,42
Kokepunkt (101,3 kPa):	73,7°C
Damptrykk (20°C):	13,47 kPa

Omregningsfaktor for
luftkonsentrasjoner
ved 101,3 kPa og 25°C:

1 ppm	= 5,46 mg/m ³ ,
1 mg/m ³	= 0,183.

Metningskonsentrasjon
(25°C): 16,7 vol% = ca. 911 800 mg/m³

Handelsprodukter ("inhibert") inneholder 3 - 7 vol% stabilisatorer, vanligvis dioxan, nitrometan, høyere alkoholer samt små forurensninger av etylendiklorid, trikloretylen og andre alifatiske kullvannstoff-forbindelser (60,66,80).

Anmerkning: Klorerte hydrokarboner kan avspalte helseskadelige konsentrasjoner av HCl og fosgen i kontakt med svei-seflamme (42), men HCl-damp gir adekvat varsel om spalt-ningsprodukter før farlig fosgenkonsentrasjon oppstår av metylkloroform (50,63).

TOKSIKOLOGI

1. METABOLSK MODELL

1.1. Opptak

Metylkloroform opptas gjennom lunger, mage-tarmkanalen og hud (63).

1.1.1. Lunger. Fordelingskoeffisienten for metylkloroform mellom blod og luft er lavere enn for de fleste andre organiske løsningsmidler, men den individuelle spredningen er stor (34,39,69,74). Opptaket fra innåndingsluften er derfor mindre for metylkloroform enn for alternative løsningsmidler. Mengden som tas opp er avhengig av gassmengden som når alveolene (75).

Under arbeid med økende belastning fra 0 - 150 watt økte alveolkonsentrasjonen av metylkloroform fra 51% til 83% av konsentrasjonen i innåndingsluften. Den arterielle konsentrasjon av metylkloroform steg til ca. 1½-2 ganger hvileverdien uansett arbeidets størrelse. Undersøkelser med stimulering av respirasjonen med CO₂ tydet på at respirasjonsfrekvensen var av størst betydning for opptaket (74).

Organismens evne til å oppta metylkloroform begrenses av den lave løselighet i blod og den minimale metabolisme.

Det relative opptak per tidsenhet under pågående eksponering avtar derfor med eksponeringens varighet (36,37,74). Under eksponering for 380 mg/m³ (70 ppm) respektive for 770 mg/m³ (142 ppm) i 4 timer, avtok det relative opptak av metylkloroform per minutt med ca. 30% i løpet av eksponeringstiden (37). Ved arbeid økte opptaket (37,74). Opptaket fra 1900 mg/m³ (350 ppm) i hvile tilsvarer opptaket fra 1360 mg/m³ (250 ppm) ved lett arbeid (50 W). Metylkloroformkonsentrasjon i blod og alveolluft økte ikke ytterligere ved økning i arbeidet fra 100 W til 150 W (37). Ved eksponering for 1160 mg/m³ (213 ppm) respektive 390 mg/m³ (72 ppm) i 8 timer, ble den dose som retineres i organismen beregnet til 26 - 36% (24).

1.1.2. Mage-tarmkanal. Metylkloroform absorberes fra mage-tarmkanalen (63) og forgiftning kan opptre. Inntak av større mengder fremkaller kvalme, brekninger og diaré før symptomer fra sentralnervesystemet inntreffer (62).

Dødelig dose LD₅₀ for dyr er ved peroral tilførsel: Hund 750 mg/kg, kanin 5660 mg/kg og rotte 14300 mg/kg (79).

Opplysninger om hvor stor prosent av peroralt tilført metylkloroform som opptas hos menneske, samt minste dødelige perorale dose, mangler.

1.1.3. Hudopptak. Hudopptaket av metylkloroform er godt undersøkt (12,13,49,61). Akkumulering i organismen ved gjentatt hudopptak er ansett mulig (13).

Neddypping av begge hender 10 minutter ad gangen 11 ganger daglig i 4 dager medførte økning i utskillelsen av metabolismen trikloretylenol i urinen til 5-15 mg/dag og økning i metylkloroform i utåndingsluften fra 30 mg/m³ (5 ppm) 1.dag til 60 mg/m³ (11 ppm) 4.dag. Absorpsjonen økte hvis hendene dyppes i en blanding av like deler metylkloroform og metanol (12).

Metylkloroform absorberes langsommere gjennom huden enn aromatiske løsningsmidler og tetrakloretylen. Hudopptaket av metylkloroform ved eksponering for luftkonsentrasjoner på 3260 mg/m^3 (600 ppm) $3\frac{1}{2}$ timer tilsvarte inhalasjonseksponering på $3,26 \text{ mg/m}^3$ (0,6 ppm) i tilsvarende tidsrom (49).

Absorpsjonen av metylkloroform gjennom huden må ansees som ubetydelig og uten praktisk betydning i forhold til opptaket ved inhalasjon (61).

1.2. Distribusjon

Fordelingskoeffisienten for metylkloroform mellom blod og luft er relativt lav ($4,5 \pm 0,5$) (34). Dette fører til mindre overgang fra alveolluft til blod enn for de fleste andre organiske løsningsmidler (34,38,39,69,74).

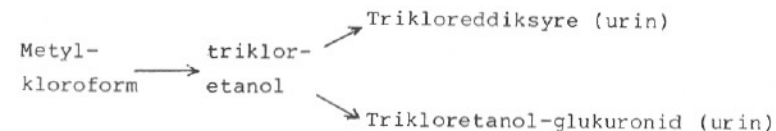
Metylkloroform har høy lipidløselighet i forhold til vannløselighet og passerer derved lett fra blod til fettvev. Dette er medvirkende årsak til de relativt lave blodkonsentrasjoner (39,75).

Hos mus fantes en lineær sammenheng mellom metylkloroformkonsentrasjonen i inspirasjonsluft og vevskonsentrasjonen etter samme eksponeringstid. Høy eksponering i kort tid medførte imidlertid en noe større vevskonsentrasjon enn en lavere luftkonsentrasjon i tilsvarende lengre tidsrom når totaldosen (dose x tid) er den samme (23).

I rotteforsøk økte innholdet av metylkloroform i perirenalt fett i løpet av de 4 første dager av eksponeringen. Den 5.dag kom det også økning i konsentrasjonen i hjerne, lever, lunge og blod (53,71).

Placenta-passasje: Opplysninger mangler.

- 1.3. Biotransformasjon Metylkloroform metaboliseres i mindre grad enn andre triklorderivater (26). Metylkloroform bindes til cytochrom P-450 i levermikrosomer hos rotter etter phenobarbital behandling (44). Biotransformasjonen skjer i leveren uten dannelse av epoxid, via trikloretanol som dels omdannes til triklor-eddiksyre, dels til triklor-etanol-glukuronid, som begge utskilles i urinen (36).



Etter korttidseksponering i 4 timer for 280 mg/m^3 (70 ppm) var det etter 70 timer kun utskilt 2% som trikloretanol og 0,5% som triklor-eddiksyre (36,38).

Ved eksponering i 8 timer for tilsvarende mengde kunne 4,2% gjenfinnes som trikloretanol og 1,8% som triklor-eddiksyre i løpet av 12 døgn (24).

1.4. Eliminering

- 1.4.1. Eliminering via alveolærluft. Metylkloroform utskilles via lungene uavhengig av administrasjonsvei. Av en enkeltdose metylkloroform utskiltes ca 44% via lungene i løpet av 1 time (39), og den alt overveiende del av metylkloroform var utskilt i løpet av 24 timer (74). Humbert (39) anførte dog at det etter 8 døgn var utskilt ca 90% av absorbert dose gjennom lungene. Konsentrasjonen av metylkloroform i alveolærluften falt fra 540 mg/m^3 (100 ppm) ved eksponeringens slutt til $0,5 \text{ mg/m}^3$ (0,1 ppm) etter 6 døgn.

I tiden etter avsluttet eksponering for metylkloroform var konsentrasjonen i utåndingsluft og blod parallelle. Konsentrasjonen i blod var ca 8,2 ganger høyere enn i utånd-

ingsluft, og metylkloroformkonsentrasjonen i alveolærluft var ca 1,4 ganger den i blandet utåndingsluft (37).

Metylkloroformkonsentrasjonen i utåndingsluften er angitt å være proporsjonal med eksponeringen, og eliminasjonskurven kan benyttes til eksponeringsvurdering (24,38,60,74). Alveolluftkonsentrasjonen ved avsluttet eksponering kan tilnærmet beregnes ut fra tre alveolluftkonsentrasjoner målt innen de påfølgende 30 minutter. På grunn av det meget raske fall i konsentrasjonen de første 2 timer etter opphør av en korttidseksponering, er allikevel denne tidsperiode lite egnet til vurdering av opptaket.

1.4.2. Eliminering via nyrene. Uomdannet metylkloroform utskilles ikke i målbare mengder gjennom nyrene.

Bare inntil 6% av absorbert dose metylkloroform gjenfinnes utskilt i urinen i form av metabolittene trikloreddiksyre og trikloretanolglukuronid i løpet av 12 døgn etter korttidseksponering (24,36). Trikloreddiksyre utskilles langsommere enn trikloretanol og er sannsynligvis en metabolitt av denne. Utskillelsen av trikloretanol er avsluttet etter ca 8 døgn og trikloreddiksyre etter ca 12 døgn ved korttidseksponering. Når alt er utskilt, synes forholdet mellom utskilt mengde trikloretanol og trikloreddiksyre å være ca 3:1 (24).

Etter eksponering i 4 timer kan 2% gjenfinnes i urinen som trikloretanol og 0,5% som trikloreddiksyre i løpet av de påfølgende 70 timer, mens 60-80% gjenfinnes uforandret i eksspirasjonsluften som metylkloroform (37).

Ved eksponering for 2700 mg/m^3 i 7 timer daglig i 5 dager var forholdet mellom trikloretanol og trikloreddiksyre på 4.dag 46,8/14,4. Trikloretanolkonsentrasjonen steg jevnt under eksponeringen og falt deretter fra 5.dag til den ikke lenger kunne påvises etter 12 døgn. Trikloreddiksyre var ikke over normalområdet ved denne eksponeringen (64).

Yrkesmessig eksponering for 270 mg/m^3 (50 ppm) metylkloroform fører til en utskillelse av trikloretanol i urinen som er ca 1/26 del av utskillelsen etter tilsvarende eksponering for trikloretylen (55).

1.5. Biologiske halveringstider

1.5.1. Alveolærluft. Konsentrasjonen av metylkloroform i alveolærluft står i likevekt med blodkonsentrasjonen. Det er hurtig overgang fra blod til luft (64,74). Utskillelseshastigheten er avhengig av eksponeringens varighet. Elimineringen er hurtig og eksponensiell den første tid etter eksponeringens opphør. Etter avbrutt eksponering faller alveolluftkonsentrasjonen mer enn 50% i løpet av $\frac{1}{2}$ -2 minutter (60,64,74). Gjentatt eksponering medfører en betydelig forlengelse av eliminasjonstiden. Dette skyldes at metylkloroform som er opptatt i fettvevet, frigjøres langsomt til blodet (64).

Ved avslutningen av en 4 timers human-eksponering for 280 mg/m^3 (70 ppm) var konsentrasjonen i eksspirasjonsluften allerede etter 30 minutter falt til 48%, og etter 2 timer til 30% av konsentrasjonen i eksspirasjonsluften 5 minutter etter avsluttet eksponering. Fallet i konsentrasjonen i eksspirasjonsluften målt etter respektive 20, 50 og 100 timer tilsvarte halveringstider på henholdsvis 9, 20 og 26 timer (37).

1.5.2. Fettvev. Økende halveringstid opptrer med økende tid etter eksponeringen (37, 64) og skyldes den større affinitet til fettvev enn til væskefasen i blod (74).

Biologisk halveringstid for metylkloroform i fettholdige vev hos mus etter 4 timers eksponering for 5400 mg/m^3 (1000 ppm) var omkring 20 minutter for alle de analyserte vev (23).

1.5.3. Metabolitter i urinen. Den biologiske halveringstid for metabolitten trikloretanol i blod er relativt kort, og

mesteparten av trikloretanol er utskilt i løpet av første døgn etter eksponeringens opphør, svarende til en halveringstid på 10-12 timer (37). Trikloretanolutskillelsen i urin økte i rotteforsøk inntil likevekt inntreffer etter ca 10 ukers eksponering for ca 1100 mg/m^3 (10).

Halveringstiden for trikloreddiksyre i blod er 80-100 timer (37). Dette kan medføre akkumulering ved gjentatt eksponering (55).

Ut fra fallet i utskillelsen av totaltriklorforbindelser i urinen ved lavgradig yrkeseksponering for metylkloroform, beregnes den biologiske halveringstid for metylkloroform til 8,7 timer (55).

1.6. Faktorer som påvirker den metabolske modell

1.6.1. Fysiologiske. Arbeid medfører økning i opptaket av metylkloroform på grunn av økt respirasjonsfrekvens og hjerteminuttvolum (38,74).

Opptaket av metylkloroform korrelerer dårligere med organismens fettmengde enn med minuttvolumet under arbeid, men personer med større mengde fettvev retinerer mer enn tynne personer og har lengre ekskresjonstid (36).

1.6.2. Interaksjon. Forbehandling med phenobarbital potenserte ikke levereffekten av metylkloroform gitt til rotter i intraperitoneal injeksjon 2 ml/kg, men transaminaseøkningen var betydelig også uten barbituratstimulering (8).

Ved inhalasjon av $63\ 000 \text{ mg/m}^3$ (11600 ppm) i 2 timer hadde albino rotter normale verdier for levertransaminasene. Etter forbehandling med barbiturat (phenobarbital) kom det signifikant økning i levertransaminasene i blod og fall i glukose-6-fosfatase i lever, som tegn på økt levertoksisitet (7).

Metylkloroform bindes i noen grad til cytochrom P-450 i rottelever etter forbehandling med phenobarbital (44). Cytochrom P-450 i levermikrosomer falt hos rotter som fikk metylkloroform intragastrisk (70), eller ved inhalasjon (53) 2700 mg/m^3 (500 ppm) i 5 døgn. Ved kombinert eksponering for metylkloroform og trikloretylen økte cytochrom P-450 hos rotter som ved eksponering for trikloretylen alene (71).

Nedbrytningen av enkelte medikamenter økte noe hos mus etter metylkloroforminhalasjon på grunn av enzyminduksjon (33).

Hepatoksisiteten potensertes ikke i dyreforsøk ved forutgående tilførsel av etanol (29), isopropylalkohol eller acetone (67). Metylkloroform hemmet ikke utskillelsen av styren-metabolitter (i motsetning til trikloretylen og toluen) (25).

Humanobservasjoner savnes.

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Den skadelige effekt på nyrer og lever av flere klorerte hydrokarboner skyldes toksiske metabolitter. Metylkloroform metaboliseres i liten grad, og effektene på sentralnervesystemet og leveren skyldes derfor alt overveiende uomdannet metylkloroform (52).

Rytmeforstyrrelse og svekkelse i hjertemuskelens kontraksjonsevne kan skyldes et fall i ADP (adenosindifosfat)-respirasjonen med pyridinavhengige substrater og en forandring i den passive permeabilitet for kalsium og hydrogenioner i mitochondriene (22).

De toksiske effekter på hjerte-karsystemet kan motvirkes medikamentelt (21): Den initiale perifere kardillatasjon

med blodtrykksfall kan oppheves ved alfaadrenerge (sympaticusstimulerende) midler. Økningen i hjertefrekvensen motvirkes ved betaadrenerg blokkade (med f.eks. propranolol). Metylkloroforms direkte svekkende effekt på hjertets ledningsevne og kontraksjonskraft kan bedres ved injeksjon av kalsiumioner. Dette tyder på at kalsiumopptaket i cellen hemmes av metylkloroform (21).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Slimhinner og hud

Metylkloroform virker lokalirriterende på hud og slimhinner.

Hvis hele hånden dyppes ned i metylkloroform, opptrer en brennende fornemmelse i huden allerede etter 4 minutter. Den blir ubehagelig etter ca 10 minutter og etterfølges av kuldefornemmelse etter ytterligere 10 minutter. Når hånden tas opp etter 30 minutter, går det 10 minutter til før kuldefornemmelsen avtar (61).

Eksponering for metylkloroformdamper i konsentrasjoner over ca 2200 - 2700 mg/m³ (400-500 ppm) medfører lokalirritasjon i øyne, nese og svelg (51,64).

3.2. Respirasjonsorganene

Dødsulykker etter inhalasjon av metylkloroform er beskrevet. Akutt inhalasjon av høy konsentrasjon selv i kort tid kan medføre lungeirritasjon, muligens med alveolskade og lungeødem. Obduksjon viser gjennomgående de samme funn: Normal bronchialslimhinne, eventuelt med lett avskalling av epitelet, akutt stuvning med lungeødem (18,19, 59).

Inhalasjon av 2000 mg/m³ (370 ppm) og tildels 750 mg/m³ (135 ppm) medførte uspesifikke betennelsesforandringer i luftveiene hos rotter (46).

3.3. Lever

Metylkloroform blir hevdet å være blant de minst levertoksiske organiske løsemidler (45,60,66). Leverskaden er reversibel og opptrer sjelden ved konsentrasjoner som ikke medfører bevissthetstap (9,15,17,28,29).

Etter eksponering for metylkloroform sammen med lystgass i forbindelse med narkose, opptrådte det kun en lett og forbigående økning i transaminaseverdiene hos 4 av 5 undersøkte de påfølgende dager som tegn på leverpåvirkning (9).

Sub-akutt, massiv forgiftning som medførte forbigående transaminaseøkning, bilirubinøkning og reduksjon av leverproduserte koagulasjonsfaktorer, er beskrevet etter "sniffing" av 400 ml metylkloroform i løpet av 36 timer hos løsemiddelmisbruker med tidligere nyresvikt (40).

Inhalasjon av metylkloroform i jevnt økende konsentrasjon fra 0-14400 mg/m³ i 15 minutter førte til forbigående økt utskillelse av urobilinogen i urinen som tegn på lett leveraffeksjon hos 2 av 7 personer (60).

Yrkesmessig eksponering for metylkloroformkonsentrasjoner på opptil 1560 mg/m³ (250 ppm), gjennomsnittlig 600 mg/m³ (115 ppm), medførte ikke transaminaseøkning. (Transaminaseverdiene var lavere i den eksponerte gruppen enn i kontrollgruppen) (31).

Inhalasjonsforsøk på aper med 16400 mg/m³ (3000 ppm) 7 timer daglig i 10 uker medførte ikke leverskade (9). Det gjorde heller ikke eksponering for 2750 mg/m³ (500 ppm) 7 timer daglig i 6 måneder hos ape, rotte og flere forsøksdyr (66).

Transaminaseøkning inntreffer først nær den dose som medfører respirasjonsstans og død hos rotter og mus, og ved høyere dose enn for andre undersøkte løsemidler (15,28).

3.4. Nyrer

Nyreskader er sjelden ved ikke-dødelig forgiftning (63). Et tilfelle av forbigående proteinuri og hematuri etter høy metylkloroformeksponering er rapportert (17). Ved inhalasjonseksponering for 4885-5430 mg/m³ (900-1000 ppm) i 70-75 minutter, fantes intet patologisk ved komplett urinanalyse hos forsøkspersoner (66).

Eksperimentelt kunne nyreskade ikke fremkalles hos hunder etter intraperitoneal injeksjon av metylkloroform (29).

3.5. Blod og bloddannende organer

Det er ikke beskrevet skade på bloddannende organer. Koagulasjonstiden kan forlenges på grunn av leverskade ved alvorlig forgiftning med metylkloroform (40).

Ved eksponering for 2800 mg/m³ (515 ppm) 8 timer daglig i 5 ukedager i 3 måneder, opptrådte ingen signifikante blodforandringer hos en rekke forsøksdyr (46).

3.6. Mage og tarmkanal

Metylkloroform virker direkte irriterende på slimhinnene. Inntak per os medfører kvalme, brekninger og diaré (62). Kvalme er lite fremtredende ved inhalasjon og etter narkose (9,64).

3.7. Hjerte og blodkar

Forstyrrelse i hjerterytmen er påvist ved inhalasjonsnarkose med metylkloroform. Blant 32 narkoser opptrådte 6 tilfelle av nodalrytme, hos 3 sjeldne ventrikulære og hos 2 hyppige ventrikulære ekstrasystoler, samt 1 ventrikelflimmer (9).

Plutselig død er bl.a. inntrådt i ett enkelt tilfelle etter yrkeseksponering for 27 000 mg/m³ (5000 ppm) i 10 minutter, der imidlertid tre andre arbeidere kun var plaget med forbigående ustøhet og kom seg fort i frisk luft (30).

Eksperimentelt utløses rytmeforstyrrelser hos forsøksdyr etter forutgående sensibilisering med adrenalin ved konsentrasjoner av metylkloroform over 27000 mg/m³ (5000 ppm) (4,5,6,21,48,68).

Hunder med eksperimentelt fremkalt hjerteinfarkt har ikke større tendens enn kontrolldyrene til å få alvorlige hjerterytmeforstyrrelser ved metylkloroformeksponering, når infarkt først er tilhelet. Ved eksponering for 54 000 mg/m³ (10 000 ppm) i 5 minutter, hadde samtlige kontrolldyr hjerterytmeforstyrrelser, mens ved 27 000 mg/m³ (5000 ppm) hadde 3 av 12 dyr med tilhelet hjerteinfarkt, og 4 av 18 kontrolldyr rytmeforstyrrelser (68).

Blodtrykksfall opptrer på grunn av fall i den perifere motstand (karutvidelse). Ved høyere konsentrasjoner av metylkloroform opptrer det også som følge av svekkelse i hjertets kontraksjonskraft (6,9,21,65).

3.8. Sentralnervesystemet

Det er store individuelle variasjoner i lukt-terskelen for metylkloroform. Vanligvis angis den til ca 540 mg/m³ (100 ppm) hos personer som ikke forut er eksponert. Terskelen øker ved fortsatt eksponering (63,66).

Metylkloroform virker lammende på sentralnervesystemet som andre narkosegasser og organiske løsningsmidler. Narkose opptrer etter ca 2 minutter ved konsentrasjoner over 54 000 mg/m³ (10 000 ppm) ved samtidig bruk av lystgass (9).

Ved arbeid med sprøytemaling basert på metylkloroform som oppløsningsmiddel mistet tre mann bevisstheten, men ble reddet. Luftkonsentrasjonen ble beregnet til fra ca 3800 mg/m³ (700 ppm) til ca 7000 mg/m³ (1300 ppm) (43).

Under eksponering for jevnt økende metylkloroformkonsentrasjon fra 0-14 400 mg/m³ (0-2650 ppm) fikk 2 av 7 for-

søkspersoner så store balansevansker at de ikke klarte å stå, mens 3 av de øvrige også hadde balansevansker, men kunne stå fortsatt (60). Eksponering for ca 4900 mg/m³ (900 ppm) i 20 minutter medførte balanseforstyrrelser og konsentrasjonsvansker (60,64,66).

Eksponering for 2700 mg/m³ (500 ppm) inhibert metylkloroform i 7½ time medførte ingen forandringer i refleksene, balansen eller blodtrykk hos forsøkspersonene (60). Eksponering for samme konsentrasjon 7 timer daglig i 5 dager medførte tretthetsperioder hos 4 av 5 (64). To personer hadde vanskelig for å klare Rombergs utvidede balansetest etter 5-6 timers eksponering.

Ved psykofysiologiske tester av 12 friske menn etter inhalasjon av metylkloroform i konsentrasjoner 1900 mg/m³ (350 ppm) og mer via munnstykke i 30 minutter, ble det påvist signifikant forlenget reaksjonstid og dårligere manuelle ferdigheter (14). Dette kunne ikke påvises ved eksponering for 1360 mg/m³ (250 ppm) i samme tid (14). Tilsvarende effekter kunne heller ikke statistisk bekrefte hos 6 friske studenter som var eksponert for 2400 mg/m³ (450 ppm) i 4 timer (51), mens trikloretylen under samme forsøksbetingelser ga signifikant dårligere ferdigheter. Mentol ble imidlertid brukt av Gamberale (14) for å maskere metylkloroform-lukten, og dette kan muligens i seg selv ha medvirket til å øke den toksiske effekt. Testutslagene gikk i samme retning i begge undersøkelser med metylkloroform, men store individuelle forskjeller i de små materialer på 6 (51) og 12 personer (14) kan ha medført at resultatet kun ble signifikant i sistnevnte undersøkelse.

Psykoneurotiske plager som til dels kunne tilskrives generelt dårlige arbeidsforhold, er beskrevet ved yrkeseksponering for metylkloroform i konsentrasjoner på ca 550 til 1900 mg/m³ (110-345 ppm) hos 22 kvinner (35).

Varige symptomer fra sentralnervesystemet med talebesvær, tretthetsperioder, hukommelsessvikt, smaksforstyrrelser, m.m., er beskrevet hos en kvinne som etter 6 års arbeid med trikloretylen ble eksponert for metylkloroform i 4-5 år. Computer tomografi viste i 1978 atrofi av lillehjernen og hjernestammen (43).

Leiebetinget nystagmus opptrer etter eksponering av kani-ner for metylkloroform. Den har samme slagretning på den raske komponent som ved xylen-eksponering, men motsatt nystagmus ved alkoholpåvirkning (2).

Metylkloroform har mindre narkoseeffekt enn trikloretylen. Ved eksperiment på rotter er det større margin mellom opp-treden av narkose og dødsfall for metylkloroform enn for trikloretylen (15).

3.9. Perifere nervesystem

Opplysninger om perifer nerveskade ved bruk av metylkloroform foreligger ikke.

3.10. Reproduksjonsorganer

Humandata mangler.

Reproduksjon var upåvirket hos rotte og mus ved 7 timers daglig eksponering for 4750 mg/m³ (875 ppm) i 6.-15. svangerskapsdag (54).

3.11. Foster

Humandata mangler.

Eksponering av gravide rotter i 6.-15. svangerskapsdag for 4750 mg/m³ (875 ppm) 7 timer daglig førte ikke til økning i antall misdannelser, fosterresorpsjoner eller forskjell i vekt (54).

Injeksjon av metylkloroform i befruktete hønseegg medførte at 50% av fostrene døde etter doser på 50-100 µmol/egg

(6,6 - 13,3 mg/egg). Hyppigheten av misdannelser etter 14 dager hos de overlevende kyllinger etter injeksjon av 25 µmol/egg på 6.dag var 13% mot 38% når injeksjonen skjedde 3.dag. Dødeligheten var 20% i begge disse forsøk, hvert med 10 egg. Konklusjonen var at det teratogene potensial var større for metylkloroform enn for trikloretylen, metylenklorid, tetrakloretylen og 1,1,2-triklor-etan (11).

3.12. Øvrige organer

Direkte sprut i øyet medfører kun forbigående irritasjon av konjunktiva hos kaniner. Metylkloroform har ingen kjent systemisk toksisk effekt på øyet (16,63,66).

4. ALLERGI

Allergisk eksem, slimhinnereaksjon eller luftveisreaksjon med obstruktiv lungesykdom finnes ikke beskrevet.

Toksisk/allergisk hepatitt med gallestase, transaminase-økning, urticaria og positiv test for lymfocytt migrasjonshemming med metylkloroform, er observert hos en 55 årig mann etter 4 timers eksponering uten at konsentrasjonen er angitt (17).

5. GENOTOKSISITET

5.1. Mutasjon i modellsystemer

Metylkloroform er vist å være svakt mutagent ved Ames' test med *Salmonella typhimurium*, med eller uten mikrosom aktiveringssystem (58). Mutagen effekt ble ikke påvist av Henschler (20) i tilsvarende testsystem.

Det er påvist transformasjoner i Fischer rotte-embryo cellesystem (som er sensitivt for transformasjoner ved kjemiske karsinogener) (47).

5.2. Kromosomskade

Opplysninger foreligger ikke.

5.3. Fosterskader

Opplysninger foreligger ikke. (Se forøvrig 3.11.).

6. CARSI NOGENE EFFEKTER

Epidemiologiske undersøkelser over krefthyppighet ved ren metylkloroform-eksponering foreligger ikke.

Metylkloroform viste en svak grad av covalent binding til protein, lipid og DNA etter aktivering med lever mikrosomer fra phenobarbital behandlede rotter. Graden av covalent binding til DNA samsvarer godt med den kjente toksisitet og karsinogenitet av halogenerte hydrocarboner. Resultatet tydet på et lavt genotoksisk potensial (56).

Handelsvarene av metylkloroform inneholder varierende mengde og kombinasjon stabilisatorer (3-7%) (80), blant annet 1,4-dioxan, som er mistenkt som karsinogen (41).

Teknisk grad metylkloroform, med blant annet 3% dioxan som stabilisator, ble gitt til Osborn-Mendel rotter og mus. Det førte til nedsatt levetid, men det ble ikke påvist økning av kreft i forhold til ikke-eksponerte kontroller (73,76).

7. EKSPONERINGSINDIKATORER

7.1. Luftkonsentrasjonen

Måling av metylkloroform i arbeidsatmosfæren ligger til grunn for yrkeshygieniske grenseverdier og administrative normer, se vedlegg I og II.

7.2. Biologiske indikatorer

7.2.1. Eksspirasjonsluft. Metylkloroform utskilles for det meste uforandret i eksspirasjonsluften uavhengig av inntaksmåten. Utskillelsen er hurtig, med halveringstid på ca $\frac{1}{2}$ time etter avsluttet korttidseksponering. Eksponeringsnivået kan beregnes enten ut fra 3 prøver av eksspirasjonsluften tatt innen $\frac{1}{2}$ time etter avsluttet eksponering (63,74), eller fra prøver tatt etter minimum 2 timer når den initiale raske utskillelse er over (24). Konsentrasjonen av metylkloroform i eksspirasjonsluften er avhengig av 1) luftkonsentrasjonen, 2) eksponeringstiden, 3) eksponeringsmønsteret, og 4) fysisk aktivitet. - Som indikator på eksponering kan påvisning av metylkloroform i eksspirasjonsluft anvendes (24,63,74).

7.2.2. Blod. Det er meget god korrelasjon mellom metylkloroformkonsentrasjonen i arterieblod og i alveolluft (38,64,74). Halveringstiden for metylkloroform i blod er kort ved enkeltseksponering. - Blodprøver er i praktisk bruk mindre akseptabelt for arbeidstakerne enn direkte måling av metylkloroform i eksspirasjonsluft (64).

7.2.3. Urin. Det er påvist et lineært forhold mellom konsentrasjonen av metylkloroform i arbeidslokalene og utskillelsen av total-triklorforbindelser (trikloretnanol + trikloreddiksyre) i urinen ved eksponering for opptil 290 mg/m^3 (53 ppm) (55). Da metabolismen av metylkloroform til trikloretnanol og trikloreddiksyre totalt ikke er mer enn maksimum 6% (38), vil samtidig eksponering for trikloretylen eller perkloretylen, som metaboliseres ca 50%, respektive 10%, umuliggjøre vurdering av metylkloroformeksponeringen. - Standarddeviasjonen for analysene ved det lave eksponeringsnivå er stor, $\pm 40\%$, slik at metoden ikke egner seg til eksponeringskontroll (72).

Ved eksponering for 2700 mg/m^3 (500 ppm) 7 timer daglig i 5 dager, kom det en gradvis økning i utskillelsen av

trikloretnanol, mens trikloreddiksyre-utskillelsen ikke steg utover normalområdet (64).

7.2.4. Fettvev. Måling av metylkloroform i fettvev egner seg ikke i praktisk bruk som eksponeringsindikator hos mennesker, da det må et mindre kirurgisk inngrep (biopsi) til for å få vev til undersøkelse.

8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

8.1. Korttidseksponering for metylkloroform:

<u>Eksponering</u>	<u>Respons</u>	<u>Effekter</u>
54 000 mg/m^3 og mer (10 000 ppm) 2 min.		Bevissthetstap, respirasjonsstans, hjerterytmeforstyrrelser, blodtrykksfall. Narkoseinduksjon med lystgass (9).
27 000 mg/m^3 (5 000 ppm) 10 min.	1/4	Kollaps og død kort etter arbeid med metylkloroform i underjordisk rom (30).
10 000 mg/m^3 (1900 ppm) 5 min.	ikke oppgitt	Likevektsforstyrrelse. Rombergs test positiv. Markert lukt (66).
5300 mg/m^3 (950 ppm) 73 min.	1/3	Positiv Rombergs test (60).
5000 mg/m^3 (900 ppm) 75 min.	2/4 3/4	Sterk lukt. 1/4 lett øyeirritasjon. Lette balanseforstyrrelser. (66).
2700 mg/m^3 (450 ppm) 450 min.	ukjent	Moderat lukt som avtok. Ingen forandring i puls, blodtrykk, reflekser eller likevekt. Normal urobilinogen (66).

(forts.)

<u>Eksposering</u>	<u>Respons</u>	<u>Effekter</u>
2400 mg/m ³ (450 ppm) 4 timer x 2	6 menn (vurdert som gruppe)	Ingen forstyrrelser i motorisk funksjon, koordinasjon eller likevekt. Øye-irritasjon. Ingen signifikant reduksjon i prestasjon ved psykofysiologiske tester. (51).
1900 mg/m ³ 350 ppm) ½ time	12 (vurdert som gruppe)	Negativ innvirkning på psykofysiologiske funksjonstester: Økt reaksjonstid, dårligere finmotorikk og persepsjonsevne (14).
1350 mg/m ³ (250 ppm) ½ time	12 (vurdert som gruppe)	Ugunstig innvirkning på psykofysiologiske funksjonstester ikke påvist (14).
540 mg/m ³ (100 ppm)		Luktterskel (?) (64, 77) (American National Standard for Methylchloroform 1970).

8.2. Yrkes/langtidseksposering

3800-7000 mg/m ³ (700-1300 ppm)	3 menn av 3	Bevissthetstap under sprøytemaling (43).
2700 mg/m ³ (500 ppm) 6½ timer i 5 dager	11	Uspesifikke symptomer. Lett søvnighet, irritasjon i øyne, nese og hals (64).
600 mg/m ³ (115 ppm) gjennomsnittlig daglig	115 personer	Ingen patologiske biokjemiske eller kliniske funn, ingen unormale elektrokardiografiske funn sammenliknet med "matchet" kontrollmateriale (31).

9. FORSKNINGSBEHOV

Langtidseffekter ved lavgradig eksponering for metylkloroform er dårlig undersøkt. Spesielt mangler epidemiologiske undersøkelser over langtidseffekter fra sentralnervesystemet, samt fosterskader/misdannelser og aborter hos personer som er yrkeseksponert for metylkloroform.

Dioxan, som foreligger som inhibitor i metylkloroform, kan muligens øke i konsentrasjon ved bruk i avfettingsbad. Undersøkelser foretatt med de konsentrasjoner dioxan som foreligger i handelsvarene, kan i så fall ikke gi et riktig bilde av den reelle helsefare ved teknisk bruk av inhibert metylkloroform. Undersøkelser bør utføres vedrørende mulig konsentrering av dioxan og forekomst av eventuelle blandingseffekter av stabilisatorer.

Foreliggende epidemiologiske og eksperimentelle undersøkelser baserer seg på friske personer. Dyreeksperimentelle undersøkelser viser en reduksjon av leverens cytochrom P-450 ved metylkloroform-eksponering. Undersøkelser på mennesker over effekten av samtidig tilførte medikamenter, alkohol, andre løsemidler enn trikloretylen, eller samtidig sykdom i leveren, foreligger ikke.

10. DISKUSJON OG VURDERING

Yrkesmessig eksponering medfører opptak av metylkloroform hovedsakelig via luftveiene. Utskillelsen ved korttids-eksponering er rask på grunn av den gunstige fordeling mellom blod og alveolluft.

Absorpsjonen gjennom huden har vanligvis liten betydning for totalopptaket i en yrkessituasjon i forhold til opptak ved innånding.

Inhalasjon av høye dampkonsentrasjoner må unngås også fordi det gir en direkte lokalirritasjon i luftveiene med mulighet for lungeskade.

Fysisk arbeid øker opptaket av metylkloroform, og vurdering av dose-respons data må ta hensyn til dette.

Hvis måling av metylkloroform direkte i eksspirasjonsluft skal brukes som eksponeringsindikator, forutsetter dette at man nøyaktig kjenner eksponeringsmønsteret og tar prøven straks etter avsluttet eksponering, på grunn av den raske initiale utskillelsen. Ved langtidspåvirkning er sannsynligvis målinger av blodkonsentrasjonen eller eksspirasjonsluften to eller flere timer senere en bedre indikator.

Metylkloroform metaboliseres lite. Metabolittene triklor-
etanol og trikloreddiksyre utskilles i urinen med en halveringstid på respektive ca 12 og ca 100 timer, noe avhengig av varigheten av forutgående eksponering. Uomdannet metylkloroform utskilles ikke i målbar mengde i urinen. Urinutskillelsen av trikloretanol egner seg dårlig som eksponeringsindikator, dels på grunn av stor analysespredning, dels fordi metabolismen er svært liten og kan maskeres av andre klorerte hydrokarboner som har samme metabolisme.

Levertoksisiteten synes å være liten, og i akutte intoksikasjoner opptrer tegn på leveraffeksjon først etter narkose eller nær dødelig dose. Effekten hos menneske ved langvarig eksponering er ikke tilstrekkelig klarlagt, men organeffekter er ikke påvist i yrkessituasjon ved konsentrasjoner under 1350 mg/m^3 (250 ppm).

Effekten på hjertet og karsystemet medfører blodtryksfall og eventuelle hjerterytmeforstyrrelser som kan føre til død, spesielt ved samtidig akutt stress. Den farlige

luftkonsentrasjon for korttidseksponering i 10 minutter kan ligge under $27\ 000 \text{ mg/m}^3$ (5000 ppm). Lukten og den lokalirriterende effekt ved denne konsentrasjon skulle være tilstrekkelig advarsel mot så høy eksponering. Luktgrensen er imidlertid ingen god indikator for vurdering av metylkloroform-konsentrasjonen i luft, fordi det skjer en tilvenning til lukten ved fortsatt eksponering.

Det er ikke med sikkerhet påvist toksisk skade på nyrer, bloddannende- eller endokrine organer.

Øye-affeksjon ved direkte sprut er forbigående.

De foreliggende opplysninger om fosterskader, mutasjoner eller kromosomskader er sparsomme. Metylkloroform er teratogent for kyllingfoster, og det er også påvist transformasjoner i rotte-embryo cellesystemer. Man bør vel av denne grunn unngå eksponering av gravide kvinner de første måneder av svangerskapet. Opptreden av misdannelser kan ikke utelukkes, men er ikke utredet hos brukere av metylkloroform.

Man har ingen bedre eksponeringsindikator for metylkloroform enn måling av konsentrasjonen i arbeidsatmosfæren. Måling av metylkloroform i eksspirasjonsluften korrelerer godt med blodkonsentrasjonen, men konsentrasjonen faller meget raskt de første par timer etter avsluttet eksponering, og det er vanskelig å få tatt prøvene på veldefinerte tidspunkter for forskjellig type eksponering (kort-lang, kontinuerlig-intermitterende). Akkumulering av metylkloroform kan forekomme ved daglig eksponering.

Psykofysiologiske undersøkelser viser en begynnende påvirkning av reaksjonstiden og manuelle ferdigheter ved 2 timers eksponering for 1900 mg/m^3 (350 ppm), og ved den doble konsentrasjon forekommer balanse- og koordinasjonsforstyrrelser. Dette er relevant for fastsettelse av grenseverdier.

11. RESYMÉ

Metylkloroform (1,1,1-trichloroetan), Nordiske Ekspertgruppen for grenseverdidokumentasjon. Arbete och Hälsa 1981:12.

Kritisk gjennomgang av den litteratur som er relevant som underlag for fastsettelse av hygienisk grenseverdi for metylokloroform samt anbefaling om at akutte tidlige sentralnervøse effekter, påvisbare ved psykofysiologiske tester, legges til grunn for et slikt stillingstagende.

80 referanser.

Nøkkelord: Metylkloroform, 1,1,1-trikloroetan, review, opptak, CNS-effekter, yrkeseksponering, yrkeshygienisk grenseverdi.

12. ENGLISH SUMMARY

Methylchloroform (1,1,1-trichloroethane), Nordic Expert Group. Arbete och Hälsa 1981:12.

Survey on literature on methylchloroform to be used as background for discussion of occupational exposure limits. Acute early central nervous effects as shown by psychophysiological tests are recommended to be used in this discussion.

In Norwegian, 80 references.

Key words: Methylchloroform, 1,1,1-trichloroethane, review, absorption, CNS-effects, occupational exposure, occupational exposure limits.

13. LITTERATURREFERANSER

1. Adams, E M, Spencer, H C, Rowe, V K, & Irish, D D: Vapor toxicity of 1,1,1-trichloroethane (methylchloroform) determined by experiments on laboratory animals. *AMA Arch ind hyg occup med*, 1 (1950) 225-236.
2. Aschan, G, Hydén, D, Larsby, B, Liedgren, C, Tham, R, & Odqvist, L: Experimentella studier över industriellt användbara lösningsmedels toxicitet på balanssinnet i centrala nervsystemet. Experimentella studier på kaniner. *Arbeterskyddsfondens rapport nr. 186* (1979).
3. Aviado, D M: Review of the literature on methylchloroform. In: Golberg, L (ed): *Methyl chloroform and trichloroethylene in the environment. Part I* (1976) 5-16. CRC Press Inc., Cleveland, Ohio, 1976.
4. Aviado, D M, & Belej, M A: Toxicity of aerosol propellants in the respiratory and circulatory systems. I. Cardiac arrhythmia in the mouse. *Toxicology 2* (1974) 31-42.
5. Aviado, D M, & Belej, M A: Toxicity of aerosol propellants in the respiratory and circulatory systems. V. Ventricular function in the dog. *Toxicology 3* (1975) 79-86.
6. Belej, M A, Smith, D G, & Aviado, D M: Toxicity of aerosol propellants in the respiratory and circulatory systems. IV. Cardiotoxicity in the monkey. *Toxicology 2* (1974) 381-395.
7. Carlson, G P: Effect of phenobarbital and 3-methylcholantrene pretreatment on the hepatotoxicity of 1,1,1-trichloroethane and 1,1,2-trichloroethane. *Life sci 13* (1973) 67-73.
8. Cornish, H H, Ling, B P, & Barth, M L: Phenobarbital in organic solvent toxicity. *Am ind hyg ass j 34:11* (1973) 487-492.
9. Dornette, W H L, & Jones, J P: Clinical experiences with 1,1,1-trichloroethane. A preliminary report of 50 anesthetic administrations. *Anesth analg (Cleveland) 39* (1960) 249-250.
10. Eben, A L, & Kimmerle, G: Metabolism, excretion and toxicology of methylchloroform in acute and subacute exposed rats. *Arch toxicol 31* (1974) 233-242.
11. Elovaara, E, Hemminki, K & Vaino, H: Effects of methylenechloride, trichloroethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and toluene on the development of chick embryos. *Toxicology 12:2* (1979) 111-119.

12. Fukabori, S, Nakaaki, K, Yonemoto, J, & Tada, O: On the cutaneous absorption of methyl chloroform. *J sci labor* 52:2 (1976) 67-80. (Orig. japansk).
13. Fukabori, S, Nakaaki, K, Yonemoto, J, & Tada, O: On the cutaneous absorption of 1,1,1-trichloroethane. *J sci labor* 53:1 (II) (1977) 89-95. (Orig. japansk).
14. Gamberale, F, & Hultengren, M: Methylchloroform exposure II: Psychophysiological functions. *Work environment health* 10:2 (1973) 82-92.
15. Gehring, P J: Hepatotoxic potency of various chlorinated hydrocarbon vapours relative to their narcotic and lethal potencies in mice. *Toxicol appl pharmacol* 13 (1968) 287-298.
16. Grant, W M: Toxicology of the eye. Charles C. Thomas, Publ., Springfield, Illinois, USA, 1974.
17. Halevy, J, Pitlik, S, & Rosenfeld, J: 1,1,1-trichloroethane intoxication: A case report with transient liver and renal damage. Review of the literature. *Clin toxicol* 16:4 (1980) 467-472.
18. Hall, F B, & Hine, C H: Trichloroethane intoxication. A report of two cases. *J forensic sci* 11 (1966) 404-413.
19. Hatfield, T R, & Maykoski, R T: A fatal methyl chloroform (trichloroethane) poisoning. *Arch environ health* 202 (1970) 279-281.
20. Henschler, D, Eder, E, Neudecker, T, & Metzler, M: Carcinogenicity of trichloroethylene: Fact or artifact? *Arch environ health* 37:3 (1977) 233-236.
21. Herd, P A, Lipsky, M, & Martin, H F: Cardiovascular effects of 1,1,1-trichloroethane. *Arch environ health* 28:4 (1974) 227-233.
22. Herd, P A, & Martin, H F: Effects of 1,1,1-trichloroethane on mitochondrial metabolism. *Biochem pharmacol* 24 (1975) 1179-1185.
23. Holmberg, B, Jacobson, I, & Sigvardsson, K: A study on the distribution of methylchloroform and n-octane in the mouse during and after inhalation. *Scand j work environ & health* 3 (1977) 43-52.
24. Humbert, B E, & Fernandez, J G: Exposition au 1,1,1-trichloroethane: contribution a l'etude de l'absorption, de l'excretion et du metabolisme sur des sujets humains. *Arch mal prof* 38:4-5 (1977) 415-425.

25. Ikeda, M, & Hirayama, T: Possible metabolic interaction of styrene with organic solvents. *Scand j work environ & health*, 4, suppl. 2 (1978) 41-46.
26. Ikeda, M, & Ohtsuji, H: A comparative study on the excretion of Fujivara reaction-positive substances in urine of humans and rodents given trichloro- or tetrachloro-derivatives of ethane and ethylene. *Br j ind med* 29 (1972) 99-104.
27. Irish, D D: Halogenated hydrocarbons: I. Aliphatic. Methyl Chloroform. 1287-1290. In: Patty, F A (ed): Industrial hygiene and toxicology. Vol. II (1963). John Wiley & Sons Inc., New York. Interscience Publishers..
28. Klaassen, C D, & Plaa, G L: Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney functions in mice. *Toxicol appl pharmacol* 9 (1966) 139-151.
29. Klaassen, C D, & Plaa, G L: Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney functions in dogs. *Toxicol appl pharmacol* 10 (1967) 119-131.
30. Kleinfeld, M, & Feiner, A V: Health hazards associated with work in confined spaces. *J occup med* 8 (1966) 358-364.
31. Kramer, C G, Ott, M G, Fulkerson, J E, Hicks, N, & Imbus, H R: Health of workers exposed to 1,1,1-trichloroethane. A matched-pair study. *Arch environ health* 33:6 (1978) 331-342.
32. Krantz, J C Jr., Park, C S, & Ling, J S L: Anesthesia LX: The anesthetic properties of 1,1,1-trichloroethane. *Anesthesiology* 20 (1959) 635-640.
33. Lal, H, & Shah, H C: Effect of methylchloroform inhalation on barbiturate hypnosis and hepatic drug metabolism in male mice. *Toxicol appl pharmacol* 17 (1970) 625-633.
34. Lindqvist, T: Fördelningskoefficienterna blod/luft för några vanliga lösningsmedel. *Arbete och hälsa* 8 (1977).
35. Maroni, M, Bulgheroni, C, Cassitto, M G, Merluzzi, F, Gilioli, R, & Foa, V: A clinical, neurophysiological and behavioral study of female workers exposed to 1,1,1-trichloroethane. *Scand j work environ & health* 3 (1977) 16-22.
36. Monster, A C: Differences in uptake, elimination and metabolism in exposure to trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane and tetrachloroethylene. *Int Arch Occup Environm Health* 42 (1979) 311-317.

37. Monster, A C, Boersma, G, & Steenweg, H: Kinetics of 1,1,1-trichloroethane in volunteers: influence of exposure concentration and work load.
Int arch occup environ health 42 (1979) 293-301.
38. Monster, A C, & Houtkopper, J M: Estimation of individual uptake of trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane and tetrachloroethylene from biological parameters.
Int arch occup environ health 42 (1979) 319-323.
39. Morgan, A, Black, A, & Belcher, D R: The excretion in breath of some aliphatic halogenated hydrocarbons following administration by inhalation.
Ann occ hyg 13 (1970) 219-233.
40. Nathan, A W, & Toseland, P A: Goodpasture's syndrome and trichloroethane intoxication.
Br j clin pharmacol 8:3 (1979) 284-286.
41. NIOSH: Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to dioxane.
DHEW Publication No. (NIOSH) (1977) 77-226.
42. Noweir, M H, Pfitzer, E A, & Hatch, T F: Decomposition of chlorinated hydrocarbons. A review.
Am ind hyg assoc j 33:7 (1972) 454-460.
43. Ohta, T, et al.: A study on the intoxication of methylchloroform workers.
J sci lab 55 (1979) 215-220. (Orig. japansk).
44. Pelkonen, O, & Vaino, H: Spectral interactions of a series of chlorinated hydrocarbons with cytochrom P-450 of liver microsomes from variously treated rats.
FEBS Letters 51 (1975) 11-14.
45. Plaa, G L, Evans, E A, & Hine, C H: Relative hepatotoxicity of seven halogenated hydrocarbons.
J pharmacol exper therap 123 (1958) 224-229.
46. Prendergast, J A, Jones, R A, Jenkins, L J, & Siegal, J: Effects of experimental animals of long-term inhalation of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1,1-trichloroethane, dichlorofluoromethane and 1,1-dichloroethylene.
Toxicol appl pharmacol 10 (1967) 270-289.
47. Price, P J, Hasset, C M, & Mansfield, J I: Transforming activities of trichloroethylene and proposed alternatives.
In vitro 14:3 (1978) 290-293.
48. Reinhardt, C F, Mullin, L S, & Maxfield, M E: Epinephrine-induced cardiac arrhythmia potential of some common industrial solvents.
J occup med 15:12 (1973) 953-955.

49. Riihimäki, V, & Pfäffli, P: Percutaneous absorption of solvent vapor in man.
Scand j work environ & health 4 (1978) 73-85.
50. Rinzema, L C, & Silverstein, L G: Hazards from chlorinated hydrocarbons.
Am ind hyg assoc j 33:1 (1972) 35-40.
51. Salvini, M, Binaschi, S, & Riva, M: Evaluation of the psychophysiological functions in humans exposed to "Threshold Limit Value" of 1,1,1-trichloroethane.
Br j ind med 283 (1971) 268-292.
52. Savolainen, H: Some aspects of the mechanism by which industrial solvents produce neurotoxic effects.
Chem-biol interact 18 (1977) 1-10.
53. Savolainen, H, Pfäffli, P, Tengen, M, & Vaino, H: Trichloroethylene and 1,1,1-trichloroethane: effects on brain and liver after five days intermittent inhalation.
Arch toxicol 38 (1977) 229-237.
54. Schwetz, B A, Leong, B K J, & Gehring, P J: The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development on mice and rats.
Toxicol appl pharmacol 32 (1975) 84-96.
55. Seki, Y, Urashima, Y, Aikawa, H, Matsumura, H, Ichikawa, Y, Hiratsuka, F, Yoshioka, Y, Shimbo, S, & Ikeda, M: Trichloro-compounds in the urine of humans exposed to methyl chloroform at sub-threshold levels.
Int arch arbeidsmed 34 (1975) 39-49.
56. Sienes, I G, & Gandolfi, A J: In vitro comparative bioactivation of aliphatic halogenated hydrocarbons. Abstracts on the Second International Congress on Toxicology, Brussels, July 6-11, 1980.
57. Simaan, J A, & Aviado, D M: Hemodynamic effects of aerosol propellants. III. Vascular resistance in the canine hind limb.
Toxicology 53 (1976) 287-295.
58. Simmon, V F, Kauhanen, K, & Tardiff, R G: Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: Scott, D, Bridges, B A, & Sobels, F H (eds): Progress in genetic toxicology. Proceedings of the Second Conference on Environmental Mutagens, Edinburgh, July 11-15, 1977, p. 249-258. Elsevier/North Holland Biomedical Press.
59. Stahl, C J, Fatteh, A V, & Dominguez, A M: Trichloroethane poisoning: observations on the pathology and toxicology in six fatal cases.
J forensic sci 14 (1969) 393-397.

60. Stewart, R D, Gay H H, Erley, D S, Hake, C L, & Schaffer, A W: Human exposure to 1,1,1-trichloroethane vapor: relationship of expired air and blood concentrations to exposure and toxicity. *Am ind hyg assoc j* 19 (1961) 252-262.
61. Stewart, R D, & Dodd, H D: Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am ind hyg assoc j* 25 (1964) 439-446.
62. Stewart, R D, & Andrews, J T: Acute intoxication with methylchloroform. *JAMA* 195 (1966) 904-906.
63. Stewart, R D: The toxicology of 1,1,1-trichloroethane. *Ann occup hyg* 11 (1968) 71-79.
64. Stewart, R D, Gay, H H, Schaffer, A W, Erley, D S, & Rowe, V K: Experimental human exposure to methyl chloroform vapor. *Arch environ health* 19 (1969) 467-472.
65. Taylor, G J, Lores, E M Jr., & Clemmer, T A: Cardiac depression by haloalkane propellants, solvents and inhalation of anesthetics in rabbits. *Toxicol appl pharmacol* 38:2 (1976) 379-387.
66. Torkelson, T R, Oyen, F, McCollister, D D, & Rowe, V K: Toxicity of 1,1,1-trichloroethane as determined on laboratory animals and human subjects. *Am ind hyg assoc j* 19 (1958) 353-362.
67. Traiger, G J, & Plaa, G L: Chlorinated hydrocarbon toxicity. *Arch environ health* 28 (1974) 276-278.
68. Trochimowicz, H J, Reinhardt, C F, Mullin, L S, Azar, A, & Karrh, B W: The effect of myocardial infarction on the cardiac sensitization potential of certain halocarbons. *J occup med* 18 (1976) 26-30.
69. Ulfvarson, U, & Øvrum, P: Fördelning av lösningsmedel mellan blod och luft. I. Bestämning av fördelingskoefficienten mellan blod och luft. II. Upptag av gasformiga luftföroreningar. *Arbete och hälsa*, 7 (1976).
70. Vainio, H, Parkki, M G, & Marniemi, J: Effects of aliphatic chlorohydrocarbons on drug-metabolizing enzymes in rat liver in vivo. *Xenobiotica* 6:10 (1976) 599-604.

71. Vainio, H, Savolainen, H, & Pfäffli, P: Biochemical and toxicological effects of combined exposure to 1,1,1-trichloroethane and trichloroethylene on rat liver and brain. *Xenobiotica* 83 (1978) 191-196.
72. Waritz, R S: Biological indicators of chemical dosages and burden, pp. 288-293. In: Cralley, L V & Cralley, L J (eds.): *Patty's industrial hygiene and toxicology*, Vol III (1979). John Wiley & Sons, Inc., New York.
73. Weiburger, E K: Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environ health persp* 21 (1977) 7-16.
74. Astrand, I, Kihlbom, Å, Wahlberg, I, & Øvrum, P: Methylchloroform exposure. I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise. *Work environ health* 102 (1973) 69-81.
75. Astrand, I: Uptake of solvents in the blood and tissues of man. A review. *Scand j work environ & health* 1:4 (1975) 199-218.
76. National Cancer Institute (NCI) - Bioassay of 1,1,1-trichloroethane for possible carcinogenicity. NCI Carcinogenesis Technical Report Series No. 3. DHEW Publication No. (NIH) 77-803 (1977).
77. NIOSH: Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to 1,1,1-trichloroethane (methyl chloroform). DHEW Publication No. (NIOSH) 76-184 (1976).
78. NIOSH: Chloroethanes: Review of toxicity. DHEW Publication No. (NIOSH) 78-181 (1978).
79. NIOSH: Registry of toxic effects of chemical substances. DHEW Publication No. (NIOSH) 79-100 (1978).
80. Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie (4. Auflage) Band 9, p. 432-435 1,1,1-trichloräthan. Verlag Chemie, Weinheim (1975).

VEDLEGG I

HYGIENISKE GRENSEVERDIER FOR 1,1,1-TRIKLORETAN (METYLKLOROFORM) I FORSKJELLIGE LAND

Land	mg/m ³	ppm	År	Anm	Ref
Australia	1900	350	1973		6
Belgia	1900	350	1973		6
Danmark	540	100	1979		2
Finland	1080	200	1972		9
Italia	1500		1975		6
Japan	1100	200	1975		6
Jugoslavia	1080	200	1971		6
Nederland	1080	200	1976		6
Norge	540	100	1980		1
Romania 1500	1000		1975	T	6
Sveits			1976		6
Sverige	380	70	1978		3
Tsjekkoslovakia 2000	500		1954	T	6
Den tyske demokratiske republikken	500 1500		1979	T	5
Den tyske forbunds- republikken	1080	200	1979		4
USA (ACGIH)	1900	350	1980		8
(OSHA)	1900	350	1976	(8h)	7
(NIOSH)	1900	350	1978		7
USSR	20		1977		10

T = takverdi

LITTERATURLISTE FOR VEDLEGG I

- Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfære. Direktoratet for arbeidstilsynet, nr. 361, 1980.
- Arbeidstilsynets liste over hygiejniske grenseverdier. Bilag til publikasjon nr. 62: Hygiejniske grenseverdier 1978.
- Arbetarskyddsstyrelsen: Hygieniska gränsvärden. Arbetarskyddsstyrelsens anvisningar nr. 100, 1978.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1979. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1979.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5:3 (1978) Beilage Heft 3.
- Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No 37, ILO, Geneva, 1977.
- Summary of NIOSH recommendations for occupational health standards, 1978.
- 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.
- Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuudet. Sociaali- ja Terveyministeriö, Helsinki 1977.
- Valeurs limites de concentration des substances toxiques dans l'air. Cahiers de notes documentaires No 90, 1978 (siterer GOST 12.2.005-76 (USSR)).

VEDLEGG II: PRØVETAKING OG ANALYSE

1. Metylkloroform (1,1,1-trikloreten)

1.1. Analyse i luft:

1.1.1. Gasskromatografisk med flammeionisasjonsdetektor etter adsorpsjon på aktivt kull, eller i tetrakloretylen (2a) og desorpsjon med karbondisulfid (5), eller NN-dimetylformamid. Ved bruk av kullrør er deteksjonsgrensen 300 ng/prøve (0,0003 mg), og øvre grense 36 mg/prøve (4). Ved absorpsjon i tetrakloretylen kan påvises 125 mg/m³, det vil si 23 ppm i 10 l luftprøve (2a).

1.1.2. IR-spektrometri brukes til kontinuerlig måling av metylkloroform i atmosfære og eksspirasjonsluft, og kan brukes til vurdering av individuell eksponering. Deteksjonsgrensen 2,7 mg/m³ (0,5 ppm) (6).

1.1.3. Indikatorrør kan brukes til orienterende undersøkelser av metylkloroformkonsentrasjonene i luft. Deteksjonsgrensen er ca 270 mg/m³ (50 ppm).

1.2. Analyse i blod:

Gasskromatografi med "electron-capture" etter ekstraksjon fra fullblod eller urin med toluen, hexan eller heptan. Deteksjonsgrense 0,375 µmol/l (0,05 mg/l) (2b).

2. Trikloretanol (TCE).

Metabolitten kan bestemmes direkte i blod eller urin (7) ved kolorimetrisk og gasskromatografiske metoder. Deteksjonsgrense i blod 0,375 µmol/l (0,05 mg/l) og i urin 0,75 µmol/l (0,1 mg/l), med standarddeviasjon \pm 1,5% (2b).

3. Triklorreddiksyre (TCA):

Bestemmes kolorimetrisk etter Fujiwaras reaksjon (2b) eller ved "electron-capture" gass-kromatografi (1). Deteksjonsgrense for triklorreddiksyre i urinen: 22,5 mmol/l (3 mg/l).

4. Totalt innhold av triklorforbindelser:

Trikloretanol i urinen hydrolyseres og oksyderes til triklorreddiksyre som bestemmes kolorimetrisk etter Fujiwaras reaksjon (1, 2b, 7). En hurtigmatode er beskrevet av Imamura (3).

LITTERATURLISTE FOR VEDLEGG II

1. Baselt, R C: Biological monitoring methods for industrial chemicals. Biomedical Publications, Davis, California, USA 1980.
- 2a. Henschler, D, (ed.): Deutsche Forschungsgemeinschaft Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffe. I. Luftanalysen. Verlag Chemie, GmbH Weinheim (1978).
- 2b. Henschler, D, (ed.): Deutsche Forschungsgemeinschaft Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffe. II. Analysen in biol. Material. Verlag Chemie, GmbH Weinheim (1978).
3. Imamura, T, & Ikeda, M: A time-saving procedure for the determination of total trichloro-compounds in human urine samples. Int Arch Arbeitsmed 31 (1973) 333-338.
4. NIOSH: Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to 1,1,1-trichloroethane (methyl chloroform). DHEW (NIOSH) Publication No. 76-184 (1976).
5. NIOSH: Manual of analytical methods. 2nd ed., part II, vol. 3 - S 328-1-9. US Dept of Health, Education and Welfare DHEW (NIOSH) Publication No. 77-157-C (1977):
6. Stewart, R D: The toxicology of 1,1,1-trichloroethane. Ann occup hyg 11 (1968) 71-79.
7. Tanaka, S, & Ikeda, M: A method for determination of trichloroethanol and trichloroacetic acid in urine. Brit j ind med 25 (1968) 214-219.