

- 1982:
1. **Ingvar Holmér och Jan Sundell:** Arbete i kallt klimat.
 2. **Francesco Gamberale, Mikael Goldstein, Anders Kjellberg, Ludwig Liszka och Per Löfstedt:** Upplevd styrka och störningsgrad hos buller med lågfrekventa komponenter.
 3. **Anders Carlsson:** Uptake, distribution and elimination of methylene chloride and toluene.
 4. **Carl-Gustaf Elinder:** Kriteriedokument för gränsvärden. Aluminium.
 5. **Ulf Ulfvarson och Svante Wold:** Gruppering med datorprogrammet Clustan av luftföroreningskoncentrationsdata från svetsning.
 6. **S. Lundberg:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 28. Dioxan.
 7. **Christer Hogstedt:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 29. Etylenoxid
 8. **Underlag för hygieniska gränsvärden. 2.**
 9. **Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. II.**
 10. **Gösta Gemne:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 30. Mangan och metylcyklopentadienyilmangantrikarbonyl, MMT.
 11. **Anders Jansson:** Utsugs infångning av föroreningar.
 12. **Kerstin Engström:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 31. Ftalater.
 13. **Vitauts Lidums, Ingvar Lundberg och Bengt Sjögren:** Aluminium i blod och urin hos industriellt exponerade arbetare.
 14. **Anders Kjellberg och Bengt-Olov Wikström:** Subjektiva effekter av helkroppsvibrationer med kort varaktighet.
 15. **Jan-Erik Hansson och Steve Kihlberg:** Testrigg för mätning av vibrationer i handverktyg.
 16. **Pekka Roto:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 32. Kobolt.
 17. **Staffan Krantz och Cheryl Tillman:** En jämförelse mellan fiberräkning i ljusmikroskop och i svepelektronmikroskop.
 18. **Bjørn Gylseth och Tor V. Hansen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 33. Vanadin.
 19. **Fifth Yugoslavian-Swedish Symposium on Occupational Health, Stockholm May 26—June 1, 1979.**
 20. **Christer Edling:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 34. Lustgas.
 21. **Ole Ladefoged:**

22. **Margareta Bystedt och Birgitta Kolmodin-Hedman:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 36. Syntetiska pyretroider: Permetrin.
23. **Underlag för hygieniska gränsvärden. 3.**
24. **Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. III.**
25. **Birgitta Anshelm Olson:** Epidemiologisk undersökning av effekter på centrala nervsystemet hos arbetare i färgindustrin.
26. **Christer Edling och Peter Söderkvist:** Kriteriedokument för gränsvärden. Fluorocarboner.
27. **Birgitta Kolmodin-Hedman och Henrik Nordman:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 37. Formaldehyd.
28. **Stina Lundberg:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 38. Dimetylformamid.
29. **Matti S. Huuskonen och Antti Tossavainen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 39. Asbest.
30. **Bengt Järholm:** Kriteriedokument för gränsvärden. Aminer.
31. **Heikki Savolainen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 40. Dihydrogensulfid.
32. **Tom Bellander och Lars Hagmar:** Kriteriedokument för gränsvärden. Morfolin.
33. **Johan Högberg:** Kriteriedokument för gränsvärden. Vissa glykoletrar.
34. **Bo Holmberg, Anders Englund, Karl Gumaelius, Lars Holmlund, Lars Kestrup, Rein Maasing och Peter Westerholm:** Retrospektiv kohortstudie över två svenska gummiindustrier.
38. **Matti Tönnnes, Göran Hägg, Lars Finn och Åsa Kilbom:** Dynamisk och statisk muskelstyrka hos brandmän.

1983:

1. **Ronnie Lundström och Asta Lindmark:** Känsligheten för vibrationer bland tandläkare exponerade för lokala vibrationer med höga frekvenser
2. **Irene Jeansson, Annika Löfström och Anders Lidblom:** Utredning angående besvär av självkopierande papper.
3. **Lars Ölander:** Luftomsättningsmätning. En jämförelse mellan olika instrument och gaser.

Arbete och Hälsa 1983:21

Nordiska expertgruppen

för

gränsvärdesdokumentation

42.

ACRYLATER OG METHACRYLATER

Mogens L. Christiansen

København, juni 1983

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

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

Arbetsarkivstyrelsen, 171 84 Solna

Nordisk Ministerråd har siden 1977 ydet bidrag til et projekt med det formål at skabe et dokumentationsgrundlag for fastsættelse af hygiejniske grænseværdier. Til styring af dette arbejde er der nedsat en ekspertgruppe med følgende sammensætning:

Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet, København
Sven Hernberg	Institut för arbetshygien, Helsingfors
Thorkeil Johannesson	Farmakologiska Institutionen, Islands universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institut, Oslo
Vesa Riihimäki	Institut för arbetshygien, Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet, København
Hans Tjänn	Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm

Målsætningen er med støtte i en gennemgang og vurdering af den foreliggende litteratur om muligt at opstille dosis-effekt og dosis-respons relationer, som kan lægges til grund for diskussionen om hygiejniske grænseværdier. Ekspertgruppen skal derimod ikke give direkte forslag til hygiejniske grænseværdier.

Litteratursøgning og indsamling af materiale foretages af et sekretariat ved dokumentalist G. Heimbürger. Sekretariatet er placeret ved arbetsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Vurderingen af det indsamlede materiale og udarbejdelse af præliminære 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 til at være pålideligt og af betydning for grænseværdidiskussionen.

Biologiske koncentrationer er angivet i 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 læge Mogens L. Christiansen, Direktoratet for Arbejdstilsynet, København.

Dokumentforslaget blev diskuteret i ekspertgruppen ved mødet i december 1982. Efter bearbejdning blev dokumentet accepteret på ekspertgruppens møde den 22.-23. marts 1983 i sin nuværende form.

INDHOLDSFORTEGNELSE

	Side
BAGGRUND	7
FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	8
OVERSIGT VEDRØRENDE AKUT TOKSICITET	13
1. METABOLISK MODEL	14
1.1 Optagelse	14
1.1.1 Åndedrætsorganer	14
1.1.2 Mave-tarmkanal	14
1.1.3 Hud og slimhinder	14
1.2 Distribution	15
1.3 Biotransformation	15
1.4 Eliminering	19
1.4.1 Åndedrætsorganer	19
1.4.2 Nyrer	20
1.4.3 Mave-tarmkanal	20
1.5 Biologiske halveringstider	20
1.6 Faktorer, som kan påvirke den metaboliske model	21
2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER	21
3. ORGANEFFEKTER	22
3.1 Hud og slimhinder	22
3.2 Åndedrætsorganer	23
3.3 Lever	24
3.4 Nyrer	25
3.5 Blod og bloddannende organer	26
3.6 Mave-tarmkanal	26
3.7 Hjerte og blodkar	27
3.8 Centralnervesystemet	28
3.9 Perifere nervesystem	29

	Side	
3.10	Reproduktionsorganer	30
3.11	Foster	30
3.12	Endokrine kirtler	31
4.	ALLERGI	32
4.1	hud	32
4.2	Åndedrætsorganer	35
5.	GENOTOKSISKE EFFEKTER	35
5.1	Mutationer i modelsystemer	35
5.2	Kromosomskader	36
6.	CANCEROGENE EFFEKTER	36
7.	EKSPONERINGSINDIKATORER	36
7.1	Luftkoncentrationer	36
7.2	Biologiske indikatorer	37
8.	SAMMENHÆNG MELLEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	37
8.1	Effekter af eengangseksponering	37
8.2	Effekter af langvarig eksponering	37
9.	FORSKNINGSBEHOV	39
10.	DISKUSSION OG VURDERING	40
11.	SAMMENFATNING	43
12.	ENGLISH SUMMARY	43
13.	LITTERATURFORTEGNELSE	46
Appendix I.	Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier for koncentrationer i arbejdsmiljøet.	54
Appendix II.	Prøvetagning og analysemetoder.	62

BAGGRUND

Acrylater og methacrylater er estere af henholdsvis acrylsyre og methacrylsyre. Begge syrer og deres lavmolekylære estere er væsker ved stuetemperatur og har en kraftig, stikkende lugt; væskerne er brandbare og dampene danner eksplosive blandinger med luft. Acrylaters og methacrylaters polymerisationsegenskaber har givet dem udbredt anvendelse ved fremstillingen af en lang række industri- og konsumvarer.

Acrylaterne anvendes bl.a. til fremstilling af lakker, malinge og som bindemidler i læder, tekstiler og papir og som opløsningsmidler. Methacrylaterne har lignende anvendelser, men bruges især til fremstilling af en række plastprodukter, hvis glasagtige udseende kombineret med stor brudstyrke gør denne type plast populær i bygge-, fly- og automobilindustrien. Langt det vigtigste enkeltstof er methylmethacrylat, der industrielt især anvendes til fremstilling af acrylplader (Plexiglas) og til sprøjtstøbning (opvarmet poly-methylmethacrylat). Stoffet anvendes også til fremstilling af tandproteser, kontaktlinser og som knoglecement. I de senere år har methylmethacrylat fundet anvendelse ved fremstilling af gulvbelægninger, hvor stoffet bringes til at polymerisere på stedet.

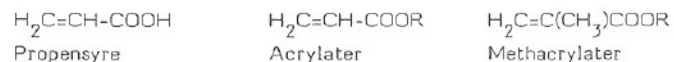
Acrylater og methacrylater bringes til at polymerisere ved tilsætning af acceleratore, f.eks. peroxider og ved opvarmning. Monomererne er oftest tilsat små mængder hydroquinon eller derivater heraf for at hindre selv-polymerisering. Acrylaternes polymerer er termostabile undtagen ved meget høje temperaturer, ved pyrolyse i vacuum ved 292 - 399°C, blev der kun udskilt små mængder monomer. I modsætning hertil depolymeriseres poly-methacrylater ved kraftig opvarmning. (29).

Især industriarbejdere beskæftiget ved fremstilling af monomererne og ved processer, hvor disse anvendes, er eksponeret for acrylater og methacrylater. Andre eksponerede grupper er: Medicinsk personale i forbindelse med anvendelse af knoglecement, laboratoriepersonale, tandteknikere, tandlæger og gulvlæggere.

I dokumentet omtales især monomerer med en acryl- eller methacrylgruppe, "simple" monomerer, da disse er bedst beskrevet i litteraturen og har størst betydning for grænseværdidiskussionen. Visse di- og polyfunktionelle monomerer med to eller flere acryl- eller methacrylgrupper har vist sig at give anledning til hudlidelser og omtales under hudallergi. Stofferne anvendes især i produkter, som ophælder ved bestråling med ultraviolet lys. Dokumentet omtaler ikke acrylamider, cyanoacrylater og acrylonitril.

FYSISK-KEMISKE EGENSKABER

Acrylater og methacrylater er derivater af propensyre:



R = Alkylradikal, f.eks. $-CH_3$ eller $-CH_2CH_3$.

Polymerisationen foregår ved den reaktive ethylengruppe under åbning af dobbeltbindingen. Esterbindingen er bevaret i polymererne.

Generelt om monomererne:

1. Esterbindingen kan hydrolyseres under dannelse af syre og tilhørende alkohol. Reaktionen katalyseres af carboxylsyre-esterase. (13).
2. Ethylengruppen kan konjugere med thiol (f.eks. glutathion) under dannelse af thioether. (16). For eksempel
 $-CH_2-SH + H_2C=CH-COOR \rightarrow -CH_2-S-CH_2-CH_2-COOR$
3. De frie syrer er ikke tilbøjelige til at undergå den under 2. nævnte reaktion. (16).
4. Acrylater har større tilbøjelighed til thioetherdannelse end methacrylater (16).
5. Alkylradikalet R har betydning for estrenes fordeling i organismen efter optagelse og også for molekylets tilbøjelighed til thioetherdannelse. (16).

Kemisk navn	acrylsyre
CAS-nr.	79-10-7
Systematisk navn	2-propensyre
Synonym	ethylencarboxylsyre
Molekylformel	$C_3H_4O_2$
Strukturformel	$CH_2=CH-COOH$
Tilstandsform ved 25°C, 101,3 kPa	farveløs væske
Molekylvægt	72,06
Kogepunkt ved 101,3 kPa	141,6°C
Damptryk (25°C)	0,615 kPa
Densitet (16/4°C)	1,0621
Omregningsfaktorer	1 mg/m ³ = 0,340 ppm 1 ppm = 2,94 mg/m ³

Kemisk navn	methylacrylat (MA)
CAS-nr.	96-33-3
Systematisk navn	methyl-2-propenat
Synonym	acrylsyremethylester
Molekylformel	$C_4H_6O_2$
Strukturformel	$CH_2=CH-COOCH_3$
Tilstandsform ved 25°C, 101,3 kPa	farveløs væske
Molekylvægt	86,09
Kogepunkt ved 101,3 kPa	80,5°C
Damptryk (28°C)	13,0 kPa
Densitet (20/4°C)	0,9535
Omregningsfaktorer	1 mg/m ³ = 0,28 ppm 1 ppm = 3,51 mg/m ³

Kemisk navn	ethylacrylat (EA)
CAS-nr.	140-88-5
Systematisk navn	ethyl-2-propenat
Synonym	acrylsyreethylester
Molekylformel	$C_5H_8O_2$
Strukturformel	$CH_2=CH-COOCH_2CH_3$
Tilstandsform ved 25°C, 101,3 kPa	farveløs væske

Kogepunkt ved 101,3 kPa 99,8^oC
 Damptryk (20^oC) 3,81 kPa
 Densitet (20/4^oC) 0,9234
 Omregningsfaktorer
 1 mg/m³ = 0,24 ppm
 1 ppm = 4,10 mg/m³

Kemisk navn butylacrylat
 CAS-nr. 141-32-2
 Systematisk navn butyl 2-propenat
 Synonym acrylsyrebutylester
 Molekylformel C₇H₁₂O₂
 Strukturformel CH₂ = CH - COOCH₂CH₂CH₂CH₃
 Tilstandsform ved 25^oC, 101,3 kPa farveløs væske
 Molekylvægt 128,17
 Kogepunkt ved 101,3 kPa 146,8^oC
 Damptryk (35,5^oC) 1,3 kPa
 Densitet (20/4^oC) 0,8898
 Omregningsfaktorer
 1 mg/m³ = 0,19 ppm
 1 ppm = 5,23 mg/m³

Kemisk navn methacrylsyre
 CAS-nr. 79-41-4
 Systematisk navn 2-methyl-2-propensyre
 Molekylformel C₄H₆O₂
 Strukturformel CH₂ = C(CH₃) COOH
 Tilstandsform ved 25^oC, 101,3 kPa farveløs væske
 Molekylvægt 86,09
 Kogepunkt ved 100,9 kPa 163,0^oC
 Damptryk (25,5^oC) 0,133 kPa
 Densitet (20/4^oC) 1,0153
 Omregningsfaktorer
 1 mg/m³ = 0,28 ppm
 1 ppm = 3,51 mg/m³

Kemisk navn methylmethacrylat (MMA)
 CAS-nr. 80-62-6
 Systematisk navn methyl 2-methyl-2-propenat
 Synonym methacrylsyremethylester

Molekylformel C₅H₈O₂
 Strukturformel CH₂ = C(CH₃) COOCH₃
 Tilstandsform ved 25^oC, 101,3 kPa farveløs væske
 Molekylvægt 100,12
 Kogepunkt ved 101,3 kPa 101,0^oC
 Damptryk (25^oC) 5,20 kPa
 Densitet (20/4^oC) 0,9440
 Omregningsfaktorer
 1 mg/m³ = 0,24 ppm
 1 ppm = 4,10 mg/m³

Kemisk navn ethylmethacrylat
 CAS-nr. 97-63-2
 Systematisk navn ethyl 2-methyl-2-propenat
 Synonym methacrylsyreethylester
 Molekylformel C₆H₁₀O₂
 Strukturformel CH₂ = C(CH₃) COOCH₂CH₃
 Tilstandsform ved 25^oC, 101,3 kPa Farveløs væske
 Molekylvægt 114,14
 Kogepunkt 117,0^oC
 Damptryk ?
 Densitet (20/4^oC) 0,9135
 Omregningsfaktorer
 1 mg/m³ = 0,21 ppm
 1 ppm = 4,66 mg/m³

Kemisk navn butylmethacrylat
 CAS-nr. 97-88-1
 Systematisk navn butyl 2-methyl-2-propenat
 Synonym methacrylsyrebutylester
 Molekylformel C₈H₁₄O₂
 Strukturformel CH₂ = C(CH₃) COOCH₂CH₂CH₂CH₃
 Tilstandsform ved 25^oC, 101,3 kPa farveløs væske
 Molekylvægt 142,20
 Kogepunkt ved 101,3 kPa 160^oC
 Damptryk (20^oC) 0,64 kPa
 Densitet (20/4^oC) 0,8936
 Omregningsfaktorer
 1 mg/m³ = 0,17 ppm

Kemisk navn	isobutylmethacrylat
CAS-nr.	97-86-9
Systematisk navn	isobutyl 2-methyl-2-propenat
Synonym	methacrylsyreisobutylester
Molekylformel	$C_8 H_{14} O_2$
Strukturformel	$CH_2 = C(CH_3) COOCH_2CH(CH_3)_2$
Tilstandsform ved 25°C, 101,3 kPa	farveløs væske
Molekylvægt	142,20
Kogepunkt ved 101,3 kPa	155°C
Damptryk (20°C)	0,23 kPa
Densitet (20/4°C)	0,8858
Omregningsfaktorer	1 mg/m ³ = 0,17 ppm 1 ppm = 5,80 mg/m ³

OVERSIGT VEDRØRENDE AKUT TOKSICITET

Acrylater

Monomer	Dyreart	Akut oral toksicitet	
		LD ₅₀ mg/kg	Reference
acrylsyre	rotte	1.250	(49)
	kanin	250	(49)
methacrylat	rotte	300	(49)
	mus	840	(49)
	kanin	180 - 280	(49)
ethylacrylat	rotte	760 - 1.020	(49)
	mus	1.800	(49)
	kanin	280 - 420	(49)
butylacrylat	rotte	3.730	(49)

Methacrylater

Monomer	Dyreart	Akut oral toksicitet	
		LD ₅₀ mg/kg	Reference
methacrylsyre	rotte	2.200	(50)
methylmethacrylat	rotte	7.900	(50)
	mus	5.200	(66)
	marssvin	6.300	(65)
	hund	5.000	(65)
ethylmethacrylat	rotte	13.500	(50)
butylmethacrylat	rotte	20.300	(50)

1. METABOLISK MODEL

1.1 Optagelse

1.1.1 Åndedrætsorganer

Der er påvist systemiske organskader ved udsættelse af forsøgsdyr for dampe af: Methyl- og ethylacrylat (73), methacrylsyre (60) og methylmethacrylat (65). Dette viser, at der finder en optagelse sted ved indånding af dampene, men der er ikke udført humane eller dyreeksperimentelle undersøgelser, der belyser optagelsens størrelse.

1.1.2 Mave-tarmkanal

Efter peroral indgift af methyl(¹⁴C)acrylat (mærkning i propensyredelen af molekylet) 0,4 mmol/kg (34,4 mg/kg) til marsvin, blev der ved autoradiografi allerede efter en time set tydelig spredning af radioaktivt materiale til de interne organer, især leveren (62). Efter få timer resterede kun en ringe mængde radioaktivt materiale i tarmen som tegn på næsten 100% optagelse.

Ved indgift af methyl(¹⁴C)methacrylat (mærkning i methyl-propensyredelen af molekylet) (ca. 6 mg/kg) til rotte fandtes en udskillelse på op til 88% af aktiviteten som ¹⁴CO₂ i udåndingsluften på 10 dage (65% på to timer) uanset om stoffet blev indgivet peroralt eller parenteralt (9). Dette viser, at methylmethacrylat optages næsten 100% i tarmen, og at optagelsen sker meget hurtigt.

1.1.3 Hud og slimhinder

Hudpenetrationen er undersøgt på marsvin ved occlusiv applikation af methyl(¹⁴C)acrylat og autoradiografi. Stoffet penetrerer langsomt gennem epidermis (overhuden) og dermis (underhuden). Efter 40 timer genfandtes størstedelen af det radioaktive materiale i dermis. Huden var på dette tidspunkt præget af kraftigt ødem og nekroser (62).

Følgende giver et indtryk af en række acrylats og methacrylats relative toksicitet ved hud-applikation:

Dermal toksicitetsbestemmelse
LD₅₀ ml/kg (kanin)

2-hydroxyethylacrylat	1,0
methylacrylat	1,3
ethylacrylat	1,95
n-butylacrylat	3,4
methylmethacrylat	> 10
n-butylmethacrylat	> 10
isobutylmethacrylat	> 20 (marsvin)

Efter Autian (2)

1.2 Distribution

Ved en in vitro undersøgelse på humant blod blev der fundet methylmethacrylat i dobbelt så store koncentrationer i celler, som i plasma (59). I en anden in vitro-undersøgelse blev der til et homogenat af human knoglemarv tilsat nyblandet knoglecement. Efter ca. 60 timer blev homogenatet ved centrifugering delt i følgende faser: "fedt", "andre vævsbestanddele fra knoglemarv" og "blod". I god overensstemmelse med methylmethacrylats lipofile egenskaber fandtes en forholdsmæssig koncentration i de forskellige faser på: 100 : 10 : 1 (3). Fordelingsforholdene in vivo er ikke nøjere klarlagt, men må antages at være meget komplicerede, bl.a. på grund af store forskelle i vævsesterase-aktiviteterne, se næste afsnit.

1.3 Biotransformation

Acrylater

Efter intraperitoneal indgift af methyl(¹⁴C)acrylat til marsvin 0,26 mmol/kg (22,4 mg/kg) fandtes en pulmonal udskillelse af ¹⁴CO₂ svarende til 35,4% af den indgivne mængde i løbet af 3 døgn, hovedparten efter få timer (62). Spaltning af esteren med uspecifik vævsesterase og påfølgende oxydativ nedbrydning ser altså ud til at spille en rolle for metaboliseringen. 22,6% af aktiviteten genfandtes i urinen i løbet af 3 døgn, hovedparten efter 1 døgn. Ved et parallelt udført forsøg med umærket methylacrylat kunne det vises, at udskillelsen fandt sted i form af thioether. Det kunne konkluderes, at konjugering med glutathion spiller en rolle ved bio-

transformationen. Der er i nævnte forsøg med methyl(¹⁴C)acrylat ikke gjort detaljeret rede for de resterende 42% af aktiviteten, men efter 48 timer kunne konstateres retention af radioaktivt materiale i leveren, og der var udskillelse af radioaktivt materiale i galden.

Det er i in vitro forsøg vist, at både methyl-, ethyl- og butylacrylat hydrolyseres til acrylsyre og tilhørende alkoholer i rotte-lever homogenat (43). I lunge- og nyrehomogenat var hydrolysen ca. 20 gange langsommere. (Kun methyl- og ethylacrylat blev undersøgt). Også i rotte-fuldblod aftog estrenes koncentrationer hurtigt, men overraskende kunne der ikke påvises acrylsyre (eller kun i ringe mængde). Forklaringen herpå kan være, at esteren konjugeres til -SH grupper i blodlegemerne og faktisk påvist en lavere koncentration af "non-protein sulfhydryls" (NPSH) i blod efter tilsætning af ethylacrylat. Ved undersøgelsen iagttag man et difasisk forløb af koncentrationerne af methyl- og ethylacrylat i blod. ($t_{\frac{1}{2}}$ 2,7 min. og 20,9 min. for methylacrylat og 2,6 min. og 10,6 min. for ethylacrylat). De to processer: Binding til røde blodlegemer versus hydrolyse (via uspecifik carboxylesterase) kan forklare kurvernes difasiske forløb. Betydningen af denne binding er ikke klarlagt. (43). Samme forfattere beskriver både spontan og hurtigere enzym-medieret reaktion mellem ethylacrylat og reduceret glutathion, hvilket stemmer godt overens med at ethylengruppen i acrylsyre er mindre reaktiv på grund af carboxylgruppens stabiliserende effekt.

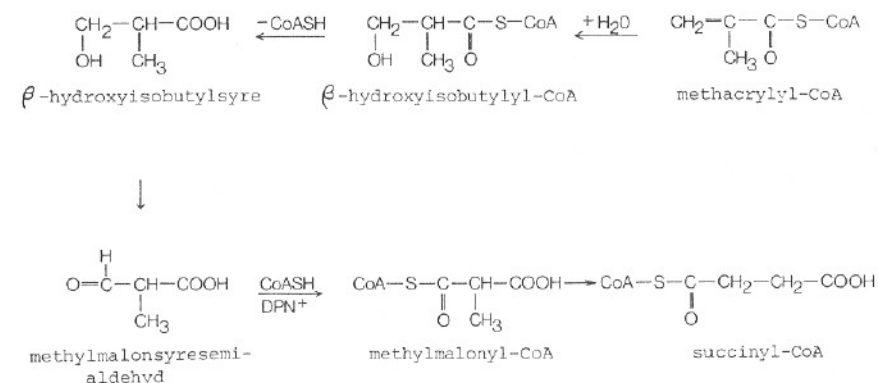
I et in vivo eksperiment med rotte er der set øgning af thioetherudskillelsen svarende til 6,6% af den indgivne dosis methylacrylat 0,14 mmol/kg (12,1 mg/kg). Urinopsamlingen fandt sted over 24 timer og den udskilte thioether identificeredes som N-acetyl-S-(2-carboxypropyl)cystein, som er opstået ved konjugering af methylacrylat til glutathion og efterfølgende fraspaltning af en del af molekylet. Efter indgift af en carboxylesterase-inhibitor blev der set øgning af thioetherudskillelsen til 40,6%. (16).

Methacrylater

I et humant in vitro forsøg med (3-³H)-mærket methylmethacrylat fandt man, at methylmethacrylatkoncentrationen aftog efter 1. ordens kinetik. Det kunne konkluderes, at en simpel enzymatisk reaktion var involveret, og den mest sandsynlige mulighed var serum- esterase katalyseret hydrolyse til methacrylsyre og methanol (13). Dette bekræftedes i et efterfølgende

gende humant in vivo forsøg, hvor der under applikation af knoglecement blev målt koncentrationer af både methylmethacrylat og methacrylsyre i blod. (15).

Ved forsøg med rotte er der efter indgift af en enkelt dosis methyl-(¹⁴C)methacrylat (5,7 mg/kg intravenøst eller peroralt) set en udskillelse af 84-88% af aktiviteten som ¹⁴CO₂ i udåndingsluften inden for 10 døgn (op til 65% efter 2 timer). Ca. halvdelen af resten blev udskilt i urinen, en mindre del i fæces og kun op til 1% uomodannet i udåndingsluften. 4,1 - 6,6% retineredes i organismen. Omtrent samme udskillelsesmønster blev iagttaget efter indgift af en langt større peroral dosis (120 mg/kg). Det er sandsynligt, at biotransformationen foregår via en carboxylesterase-katalyseret hydrolyse af molekylet og en efterfølgende binding af methacrylsyre til coenzym-A. (Co-A). Den dannede forbindelse methacrylyl-CoA er et intermediærprodukt i katabolismen af aminosyren valin. Via den i fig. 1 viste reaktionskæde dannes succinyl-CoA, som via citronsyrecyklus kan undergå fuldstændig oxydativ nedbrydning. (9).



Figur 1. Skema for metaboliseringen af methacrylyl-CoA hos pattedyr.

Som yderligere bekræftelse på, at denne nedbrydningsvej er væsentlig, kunne der i urinen påvises små mængder ^{14}C mærkede intermedieærprodukter, f.eks. $^{14}\text{C}(\beta$ -hydroxyisobutylsyre), se figuren. Desuden blev der påvist ^{14}C mærkede anaboliter, som kan være dannet ud fra $^{14}\text{CO}_2$ og ^{14}C (acetat), dannet via citronsyreacyclus. (9).

Ovenstående tyder altså på, at exogent tilført methylmethacrylat for en stor del metaboliseres på samme måde, som de små mængder methacrylat, der dannes i organismen under valin-katabolismen. Denne nedbrydningsvej foregår i mitochondrierne, og er altså uafhængig af de microsomale og cytoplasmatiske enzymer, der sædvanligvis er involveret i "foreign compound metabolism" (9).

Imidlertid viser en undersøgelse, at også "foreign compound" - enzymsystemet spiller en rolle for metaboliseringen af methylmethacrylat. Mængden af et (ved gelelektroforese) isoleret cytochrom P-450 med molekylvægten 47.000 blev forøget efter indgift af methylmethacrylat 60 mg/kg til mus og supprimeredes totalt ved indgift af 600 mg/kg. (Total cytochrom P-450 ændredes ikke). (52). Ved inkubation af methylmethacrylat med rotte-levermikrosomer, er der desuden påvist dannelse af reaktive metaboliter med mutagene egenskaber (58).

Kobling til glutathion og udskillelse som thioether i urinen synes at spille en større rolle for biotransformationen af acrylater i forhold til methacrylater. I et eksperiment helt svarende til det under acrylater nævnte (samme forfatter, ref. 16), blev der efter indgift af methylmethacrylat 0,14 mmol/kg (14 mg/kg) til rotte ikke fundet øgning af thioetherudskillelsen, først efter indgift af carboxylesterase-inhibitor steg thioetherudskillelsen svarende til 11,0% af den indgivne mængde methylmethacrylat. (16). Ethylengruppen i methylmethacrylat har altså mindre tilbøjelighed til konjugering med -SH-grupper end tilfældet er for methylacrylat.

Sammenfatning

Både acrylater og methacrylater kan hydrolyseres ved tilstedeværelse af carboxylesterase og undergå oxydativ nedbrydning. De uspaltede estere kan konjugeres til reduceret glutathion og udskilles i urinen som thioethere. Syrerne har ikke denne reaktionstilbøjelighed, der eksisterer

altså 2 vigtige biotransformationsmekanismer. Acrylaterne har større reaktionstilbøjelighed med glutathion end methacrylaterne (16), der er endvidere vigtige forskelle mellem dyrearterne: Kobling til glutathion og udskillelse som thioether synes at spille en større rolle hos marsvin end hos rotte. (62, 16).

1.4 Eliminering

1.4.1 Åndedrætsorganer

Der er efter intraperitoneal indgift af methyl(^{14}C)acrylat til marsvin fundet en pulmonal udskillelse af $^{14}\text{CO}_2$ svarende til 35,4% af dosis i løbet af 3 døgn, hovedparten efter få timer (62). Pulmonal udskillelse af andre metaboliter eller uomdannet methylacrylat er ikke undersøgt.

Der foreligger humane data angående pulmonal eliminering af uomdannet methylmethacrylat frigjort fra knoglecement under indsættelse af hofteledsproteser. Kontinuerlig infrarød monitoreringsteknik har vist, at den pulmonale eliminering af uomdannet methylmethacrylat varer fra 1,9 - 14,7 minutter afhængigt af omrøringstiden for cementen inden implantationen og operationsmetodikken. Koncentrationen af methylmethacrylat blev målt i vena cava inferior, men mængden af den til blodbanen afgivne mængde kunne ikke bestemmes, da minutvoluminet i vena cava inferior ikke blev målt. Det kan skønnes, at ca. 5% af den til blodbanen afgivne mængde blev udskilt via lungerne. Dette skøn kan ikke overføres til normale fysiologiske forhold, da det er vist, at der fra knogleimplantationsstedet frigøres fedtpartikler 50 - 70 μm store til blodbanen, og disse kan ikke passere lungekapillærene (61). Fedtpartiklerne fungerer antageligt som transportmedium for den lipofile monomer, og den pulmonale elimination bliver større end efter indgift af en tilsvarende mængde intravenøst (61).

I det side 17 omtalte forsøg med rotte, blev der efter peroral eller intravenøs indgift af methylmethacrylat fundet 84-88% elimination som CO_2 via lungerne. Mindre end 1% blev elimineret uomdannet (9). Efter intravenøs indgift til hund af methylmethacrylat 0,05 ml/kg (47 mg/kg), er der fundet en pulmonal elimination af uomdannet methylmethacrylat på mindre end 5% (17). Disse resultater kan ikke umiddelbart sammenlignes, da der blev anvendt forskellig undersøgelsesmetodik.

1.4.2 Nyrer

Der foreligger ingen humane data angående methylacrylat eller andre acrylater.

Der er efter oral eller intraperitoneal indgift af methylacrylat 0,40 mmol/kg (34,4 mg/kg) til mårsvin fundet thioetherudskillelse i urinen svarende til henholdsvis 13,5% og 31,9% af dosis inden for 3 døgn (62). I det side 15 omtalte forsøg med rotte, blev der iagttaget en øgning af thioetherudskillelsen på 6,6% af den indgivne dosis methylacrylat. Hæmning af carboxylesteraseaktiviteten medførte en stigning til 40,6%.

I det side 17 omtalte forsøg, hvor rotte fik indgivet methyl(¹⁴C) methacrylat, blev 4,7 - 6,6% af aktiviteten opsamlet i urin over 10 dage. Ca. 0,8% kunne identificeres som methacrylsyre og ca. 3% som andre sure metaboliter (9). Det fremgår ikke, om der blev søgt efter thioether. Som omtalt under biotransformation, blev der i et andet forsøg med rotte ikke påvist øgning af thioetherudskillelsen efter indgift af methylmethacrylat. Efter forbehandling af dyrene med carboxylesterase-inhibitor øgedes thioetherudskillelsen svarende til 11,0% af den indgivne mængde. (16).

1.4.3 Mave-tarmkanal

Der er efter indgift af ¹⁴C-mærket methylacrylat til mårsvin oralt eller intraperitonealt fundet en biliær udskillelse af aktivitet i de første ca. 20 timer. Udskillelsens procentuelle andel af de indgivne doser kan ikke beregnes ud fra de foreliggende data (62).

I det side 17 omtalte forsøg, hvor rotte fik indgivet methyl(¹⁴C) methacrylat fandt man efter oral indgift en fæcal udskillelse på ca. 3% af aktiviteten i løbet af 10 dage. Efter intravenøs indgift genfandt man 1,7% af aktiviteten i fæces (9).

1.5 Biologiske halveringstider

I rotteblod inkuberet med methylacrylat ved 37°C, blev der fundet et koncentrationsfald med et difasisk forløb: $t_{1/2} = 2,7$ og 20,9 min., tilsvarende fandtes for ethylacrylat 2,6 og 10,6 min. For diskussion: se metaboliseringsafsnittet side 14. Butylacrylat-koncentrationen aftog efter en monofasisk kurve med $t_{1/2} = 7,7$ min. (43).

Methylmethacrylat inkuberet i humant blod ved 20°C har vist et koncentrationsfald svarende til $t_{1/2} = 3$ timer. Methylmethacrylatkoncentrationen i de røde blodlegemer var 2 x plasmakoncentrationen, men metaboliseringshastigheden i cellerne var mindst 10 x mindre end i plasma (59). I en anden in vitro undersøgelse fandt man ved 37°C en halveringstid på 20 - 40 min. Det kunne konkluderes, at der er tale om en serum-carboxylesterase-katalyseret hydrolyse, idet halveringstiden for koncentrationen af methylmethacrylat inkuberet i demineraliseret vand var > 3,5 timer (15).

Ved inkubation af methylmethacrylat med blod fra hund ved 37°C, blev der iagttaget et eksponentielt fald i koncentrationen af monomeren (17). $t_{1/2}$ kan på kurven udmåles til ca. 45 min.

1.6 Faktorer, der påvirker den metaboliske model

Carboxylesterase-aktiviteten i vævene ser ud til at have stor betydning for metaboliseringen af både acrylater og methacrylater, idet den oxydative nedbrydning formodentlig forudgås af spaltning af esterbindingen. Det er i overensstemmelse hermed i forsøg med rotte vist, at hæmning af carboxylesterase-aktiviteten med tri- o-tolyl fosfat medfører en forskydning mod en anden metabolisk vej: Methylacrylat og methylmethacrylat kobles til glutathion i større omfang. (16).

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Den minimale lethale dosis for methyl- og ethylacrylat ved oral indgift til kanin er fundet 10-13 gange mindre end de tilsvarende doser for de mættede estre, altså methyl- og ethylpropionat. Acrylaternes toksicitet kunne altså for størstedelen tilskrives tilstedeværelsen af dobbeltbindingen. (73).

Det er i både in vitro (43) og in vivo dyreforsøg (16) vist, at methyl- og ethylacrylat kan kobles til glutathions -SH-gruppe under thioetherdannelse. Teoretisk kan denne kobling eller konjugering være forudgået af dannelsen af et meget reaktivt acrylesterepoxid, der har stor affinitet til glutathion (62), men dette er ikke undersøgt eksperimentelt.

Af ovenstående følger den teoretiske mulighed, at lokal og systemisk toksicitet af acrylater kan skyldes kraftig nedsættelse af koncentrationerne

af celle-beskyttende "non-protein sulfhydryls" (NPSH), for eksempel glutathion (43) og binding til enzymer med frie -SH-grupper med inaktivtion eller eventuelt destruktion af disse enzymer til følge. En anden teoretisk mulighed er binding til -SH-grupper i celledembraner; der kunne herved udløses irreversible forandringer med hel eller delvis destruktion af membranfunktionen til følge (62).

Acrylsyre har ikke affinitet til reaktion med -SH-grupper, carboxylesterase-aktiviteten i vævene kan altså forventes at have stor betydning for estrenes toksicitet (16). Det er da også i forsøg med rotte vist, at hæmning af carboxylesterase-aktiviteten potenserer den akut-toksiske effekt af methyl og ethylacrylat (63).

Methacrylater har, sammenlignet med acrylater, en lavere akut toksicitet, se tabel over oral LD₅₀ side 13. Dette kan skyldes, at ethylengruppen (med dobbeltbindingen) er mindre reaktiv på grund af -CH³-side-gruppen. Når dette tages i betragtning, kan ovenstående overvejelser angående acrylater muligvis gælde også for methacrylater, der f.eks. vides at kunne kobles til glutathion in vivo (rotte) efter indgift af carboxylesterase-inhibitor. (16).

For både acrylater og methacrylater gælder det, at også estrenes alkylradikal spiller en rolle for toksiciteten. Det er blevet vist eksperimentelt, at de mest lipofile acrylater og methacrylater også er de mindst akut-toksiske (oral LD₅₀ mus) (69). Her spiller fordelingsforholdene formodentlig ind, men estrenes alkylradikal påvirker desuden reaktiviteten af ethylen-gruppen (16).

3. ORGANEFFEKTER

3.1 Hud og slimhinder

Generelt har acrylater og methacrylater hudirriterende og allergiserende egenskaber. Af praktiske grunde omtales både hudirritation og hudallergi i afsnittet om hudallergi side 32.

Ekspostion af kaniner for luftkoncentrationer af methylacrylat på 328 mg/m³ (95,1 ppm) og af ethylacrylat på 1090 mg/m³ (272 ppm) gav anled-

ning til henholdsvis let og moderat conjunctival og nasal irritation. Effekterne var mere udtalte ved højere koncentrationer (62).

3.2 Andedrætsorganer

En undersøgelse fra 1945 påviste ingen mortalitet ved ekspostion af rotte, marsvin og kanin for methylacrylatdampe 328 mg/m³ i 50 x 7 timer, der var blot tegn på let nasal og conjunctival irritation hos kanin under forsøget. Der blev ikke fundet forandringer i luftvejene 2 måneder efter forsøgets afslutning. Alle kaniner og marsvin døde i løbet af 11-12 x 7 timers ekspostion for 817 mg/m³, rotte først ved 1990 mg/m³. Hos de dyr, der døde i forbindelse med ekspostionen fandtes ødematøse og blodoverfyldte luftveje, i lungerne desuden hæmorrhagisk eksudat, og tegn på skader i lungevævet (små- atelektaser og diffust emphysem). Toksiciteten af ethylacrylat var noget mindre, men af samme størrelsesorden. (73). Undersøgelsen er mangelfuld, da der kun er undersøgt få forsøgsdyr (2-5) og organ-undersøgelserne forekommer summariske.

Ekspostion af rotte og mus for acrylsyre 0, 14,7 mg/m³ (5 ppm), 73,5 mg/m³ (25 ppm) og 220,5 mg/m³ (75 ppm) 6 timer dagligt i 13 uger gav anledning til læsioner i næseslimhinden hos 17 af 20 rotter ved 220,5 mg/m³. Hos mus blev der iagttaget tilsvarende effekt, men helt ned til laveste dosisniveau. (Der var også forandringer hos et dyr i kontrolgruppen). I begge dyrearter var forandringerne specifikt relateret til næsehulens olfaktoriske epithel, det respiratoriske epithel var relativt uafficeret. I et testforsøg ved 661,5 mg/m³ (225 ppm) løbende over 14 dage blev der fundet udtalte forandringer i næse-slimhinden. (42). Forskerne refererer til fund af lignende læsioner i næse-slimhinden hos mus eksponeret for SO₂ 10 ppm (25 mg/m³) efter 72 timers kontinuerlig ekspostion. Forskergruppen refererer i en anden artikel (43) til en egen upubliceret undersøgelse (41), hvor langtidsekspostion af rotte og mus for ethylacrylat i koncentrationer equimolære med de for acrylsyre omtalte gav bemærkelsesværdigt lignende resultat med hensyn til slimhindeforandringer.

Der er foretaget lungefunktionsundersøgelser af methylmethacrylat-eksponerede arbejdere: 33 udsat for 102,5-205 mg/m³ (25-50 ppm) og 21 udsat for 20,5-102,5 mg/m³ (5-25 ppm). Grupperne blev underinddelt i rygere og ikke-rygere. Undersøgelserne viste ingen forskel mellem de eksponerede grupper og kontrolgrupperne: der var heller ingen forskel med hensyn til subjektiv angivelse af lungesyntomer. (14).

Eksposition af mus 2 timer dagligt i 10 dage for methylmethacrylat 6150 mg/m³ (1500 ppm) gav ikke anledning til histologiske lungeforandringer (eller organforandringer i øvrigt). (39).

Eksposition af frøer for methylmethacrylat 1640 mg/m³ (400 ppm) i 61 timer fordelt over en 7 dages periode reducerede slimtransporten på næse-mund-svælgets slimhinde, som tegn på nedsat ciliefunktion (71).

Eksposition af rotte for methylmethacrylat-dampe 475,6 mg/m³ (116 ppm) 8 timer dagligt i 5 dage pr. uge gennem 6 måneder gav hos alle undersøgte forsøgsdyr mikroskopiske skader i trachealslimhinden. Scanningselektronmikroskopi viste fravær af cilier og kraftig reduktion af mikrovilli. Det er usikkert om disse fund er en manifestation af cellulær skade eller et udtryk for cellulær immaturitet som følge af proliferative forandringer. (71).

Sammenfattende kan det på basis af foreliggende dyreeksperimentelle undersøgelser konkluderes, at kortvarig eksposition for acrylater og methacrylater ikke giver anledning til kroniske forandringer i luftvejene. Det er bemærkelsesværdigt, at langvarig eksposition for acrylsyre og ethylacrylat i lave doser har givet epithelforandringer i luftvejene af en anden lokalisation end eksposition for methylmethacrylat.

3.3 Lever

Udsættelse af forsøgsdyr for dødelige eller nær dødelige doser methylacrylat, ethylacrylat eller methylmethacrylat giver levernekroser (73, 65).

I den side 23 omtalte undersøgelse af arbejdere eksponeret for methylmethacrylat i dosisintervallet 20,5-202,5 mg/m³ (5-50 ppm) er også leverfunktionen undersøgt. Der var ingen forskel mellem eksponerede og kontrolgruppe med hensyn til alkaliske phosphataser, lactat-dehydrogenase (LDH) og serum-glutaminsyre-oxaleddikesyre-transaminase (S-GOT). Total-bilirubin og albumin var signifikant forskellige mellem grupperne, men forandringerne var "til det bedre" for de eksponerede. (14). I modsætning hertil, har en russisk forfattergruppe mistanke om toksisk leverpåvirkning i en gruppe "høj-eksponerede". Ca. 1/4 havde let lever-forstørrelse og blandt laboratorieprøverne kan nævnes nedsat albumin-globulin ratio hos 45%. (18). For nærmere detaljer angående eksposition se side 38.

Leverfunktionen er blevet undersøgt på en række patienter (n=52), der har undergået total hofte- eller total knæoperation under anvendelse af methylmethacrylat-holdig knoglecement. Leverspecifik alkalisk phosphatase og gammaglutamyl transpeptidase viste let, men ikke statistisk sikker stigning. Der var mere udtalte enzymstigninger hos patienter, der også havde modtaget halothan anæsthesi. Værdierne normaliseredes inden for 14 dage. (24).

Der er hos mus fundet øget søvnperiode på pentobarbital efter 3 daglige, få minutter varende eksponeringer for methyl- og ethylmethacrylat i meget høje koncentrationer (henholdsvis 164.200 mg/m³ og 84.790 mg/m³). Resultatet indikerer en hæmmende effekt på "drug-metabolizing enzymer", eventuelt en generel enzyminhibition på grund af uspecifik levertoksicitet. (30). Hos mus eksponeret for methylmethacrylat-dampe 1640 mg/m³ (400 ppm) i 160 timer blev der fundet en signifikant reduceret søvnperiode på pentobarbital tydende på enzyminduktion ved denne langt lavere dosis. Der fandtes også effekt i samme retning ved en koncentration på 475,6 mg/m³ (116 ppm), dog ikke statistisk signifikant. Ved levermikroskopi fandtes degenerative forandringer uden relation til dosis og eksponeringstid, men der var tilsvarende forandringer i kontrolgruppen. (71).

3.4 Nyrer

Acrylater og methacrylater kan forårsage degenerative forandringer i nyrene på forsøgsdyr, men først ved doser, som i øvrigt giver svære toksiske symptomer og organforandringer. (65, 73).

Analyser af blod-urea-nitrogen (BUN) hos arbejdere eksponeret for methylmethacrylat har ikke givet holdpunkter for påvirkning af nyrefunktionen (14).

Eksposition af rotte for methylmethacrylat 475,6 mg/m³ (116 ppm) i 8 timer dagligt 5 dage pr. uge påvirkede ikke nyrefunktionen; der blev fundet normal blod-urea-nitrogen efter en samlet ekspositionstid på 542 timer. Histopatologisk undersøgelse af nyrene viste normale forhold. (71).

3.5 Blod og bloddannende organer

I en russisk undersøgelse af methylmethacrylat-eksponerede blev der i den høj-eksponerede gruppe for begge køn påvist signifikant nedsat hæmoglobin og erythrocyttal i forhold til gældende standard. For de kvindelige arbejderes vedkommende var der desuden signifikant nedsættelse af begge disse parametre i den høj-eksponerede gruppe i forhold til den lav-eksponerede gruppe. (18). For nærmere detaljer vedrørende undersøgelsen se side 38. I samme undersøgelse er der desuden nævnt en tendens mod leucopeni, absolut lymfopeni og monocytose, men der er tale om summariske procentuelle angivelser, ikke statistisk bearbejdede tal som ovenfor.

Der er i en amerikansk undersøgelse af 66 methylmethacrylat-eksponerede ikke fundet signifikante forskelle mellem eksponeringsgrupperne 0-20,5 mg/m³, 20,5-102,5 mg/m³ og 102,5-205 mg/m³ med hensyn til hæmoglobin og leucocyttal. (14).

Humane polymorfkernede leucocyters bakteriedræbende egenskaber in vitro hæmmes signifikant af en methylmethacrylat-koncentration på 0,156% (1.560 mg/l) og derover. (55). Der er påvist inhibition til halvdelen af det normale af stimulerede humane lymfocytters respons ved en methylmethacrylat-koncentration på 0,078%-0,0125% (780-125 mg/l). (53). Disse 2 undersøgelser har hovedsagelig relevans for infektionsprofylaksen i orthopædkirurgien.

3.6 Effekt på mave-tarmkanalen

Der er ved forsøg med en enkelt person påvist hæmning af peristaltisk aktivitet i ventriklen ved eksposition for methylmethacrylat-dampe. Effekten indtrådte næsten momentant ved begyndelsen af ekspositionen. Luftkoncentrationen af methylmethacrylat blev ikke målt (67).

Ved eksposition af hund for dampe af methylmethacrylat 8200 mg/m³ (2000 ppm) iagttog man udtalt inhibition af tarmperistaltikken. Det inhibitoriske respons blev ikke blokeret af bilateral vagotomi, spinal overskæring, splanchnectomi eller intravenøs administration af ganglieblokker. Det kunne derfor konkluderes, at der var tale om en direkte inhibition af tarmens glatte muskulatur. (69). Der er fundet en tilsvarende effekt på isoleret marsvine-ileum. Denerveret væv viste samme respons, blot kræ-

vedes længere tid. Det er muligt, at en del af den inhibitoriske effekt skyldes lokal virkning af methylmethacrylat på neuronale elementer i tarmvæggen. (36).

3.7 Hjerte og blodkar

Der er i en russisk undersøgelse af 225 methylmethacrylat-eksponerede arbejdere (se også side 38) fundet en overhyppighed af forhøjet blodtryk. Desuden blev der fundet EKG-forandringer hos et stort antal eksponerede. Ca. 40% i den høj-eksponerede gruppe udviste dysfunktion i myocardiets repolariserings-fase: EKG viste affladning og invertering af T- takker og let sænkning af ST-intervallet. Der var mindre udtalte forandringer i den lav-eksponerede gruppe. Desuden blev der fundet forlængelse af kontraktionsfasen hos mange høj-eksponerede, dette anføres at være karakteristisk for "hypodynamisk syndrom". (18).

I en amerikansk undersøgelse af 66 methylmethacrylat-eksponerede arbejdere (se også side 38) blev der ikke fundet signifikante forskelle i puls og blodtryk i løbet af arbejdsdagen og ingen forskel i blodtryk i forhold til en kontrolgruppe. (14).

Der er hyppigt beskrevet blodtryksfald hos patienter i forbindelse med implantation af methylmethacrylat-holdig knoglecement (61). I en undersøgelse (n=38) er der ved samtidig koncentrationsmåling af monomeren i vena cava inferior og intraarteriel blodtryksmåling fundet "parallelle" kurveforløb. Blodtrykket faldt samtidig med stigende monomerkoncentration og normaliseredes, da denne koncentration faldt mod nul efter et par minutter. Monomerkoncentrationen var maksimalt 1 mg/liter. Blodtryksfaldet blev i nogen grad modvirket af atropin, og forfatterne diskuterer den mulighed, at det udløses via vagusstimulation i lungerne.

I forsøg med hund er der først ved koncentrationer, der langt overstiger ovennævnte, fundet markante blodtryksfald. Ved bolus-injektion af 47,2 mg/kg (0,05 ml/kg) blev der konstateret et næsten omgående markant blodtryksfald, når der blev injiceret i arteria carotis og aorta thoracalis. Blodtryksfaldet satte langsomt ind ved injektion i vena porta. (25).

Methacrylsyre og en serie på 12 forskellige methacrylater har vist effekt på isoleret kanin-hjerte ved en eller flere af koncentrationerne: 1 : 1000,

1 : 10.000 og 1 : 100.000 (volumen/volumen). Eksempelvis havde methacrylsyre, methylmethacrylat og ethylmethacrylat en deprimerende effekt på hjertefrekvens og kontraktionskraft ved alle 3 koncentrationer. Effekten blev skønnet at være irreversibel, idet hjerteaktionen ikke var normaliseret 30-35 minutter efter ophør af ekspositionen. (44). Samme gruppe af stoffer er blevet undersøgt ved intravenøs infusion på hund. Methacrylsyre 9,5 mg/kg (0,0095 ml/kg), methylmethacrylat 14,1 mg/kg (0,0149 ml/kg) og ethylmethacrylat 15,5 mg/kg (0,017 ml/kg) medførte nedsættelser i systolisk blodtryk på ca. 35%. Respirationsfrekvensen blev øget med ca. 50%. Andre af de undersøgte methacrylater viste difasisk blodtryksrespons; efter et initialt fald blev der iagttaget en hypertensiv effekt. Et af stofferne (dimethylaminoethylmethacrylat) gav udelukkende et hypertensivt respons. (45).

3.8 Centralnervesystemet

Der foreligger en ret omfattende russisk litteratur angående kronisk intoksikationsyndrom hos arbejdere med langvarig eksposition for methylmethacrylat-dampe. En nyere undersøgelse (18) udmærker sig fremtidigere ved at have ret gode ekspositionsdata. Den høj-eksponerede gruppe (8-26 års ansættelse) var gennemsnitligt eksponeret for 45-300 mg/m³. Ved den lav-eksponerede gruppe (3-6 års ansættelse) var der fundet koncentrationer på 4-20 mg/m³. Alle personer i førstnævnte gruppe og 22% i sidstnævnte havde klager som: "Persisterende hovedpine, svimmelhed, nedsat hukommelsesfunktion, irritabilitet, "let til tårer", smerter i ekstremiteterne o.s.v.". CNS-syndromerne blev klassificeret efter sværhedsgrad og reversibilitet i stadium I = astheno-neurotisk syndrom og stadium II = astheno-organisk syndrom. I den høj-eksponerede gruppe på ialt 135 personer havde 21 astheno-neurotisk og 43 astheno-organisk syndrom. Undersøgelsen gør ikke nærmere rede for hvilke diagnostiske kriterier, der er lagt til grund for disse "syndrom-diagnoser", f.eks. fremgår det ikke, om der er udført neuropsykologiske undersøgelser. Angående ekspositionsdata, se i øvrigt afsnit 8.2, side 38.

I en amerikansk spørgeskemaundersøgelse af 66 arbejdere eksponeret for methylmethacrylat (nærmere detaljer se side 38) blev der ikke fundet overvægt af aktuelle CNS-klager i de eksponerede grupper. Ved de to højeste eksponeringsniveauer (20,5-102,5 mg/m³ og 102,5-205 mg/m³) var der på spørgsmål om tidligere CNS-symptomatologi flere positive svar end i

kontrolgruppen med overvægt af klager som svimmelhed, tremor og træthed, dog ikke statistisk sikker. (14).

Eksposition for dampe af methylmethacrylat ved meget lav koncentration: 16,4 mg/m³ (4 ppm) har givet anledning til klager over kvalme og appetitløshed. (27).

Sidstnævnte er blevet belyst i et forsøg, hvor rotte blev eksponeret for dampe af methylmethacrylat 1640 mg/m³ (400 ppm) under samtidig afledning fra elektroder placeret i CNS. Der blev fundet specifik nedsættelse af udladningerne fra laterale hypothalamus, der er involveret i appetitreguleringen, medens aktiviteten i de øvrige dele af CNS ikke påvirkedes. Forfatterne kunne konkludere, at fundene er konsistente med beretningerne om appetitløshed hos methylmethacrylat-eksponerede. (27).

Lugtærskler:

		Ref
Ethylacrylat	0,0019 mg/m ³ (0,00047 ppm)	(5)
Butylacrylat	0,52 mg/m ³ (0,1 ppm)	(ACGIH 1976)
Methacrylsyre	10 mg/m ³	(60)
Methylmethacrylat	0,86 mg/m ³ (0,21 ppm)	(5)

3.9

Perifere nervesystem

Der er beskrevet nekroser af fingerpulpa med analgesi hos personer, der håndterer methylmethacrylat. (46). Der er desuden beskrevet persisterende håndparæstesier hos kirurger, som har udviklet allergiske kontakteksemer over for methylmethacrylat; mekanismen er ukendt, men den er formodentlig af allergisk karakter. (20). Intraneural injektion af methylmethacrylat i perifer marsvinenerve medførte lysis af myelinskede og akse-cylinder(47).

Hvile- og aktionspotentiale er blevet undersøgt i perifer nerve (frø, n. ischiadicus med fjernet nerveskede) ved forskellige methylmethacrylat-koncentrationer. Ved koncentrationen 100 mM (10.000 mg/l) sås irreversibel depolarisering tydende på vævsskade. Ved koncentrationerne 5-50 mM (500-5.000 mg/l) sås reversibelt dosisafhængigt fald af aktionspotentialet og hyperpolarisering af membranen. - De homologe ethyl-, allyl- og n-butyl- estere fremkaldte større effekt, hvorimod natriummethacrylat ikke

havde virkning. Isobutylesteren var mindre effektiv en methylmethacrylat. Estrene udviste som uladede molekyler de generelle egenskaber af lipid- opløselige stoffer. Ved lave koncentrationer virker disse stoffer membranstabiliserende og ved høje, lytiske koncentrationer ses irreversible skader på både excitable og inexcitable membraner (7).

3.10 Reproduktionsorganer

Ingen data foreligger.

3.11 Foster

Der foreligger ingen humane data.

Der er hos drægtig hunrotte påvist en dosisafhængig effekt på embryo og foetus ved intraperitoneal indgift af acrylsyre og en række methacrylater: Methylmethacrylat, ethylmethacrylat, n-butylmethacrylat, isobutylmethacrylat og isodecylmethacrylat. Hver af testsubstanserne administreredes intraperitonealt i doser på 1/10, 1/5 og 1/3 af akut LD-50 på 5, 10 og 15 gestationsdag. LD-50 doserne for testsubstanserne var (med rækkefølge som oven for): 0,0225 ml/kg, 1,33 ml/kg, 1,22 ml/kg, 2,30 ml/kg, 1,40 ml/kg og 2,47 ml/kg. Alle stofferne havde en eller flere af følgende effekter: Øget antal resorptioner, nedsat fødselsvægt, skeletmisdannelse og andre misdannelser. Hyppigst blandt misdannelserne var hæmangiomer, eksempelvis 16,7% ved højeste methylmethacrylat-dosis. (Også en af kontrolgrupperne injiceret med bomuldsfrøolie havde 15,4% skeletmalformationer). Det nævnes i artiklen, at abnormiteterne påvist ved denne undersøgelse var af samme karakter som ved en lignende undersøgelse af en gruppe phthalatestere. Imidlertid var incidensen af abnormiteter større hos de phthalatester behandlede rotter (64). Det må betegnes som en afgørende mangel ved undersøgelsen, at der ikke er redegjort for eventuelle toksiske effekter hos de eksponerede moderdyr, der er f.eks. ikke foretaget sammenligning af vægtøgningen i gestationsperioden mellem eksponerede dyr og kontroldyr.

Ethylacrylat er blevet indgivet til rotte via oral tube i doserne 25 - 50 - 100 - 200 - 400 mg/kg 7-16 dag af gestationsperioden. Antallet af resorptioner steg med stigende doser, der var signifikant forøgelse fra 100 mg/kg og opfeft. Der blev ved alle dosisniveauer iagttaget signifikant

øget antal skeletabnormiteter: Forsinket ossifikation af sternbrae, craniedefekter og/eller manglende korte ribben. Moderdyrenes vægtøgning var nedsat ved alle dosisniveauer, nedsættelsen var signifikant ved 25, 50, 100 og 400 mg/kg. (57). Der foreligger ikke publicerede resultater angående eventuel forekomst af misdannelser i interne organer.

Ved eksposition af drægtig hunrotte for ethylacrylat 600 mg/m³ blev der fundet øget antal misdannelser. Der var samtidig tegn på maternel toksicitet. Ved en koncentration på 200 mg/m³ blev der hverken fundet tegn på maternel toksicitet eller påvirkning af embryo eller foetus. (48).

Ved eksposition af drægtige hunmus for methylmethacrylat 5453 mg/m³ (1330 ppm) er der fundet let øget foetalvægt, der var ingen tegn på foetal toksicitet eller teratogen effekt. Der var ingen forskel i antal fostre i den eksponerede og den ueksponerede gruppe. (39).

LT-50 (Lethal Time-50%) er hos hunrotte bestemt til 72,2 minutter ved en methylmethacrylat-koncentration på 110.000 mg/m³. Drægtige hunrotter udsattes dag 6-15 i gestationsperioden for 1/4 og 3/4 af LT-50 (samme koncentration). Der fandtes evidens for embryoføtal toksicitet og væksthæmning samt øget hyppighed af misdannelser. Sidstnævnte sås dog kun i højeste dosisgruppe, hvor maternel fødeindtagelse og vægtøgning var nedsat. (51).

3.12 Endokrine kirtler

En ny russisk undersøgelse har fundet hormon-forskydninger og forandringer i lipidmetabolismen ved kronisk, erhvervsmæssig methylmethacrylat-intoksikation. Der blev fundet et forøget insulin-niveau og et reduceret niveau af somatotropt hormon hos de eksponerede. Samtidig var trijodthyronin (T₃) forhøjet, og denne forhøjning var i stand til at "balancere" den lipidæmiske virkning af de andre hormon-forskydninger: se-cholesterol og se-triglycerider var normale. Ved ophør af ekspositionen skete ingen markante ændringer i koncentrationerne af insulin og somatotropt hormon, men T₃ blev normaliseret og se-cholesterol og se-triglycerider viste markant forhøjede værdier. Det blev konkluderet, at gld. thyr. ser ud til at have en vigtig kompensatorisk funktion hos langvarigt methylmethacrylat-påvirkede ved at modvirke hyperlipidæmi, der er en vigtig faktor for udvikling af arteriosclerose. (33). Undersøgelsen er behæftet med åbenlyse

mangler, der er f.eks. ikke gjort rede for ekspositions-niveauer og tidsrum, og kontrolpersonerne synes tilfældigt udvalgt, men fundene er så interessante, at de alligevel er referet.

En vestlig undersøgelse af methylmethacrylat-eksponerede (n=66, se også side 38) har påvist signifikant nedsat serum-glucose ved højeste eksponeringsniveau (102,5-205 mg/m³). (14).

4. ALLERGI

4.1 Hud

"Simple" monomerer

Methylacrylat 20% i olivenolie har givet anledning til lokalirriterende effekt hos 10/30 forsøgspersoner ved aflæsning efter 48 timer. Reaktionen bestod i rødme, som ikke gik uden for testområdet, der var ingen kløen eller vescikler. Der blev fundet hudirriterende effekt ned til en testkoncentration på 5%, men ingen effekt ved 1%. Efter testrepetition blev der hos 2/22 fundet reaktioner af allergisk natur, verificeret ved biopsi og mikroskopisk undersøgelse. (10). Der er beskrevet et tilfælde af hudallergi over for en fugemasse indeholdende en ukendt mængde ethylacrylat. Der var krydsreaktion over for butylacrylat, men ikke over for methylacrylat. (22).

Ved testning af 54 personer med methylmethacrylat, 20% i olivenolie, blev der i ingen af tilfældene påvist hudirritation og ved test-repetition ingen allergiske reaktioner. Herefter blev 30 personer testet med ufortyndet methylmethacrylat (tilsat 1% hydroquinon). Ved aflæsning efter 48 timer blev der i kun et enkelt tilfælde fundet let hudirritation. Efter test-repetition fandtes hos 3/20 reaktioner med kraftig rødme, ødem og evt. småvescikler og intens hudkløe. Biopsi og mikroskopi viste et billede foreneligt med allergisk eksem med lymfocyt-infiltration langt ned i underhuden. Testning med hydroquinon 1% i vaseline gav negativt resultat. (10).

Håndværksmæssig bearbejdning af ikke fuldt polymeriseret methylmethacrylatholdigt materiale har siden 1950'erne givet anledning til en række

tilfælde af allergisk kontakteksem, især beskrevet blandt tandteknikere, tandlæger og orthopædkirurger (19, 20). Et specielt træk ved eksemmer lokaliseret til fingerspidserne er paræstesier i form af brænden, prikken og let følelseløshed. Paræstesierne kan bestå i adskillige uger efter at eksemmet er svundet, og skyldes formentlig, at methylmethacrylat kan gennemtrænge skadet hud og udøve toksisk effekt på nerveenderne. (20). Denne antagelse bekræftes af, at dyreeksperimentelle undersøgelser har vist lysis af myelinskede og aksecylindere ved intraneural injektion af methylmethacrylat i perifer nerve (47). Forebyggelse af eksemmerne er vanskelig, idet f.eks. kirurgiske gummihandsker er gennemtrængelige for monomeren. (54). Den erhvervsmæssige risiko for disse eksemmer kendes ikke med sikkerhed, et eksempel fra en protesefabrik, hvor der forekom massiv hud-eksposition for en geleagtig, methylmethacrylat-holdig masse giver dog et fingerpeg. Efter nogle måneders eksposition udviklede 8 af 15 ansatte moderate til kraftige eksematøse hudforandringer. Der kunne hos to af disse påvises allergi over for methylmethacrylat. (56).

Kontaktallergi over for ethyl- og butylmethacrylat synes sjælden. Af 542 patienter rutinemæssigt testet på grund af eksemmer (multi-center undersøgelse) fandtes kun to positive allergiske reaktioner over for ethylmethacrylat, den ene af disse reagerede også over for butylmethacrylat. (32).

Der er beskrevet et enkelt tilfælde af allergisk kontaktdermatitis over for hydroxyethylmethacrylat, hvor huderuptionen var ledsaget af gastro-intestinale symptomer: kvalme og diarré. De gastro-intestinale symptomer gentog sig ved lappeprøvning med hydroxyethylmethacrylat. Den pågældende havde persisterende paræstesier i fingerspidserne, også efter at eksemmet var svundet. Forfatteren viste i øvrigt, at hydroxymethylmethacrylat passerer vinylhandsker. (37).

Der er siden 1950'erne beskrevet kontakt-allergi over for industrielt anvendte lime indeholdende acrylater eller methacrylater og tilsvarende lime til fixering af kunstige negle. (35). Udredningen af tilfældene kan være vanskelig, idet limene kan indeholde flere enkeltstoffer med allergiserende egenskaber. F.eks. er limene i visse tilfælde stabiliseret med hydroquinon 0,1% og de relevante testkoncentrationer for hydroquinon er 2%. Testning med selve produktet eller en fortynding heraf vil altså kunne give falsk negative resultater, såfremt den pågældende har hydroquinon-allergi. (35).

Der forekommer ikke sædvanligvis kryds-allergier mellem acrylater og methacrylater, hvorimod der ofte påvises kryds-allergi inden for grupperne. I én undersøgelse blev der således hos to personer fundet kryds-allergi over for en række acrylater, medens der ikke var reaktion over for den almindeligst anvendte test-substans: methylmethacrylat. I undersøgelsen påvises i øvrigt en interessant kryds-reaktion for hydroxypropylacrylat og hydroxypropylmethacrylat. Resultatet antyder, at esternes alkylradikal i visse tilfælde kan fungere som haptent og overskygge organismens normale haptent-distinktion mellem acrylater og methacrylater. (28).

Det kan sammenfattende konkluderes, at methylacrylat har moderat-kraftig irritativ effekt på intakt hud, methylmethacrylat har derimod kun ringe irritativ effekt på intakt hud. Ved hyppigt gentagen hud-eksposition vil begge stoffer (samt formodentlig andre acrylater og methacrylater) give anledning til en høj hyppighed af eksematøse forandringer, hvoraf en del vil være af allergisk natur. Stoffernes allergene potentielle må betegnes som moderat.

Di- og polyfunktionelle acrylater og methacrylater

Siden begyndelsen af 1970'erne har der været en stigende anvendelse af photosensitive produkter, hvis hovedbestanddele er makro-molekyler, resiner med talrige reaktive endegrupper, samt mindre bifunktionelle (evt. multifunktionelle) molekyler, der f.eks. kan være diacrylater eller dimethacrylater. Ved bestråling af produktet med ultraviolet lys opstår på få sekunder et fast netværk, idet makromolekylerne forbindes ved "broer" af mindre molekyler. Dette er baggrunden for trykfarver, der tørrer på få sekunder ved udsættelse for ultraviolet lys, for photo-præpolymere trykplader til erstatning af blytsats samt endelig photo-elastomere trykplader til trykning på f.eks. papemballage. (35). Produktionsprocesserne medfører ofte hudkontakt med ikke fuldt polymeriseret materiale og dette har i en række tilfælde medført toksiske og allergiske eksemmer. (34). I et tilfælde identificeredes diacrylatet tetraethylenglycol-diacrylat som årsag til kraftig hudirritation med blæredannelse hos en række typografer. Nogle udviklede desuden allergisk kontakteksem. Substitution af det pågældende diacrylat med det tilsvarende dimethacrylat medførte ophør af symptomerne. (4). Produkterne indeholder foruden de oven for nævnte hovedbestanddele en photoinitiator og evt. yderligere additiver, f.eks. fortyn-

ningsmidler, farvestoffer og fillers. Samme produkt kan endvidere indeholde flere forskellige resiner. (35). Den dermatologiske udredning vanskeliggøres af, at det ofte er vanskeligt at fremskaffe detaljerede oplysninger om produkternes sammensætning.

Ved undersøgelse af en række diacrylater blev samtlige fundet hudirriterende ved koncentrationen 3% i olivenolie; der var i ingen af tilfældene hudirritation ved koncentrationen 0,1%. De undersøgte dimethacrylater var ikke lokalirriterende ved førstnævnte koncentration. Dyreeksperimentelle undersøgelser bekræftede, at diacrylater er mere lokalirriterende end dimethacrylater. Ved Magnusson and Kligmans metode kunne stoffer fra begge grupper fremkalde forsinket hypersensitivitet. Der blev fundet krydsreaktioner inden for gruppen diacrylater og inden for gruppen dimethacrylater, men ikke mellem grupperne. Dette var i god overensstemmelse med kliniske observationer. (11).

4.2 Luftveje

Der foreligger ingen relevante undersøgelser.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER

5.1 Mutationer i modelsystemer

26 acrylater (bl.a. methyl- og ethylacrylat), 14 methacrylater (bl.a. methyl- og ethylmethacrylat) og 12 dimethacrylater er i en undersøgelse fundet uden mutagen aktivitet over for *Salmonella Typhimurium* med og uden metabolisk aktivering med rotte-lever homogenat. (74).

Methylacrylat er ikke fundet mutagen ved undersøgelse med modificeret Ames test, heller ikke efter metabolisk aktivering med rotte-lever homogenat. (40).

Acrylsyre og methylmethacrylat er blevet testet over for *Salmonella Typhimurium* med og uden rotte- og hamster-lever homogenat. Der blev ikke påvist mutagen effekt. (31).

En enkelt undersøger har fundet methylmethacrylat mutagent over for *Salmonella Typhimurium* efter inkubation med rotte-lever homogenat. Ved en koncentration på 34 mmol/l (3400 mg/l) havde methylmethacrylat 28% af den mutagene aktivitet af en equimolær dosis dimethylnitrosamin, et kendt mutagen og carcinogen. (58).

5.2 Kromosomskader

Der foreligger ikke publicerede undersøgelser.

6. CANCEROGENE EFFEKTER

Der foreligger ingen epidemiologiske data.

En foreløbig resultatopgørelse meddeler statistisk sikker overhyppighed af cancer i mavesækken på forsøgsdyr (art?), som har fået indgivet ethylacrylat via foderet. (1).

I et forsøg blev der sat methylmethacrylat til rattes drikkevand i koncentrationer fra 0 til 8200 mg/m³ (0 til 200 ppm) over en periode på 2 år. Histopatologisk undersøgelse afslørede ingen forandringer, som kunne tilskrives methylmethacrylat i de eksponerede grupper. Forfatterne nævner ikke hvilke organer, der blev undersøgt (8).

IARC monografien 1979 konkluderer angående eventuel carcinogen effekt af methylmethacrylat, at foreliggende data ikke tillader evaluering, og at der er behov for yderligere dyre-eksperimentelle undersøgelser og epidemiologiske studier. (26).

7. EKSPONERINGSINDIKATORER

7.1 Luftkoncentrationer

Luftens indhold af acrylater og methacrylater kan bestemmes ved gaschromatografiske metoder efter opsamling på rør med aktivt kul, se også APPENDIX II.

7.2 Biologiske indikatorer

Der findes ingen passende kvantitative biologiske indikatorer. Måske vil man i fremtiden kunne anvende bestemmelse af specifikke thioetere i urinen.

8. SAMMENHÆNG MELLEMEKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

8.1 Effekter af eenangseksposering

Forsøgsdyr, der inhalerer methyl- eller ethylacrylat i meget høje koncentrationer dør under et billede af voldsom slimhindeirritation, lungeødem, lethargi, kramper og eventuelt opistotonus. Ved postmortel undersøgelse ses der foruden tegn på lungeødem også degenerative forandringer i lever, nyrer og hjerte. (73). LC-50, rotte, 4 timer, methylacrylat er bestemt til 4100 mg/m³ (49).

Dødeligt forløbende forgiftninger hos forsøgsdyr som følge af inhalation af meget høje koncentrationer methylmethacrylat viser et billede af CNS-depression ofte forudgået af ataxi. Hos hund er der ofte opkastninger, kraftig salivation og tegn på slimhindeirritation. Postmortel undersøgelse viser degenerative forandringer i lever og nyrer. Der er iagttaget hjerteaktion efter ophør af respirationen, hæmning af respirationscentret i CNS menes derfor at være den umiddelbare dødsårsag. (65). LC-50, rotte, 4 timer, methylmethacrylat er ca. 29000 mg/m³. (72).

Hos forsøgsdyr, der overlever en kraftig, akut eksposition for acrylater eller methacrylater er der ikke iagttaget permanente organskader. (73,65). Heller ikke hos mennesket er der beskrevet varig organskade ved kortvarig eksposition for stofferne i høje koncentrationer. Dette skyldes formentlig, at den kraftige og gennemtrængende lugt fungerer som en effektiv advarsel ved større udslip fra industri anlæg, lagertanke og lignende, og at ekspositionen som følge heraf bliver meget kortvarig.

8.2 Effekt af langvarig eksponering

En amerikansk undersøgelse af 91 methylmethacrylat-eksponerede arbejdere opererer med følgende grupper (8 timers tidsvægtet gennemsnit):

<u>Eksposition</u>	<u>Antal</u>
1. 20,5 mg/m ³ eller mindre end 2 måneder	13
2. 20,5 - 102,5 mg/m ³	20
3. 102,5 - 205 mg/m ³	33
4. Ikke løbende, men tidligere i mere end et år	25
5. Ikke eksponeret kontrolgruppe	43

Der blev søgt efter kroniske effekter ved udspørgen om tidligere symptomer, ved måling af blodtryk, lungefunktionsundersøgelser, urinanalyser og blodkemi. I de højest eksponerede grupper fandt man følgende statistisk signifikante forandringer:

Serum-glucose var nedsat og serum-cholesterol forøget. Blod-urea-nitrogen (BUN), serum-albumin og total bilirubin var alle forskudt i "gunstig" retning. Se-triglyserider var let forhøjede i de højest eksponerede grupper, dog ikke statistisk signifikant (p-værdi ikke anført). Ved udspørgen blev der desuden påvist overhyppighed af hudproblemer og hud-allergiske problemer i de højest eksponerede grupper, og man fandt overhyppighed af tidligere, men ikke aktuelle symptomer fra centralnervesystemet. (14). Undersøgelsen præsenterer ingen objektiv beskrivelse af eventuelle aktuelle hudlidelser, og der blev ikke foretaget neuropsykologiske undersøgelser.

En russisk undersøgelse af 225 methylmethacrylat-eksponerede arbejdere har en lav- og en høj-ekspositionsgruppe. Gruppe I bestående af 56 mænd og 34 kvinder havde været beskæftiget i 3 - 6 år. Der var kun konstateret beskedne overskridelser af gældende hygiejniske grænseværdi (10 mg/m³). Gruppe II bestod af 119 kvinder og 16 mænd med en beskæftigelsestid på 8 - 26 år. Hygiejniske grænseværdi var overskredet i 72 - 98% af tilfældene, afhængigt af målepositionen. (18). Ifølge en anden russisk kilde var gennemsnitskoncentrationen på nogle målepositioner 300 mg/m³, øvrige nævnte værdier var gennemsnitligt 45 - 100 mg/m³. (6). Forfatterne til førstnævnte artikel anfører, at der i gruppe 2 forekom 21 tilfælde af "astheno-neurotisk" og 43 tilfælde af "astheno-organisk" syndrom, jævnfør

afsnit 3.8. Personer med astheno-organisk syndrom havde foruden symptomerne fra centralnervesystemet en overhyppighed af myocardiepåvirkning, leverfunktionsforstyrrelser og forstyrrelser i blodbilledet. (18).

En anden russisk undersøgelse beskriver forstyrrelser i endokrine kirtlers funktion hos methylmethacrylat-eksponerede, se afsnit 3.12. (33). Undersøgelsen indeholder ingen data angående omfanget af ekspositionen.

Hos rotte og mus har langtidsinhalation af acrylsyre 220,5 mg/m³ (75 ppm) medført nekrotiske forandringer i næseslimhindens olfaktoriske epithel. Hos mus blev forandringerne også iagttaget ved lavere koncentrationer, se side 23. I modsætning til de øvrige forsøgsdyr fandtes der nedsat vægtøgning hos hunnus ved de højeste dosisniveauer, iøvrigt havde ingen forsøgsdyr behandlingsrelaterede forandringer ved blodkemi, urin-analyser og histopatologiske undersøgelser. (42). Samme forskergruppe har fundet tilsvarende slimhindeforandringer hos rotte og mus langtids-eksponeret for ethylacrylat i equimolære koncentrationer. (41,43).

Inhalation af methylmethacrylat ved tilsvarende langtidsforsøg (dog 6 måneder istedetfor 3 måneder) gav anledning til mikroskopiske læsioner i trachealslimhinden, se side 24. Iøvrigt påvist intet abnormt ved blodkemiske og histopatologiske undersøgelser. (70,71).

9 FORSKNINGSBEHOV

Epoxid-dannelse spiller eventuelt en rolle for metabolisme og toksicitet af acrylater og methacrylater (62). Dette vil evt. kunne afklares ved påvisning af dioler opstået ved hydrering af epoxidene.

Der bør foretages videnskabelige undersøgelser af grupper erhvervsmæssigt eksponeret for methylmethacrylat, som er langt det hyppigst anvendte stof. Ekspositions-niveauerne skal søges klarlagt og egnet kontrolgruppe findes. Undersøgelserne bør rettes imod:

- 1) Evt. kroniske neurotoksiske effekter. (Neuropsykologiske undersøgelser).
- 2) Evt. perifere neuropathier.
- 3) Evt. skadelige effekter på interne organer : Især hjerte, lever og bloddannende organer.
- 4) Evt. forstyrrelser i endokrine kirtlers funktion. Det vil have stor interesse også at undersøge tidligere eksponerede, jævnfør afsnit 3.12.

- 5) Evt. hudsygdomme og allergier.
- 6) Evt. skader på slimhinder, evt. lungefunktionsnedsættelse.

Der bør foretages yderligere undersøgelser til afklaring af evt. genotoksiske effekter. Der er et stort behov for langtids-dyreforsøg med henblik på eventuelle carcinogene effekter.

10 DISKUSSION OG VURDERING

Oxydativ nedbrydning efter spaltning af esterbindingen spiller en vigtig rolle for biotransformationen af både acrylater og methacrylater. Det er f.eks. i forsøg med rotte vist, at methylmethacrylat næsten 100% biotransformeres via den normale intermediære metabolisme uden om "foreign compound metabolisme" eller cytochromsystemet. (9). Dette system spiller formentlig alligevel en rolle for metabolismen af methylmethacrylat, idet lavdosisinhalation inducerer og højdosisinhalation supprimerer metabolismen af pentobarbital, se skemaet side 42.

Kobling til -SH-grupper spiller antagelig en betydelig rolle for acrylaters og methacrylaters toksicitet. (16). Fundene ved to inhalations-undersøgelser på dyr har imidlertid gjort denne teoretiske mulighed noget tvivlsom. Acrylsyre og ethylacrylat gav omtrent ens skader på det olfactoriske næse-epithel, se side 23. (43). Dette antyder en fælles toksikologisk mekanisme, og denne kan ikke have relation til kobling med -SH-grupper, da acrylsyre ikke har denne reaktionstilbøjelighed (16).

Acrylater har større lokalirriterende effekt på intakt hud end de tilsvarende methacrylater. Hyppigt gentaget eksposition for begge stofgrupper vil medføre udtalte eksematøse forandringer hos et stort antal personer og nogle vil udvikle allergi. Håndværksmæssig bearbejdning af ikke fuldt polymeriserede produkter bør i videst muligt omfang undgås ved udvikling af "no touch" teknikker, idet det i flere tilfælde er vist, at beskyttelseshandsker er gennemtrængelige for monomererne. Der er påvist hudirriterende og allergi-fremkaldende effekt af visse diacrylater og dimethacrylater.

Acrylater og i mindre grad methacrylater har slimhindeirriterende egenskaber. Som det fremgår af skemaet side 42 har langvarig lavdosis-eksponering af rotte medført mikroskopiske skader på trachealslimhinden. Såfremt menneskets slimhinde er ligeså følsom eller mere følsom for a-

crylater og methacrylater, kan disse stoffer tænkes at spille en rolle for udvikling af kroniske sygdomme i luftvejene.

Russiske undersøgelser tyder på en betydelig overhyppighed af CNS-relaterede symptomer hos personer eksponeret for methylmethacrylat. I den side 28 omtalte undersøgelse var den høj-eksponerede gruppe udsat for luftkoncentrationer på 50 - 100 mg/m³, i visse tilfælde omkring 300 mg/m³. Ekspositionen var langt lavere i den anden gruppe, og der var meget markante forskelle i forekomsten af symptomer mellem de to grupper. Desværre tillader data ikke en yderligere differentiering indenfor den højeksponerede gruppe m.h.t. forekomst af symptomer og ekspositions-niveau. Udover nævnte symptomer fandt forskergruppen tegn på levertoksisk effekt, toksisk effekt på hjertet og en markant påvirkning af bloddannende organer hos en række af de høj-eksponerede. (18). En anden russisk forskergruppe har påvist en række forstyrrelser i visse endokrine kirtlers funktion hos methylmethacrylat-påvirkede. Eksponeringens størrelse er ikke angivet. (33). De russiske forskere benytter sig ofte af en efter vestlig tradition fremmedartet terminologi, f.eks. i førstnævnte arbejde termer som "astheno-neurotisk" og "astheno-organisk" syndrom uden klar definition. Det fremgår f.eks. ikke, om der er foretaget neuropsykologiske undersøgelser. Der har endnu ikke været foretaget vestlige undersøgelser, som kan af- eller bekræfte disse resultater.

Dyreforsøg har vist fosterskadelig effekt af en række acrylater og methacrylater. I tilfælde med positivt udfald har der været indgivet meget høje doser med toksisk effekt på moderdyrene. En enkelt undersøgelse med positivt udfald beskriver dog ikke toksisk effekt på moderdyrene, men er uden angivelse af moderdyrenes vægt i gestations-perioden. (64). Der foreligger ingen humane data, og ovennævnte kan ikke direkte overføres til mennesket. De dyreeksperimentelle undersøgelser giver imidlertid ikke anledning til en forventning om, at acrylater og methacrylater er kraftige humane teratogener.

Der foreligger en række negative undersøgelser vedrørende mutagen effekt af acrylater og methacrylater. I en enkelt undersøgelse er methylmethacrylat fundet mutagen. En foreløbig meddelelse giver mistanke om carcinogen effekt af ethylacrylat.

METHYLMETHACRYLAT (INHALATIONSSTUDIER, DYR)

Dosis mg/m ³	Ekspone- ringstid	Effekt	Kilde
164.220	2,70 min. x 3 i 3 dage	Søvnerperiode på pentobarbital ca. fordoblet. Mus.	(30)
110.000	72,2 min.	LT-50 hunrotte.	(51)
110.000	54,2 min.	+ misdannelser. + toksisk virkning på moderdyr. Rotte.	(51)
29.000	4 timer	LC-50 Rotte	(72)
8.200	Få min.	Inhibition af gastrointestinal motorik. Initialt blodtryks- fald. Hund.	(69)
6.150	2 timer dgl. i 10 dage	Ingen histologiske forandringer i lunger, lever, hjerte og nyrer. Mus.	(38)
5.453	4 timer dgl. 6-15 grav. uge	Ingen teratogen effekt. Mus.	(39)
1.640	150 timer	Reduceret søvnerperiode på pentobarbital. Mus.	(71)
1.640	61 timer	Nedsat ciliær aktivitet i slimhinde. Frø.	(71)
1.640	1 time	Nedsættelse af elektriske aktivitet i lat.hypothalamus. Rotte.	(27)
475,6	6 mdr. 8 timer dgl. 5 dage/uge.	Mikroskopiske skader i luft- rørets slimhinde. Rotte.	(71)

11. SAMMENFATNING

Acrylater og methacrylater. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1983:21

Kritisk gennemgang og vurdering af den litteratur, som er relevant for fastsættelsen af hygiejniske grænseværdier for acrylater og methacrylater, viser, at der bør tages hensyn til muligheden for irreversible skadevirkninger på centralnervesystemet og andre interne organer. Ved fastsættelsen bør der desuden tages hensyn til den irriterende virkning på slimhinder og luftveje. Det er ikke muligt at konkludere angående mutagen og carcinogen effekt. Dyreforsøg har vist teratogen effekt ved høj dosering og begge stofgrupper er allergifremkaldende.

74 referencer.

Nøgleord:

Acrylater, methacrylater, hygiejniske grænseværdier, erhvervs sygdomme, hjerneskade, allergier, slimhindeirritation, toksikologi, inhalation.

12. ENGLISH SUMMARY.

Acrylates and methacrylates: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits.
Arbete och Hälsa 1983:21

A critical survey and evaluation of the relevant literature to be used as a basis for estimating an occupational exposure limit for the monomeric esters of acrylic and methacrylic acid.

Oral ingestion of high doses and inhalation of high concentrations of acrylates and methacrylates cause death in animals. (Methyl acrylate: LC-50, 4 hours, rat: 4100 mg/m³. Methyl methacrylate: LC-50, 4 hours, rat: 29000 mg/m³). Histopathologic examination of fatally poisoned animals reveals signs of damage to lungs, liver and kidneys. Long term low level exposure of acrylic acid 220 mg/m³ (75ppm) has revealed lesions of the olfactory epithelium of the nasal mucosa in rats and mice. In mice was

found a declining effect down to a much lower concentration of 14,7 mg/m³ (5ppm). Equimolar concentrations of ethyl acrylate evoked almost similar lesions in rats and mice. Long term inhalation of methyl methacrylate vapours 4756 mg/m³ (116 ppm) has resulted in microscopic lesions of the rat tracheal mucosa. Administration to animals of acrylic acid, ethyl acrylate and some methacrylates (including methyl methacrylate) gives rise to embryonic-fetal toxicity and malformations: Hemangiomas and skeletal deformities. The teratogenic potential seems relatively weak, very high doses are needed and in most cases signs of maternal toxicity are present. Most mutagenic studies of acrylates and methacrylates have been negative. One research-group found methyl methacrylate mutagenic for Salmonella Typhimurium. Very few animal experiments concerning carcinogenicity of the substances have been carried out. A two-year study on methyl methacrylate was negative. A preliminary report indicates cancer effect of ethyl acrylate.

The principal metabolic pathway for acrylates and methacrylates seems to be hydrolysis of the ester bond followed by oxydative breakdown of the propylene part of the molecule. A competition between this metabolic pathway and a conjugation of the esters to glutathion followed by thioether-excretion seems to exist. Animal experiments indicate, that the toxicologic mechanism of the product is principally related to the reactivity of the ethylene part of the molecule towards -SH-groups, either by depleting the cells of the protection substances: non-protein sulfhydryls (NPSH) or by a direct reaction with -SH-groups of cell membranes.

In humans both kinds of substances posses irritating properties for mucous membranes, and in general the current occupational standards relate to the acute irritating effects. The levels at which chronic effects on the mucous membranes occur are not well established. The acrylates and to a lesser degree the methacrylates posses skin-irritating properties and both types of compounds are sensitizers. Ordinarily no cross-reactivity exists between acrylates and methacrylates. Monomers having more than one acrylic or methacrylic ending group are used in UV-curing inks and printing plates and some of these monomers have shown marked skin-irritating and skin-allergenic potential. Some Russian investigators have reported a considerable amount of CNS-symptoms in persons occupationally exposed to vapours of methyl methacrylate at levels of 50-300 mg/m³ and even lower. The effects are reported to be partly irreversible. Changes in

periferal blood, electro-cardiographic changes and changes in the function of endocrine glands, some of which are irreversible, have also been described. Further research in this field is important. - No epidemiologic studies exist concerning the teratogenic or the possible carcinogenic potential of the monomers. - It is recommended, that the acute and chronic effect on mucous membranes and the possible effect on the central nervous system and other internal organs are taken into account in the discussion of the occupational exposure limits for acrylates and methacrylates.

In Danish; 74 references.

Key words: Acrylates, methacrylates, occupational exposure limits, occupational diseases, central nervous system damage, allergies, irritation of mucous membranes, toxicology, inhalation.

13. Litteraturfortegnelse

1. ANON. Cancer, other effects noted for ethyl acrylate in B(e) report. *Pest. Tox. Chem. News.* 26 (1983), 3-4.
2. AUTIAN, J., Structure-toxicity relationships of acrylic monomers. *Environ. Health Perspect.* 11 (1975) 141-152.
3. BECHTEL, A., WILLERT, H.-G., FRECH, H.-A. Bestimmung des Monomergehalts von Methacrylsäure-methylester in Knochenmark, Fett und Blut nach dem Aushärten verschiedener "Knochenzeemente". *Chromatographia* 6:5 (1973) 226-228.
4. BEUREY, J., MOUGEOLLE, J.-M. WEBER, M. Accidents cutanés des résines acryliques dans l'imprimerie. *Ann. Dermatol. Syphili-graph.* 103:4 (1976) 423-430.
5. BILLINGS, C. E., JONAS, L.C., Odor thresholds in air as compared to threshold limit values. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 42 (1981) 479-480.
6. BLAGODATIN, V., GOLOVA, I., DOROFEEVA, E., KORENKO, L., GRONBERG, E., LINDEMAN, B. Hygienisk värdering av hälsoåtgärder på platser där man producerar metylmetakrylat och dess polymerer. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 4 (1978) 52-54. (Oversat fra russisk til svensk).
7. BÖHLING, H.G., BORCHARD, U., DROUIN, H. Monomeric methylmethacrylate (MMA) acts on the desheathed myelinated nerve and on the Node of Ranvier. *Arch. Toxicol.* 38 (1977) 307-314.
8. BORZELLECA, J.F., LARSON, P.S., HENNIGAR, G.R. Jr., HUF, E.G., CRAWFORD, E.M., BLACKWELL SMITH, R., Jr. Studies on the chronic oral toxicity of monomeric ethyl acrylate and methyl methacrylate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6 (1964) 29-36.
9. BRATT, H., HATHWAY, D.E. Fate of methyl methacrylate in rats. *Br. J. Cancer* 36 (1977) 114-119.
10. CAVELIER, C., JELEN, G., HERVÉ-BAZIN, B., FOUS-SEREAU, J. Irritation et allergie aux acrylates et méthacrylates. Première partie. Monoacrylates et monométhacrylates simples. *Ann. Dermatol. Venerol.* 108 (1981) 549-556.
11. CAVELIER, C., JELEN, G., HERVÉ-BAZIN, B., FOUS-SEREAU, J. Irritation et allergie aux acrylates et méthacrylates. Deuxième partie. Monomères acryliques polyfonctionnels. *Ann. Dermatol. Vene-reol.* 108 (1981) 559-566.
12. CHUNG, C.W., GILES, A.L. Jr. Sensitization potentials of methyl, ethyl, and n-butyl methacrylates and mutual cross-sensitivity in guinea pigs. *J. Invest. Dermatol.* 68:4 (1977) 187-190.
13. CORKILL, J.A., LLOYD, E.J., HOYLE, P., CROUT, D.H.G., LING, R.S.M., JAMES, M.L., PIPER, R.J. Toxicology of methyl methacrylate: The rate of disappearance of methyl methacrylate in human blood in vitro. *Clin. Chim. Acta* 68 (1976) 141-146.
14. CROMER, J., KRONOVETER, K. A study of methyl methacrylate exposures and employee health. DHEW (NIOSH) Publication No. 77-119 (1976).
15. CROUT, D.H.G., CORKILL, J.A., JAMES, M.L., LING, R.S.M. Methylmethacrylate metabolism in man. *Clin. Orthopaed. Rel. Res.* 141 (1979) 90-95.
16. DELBRESSINE, L.P.C., SEUTTER-BERLAGE, F., SEUTTER, E. Identification of urinary mercapturic acids formed from acrylate, methacrylate and crotonate in the rat. *Xenobiotica* 11:4 (1981) 241-247.
17. DERKS, C.M., D'HOLLANDER, A.A. Some aspects of pulmonary excretion of methylmethacrylate monomer (MMM) in dogs. *J. Surg. Res.* 22 (1977) 9-15.
18. DOROFEEVA, E.D. Some changes in the internal organs in workers coming in contact with methyl ester of methacrylic acid. *Gig. Tr. Prof. Zabol* 8 (1976) 31-35. (Oversat fra russisk til engelsk).

19. FISHER, A.A., WOODSIDE, N. Y. Allergic sensitization of the skin and oral mucosa to acrylic denture materials. *J.A.M.A.* 156 (1954) 238-242.
20. FISHER, A.A. Contact dermatitis in surgeons. *J. Derm. Surg.* 1:3 (1975) 63-67.
21. FISHER, A.A. Cross reactions between methyl methacrylate monomer and acrylic monomers presently used in acrylic nail preparations. *Contact Dermatitis* 6 (1980) 345-347.
22. FREGERT, S. Allergic contact dermatitis from ethylacrylate in a window sealant. *Contact Dermatitis* 4:1 (1978) 56.
23. FRIES, I.B., FISHER, A.A., SALVATI, E.A. Contact dermatitis in surgeons from methylmethacrylate bone cement. *J. Bone Jt. Surg.* 57 A (1975) 547-549.
24. HERNDON, J.H., MORRISON, W.A., PILCHER, F.J. Effects of methyl methacrylate on liver function in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Surg. Gynecol. Obst.* 150 (1980) 177-183.
25. HOLLAND, C.J., KIM, K.C., MALIK, M.I., RITTER, M.A. A Histologic and hemodynamic study of the toxic effects of monomeric methyl methacrylate. *Clin. Orthopaed. Rel. Res.* 90 (1973) 262-270.
26. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Methyl methacrylate and polymethyl methacrylate 19 (1979) 187-211.
27. INNES, D.L., TANSY, M.F. Central nervous system effects of methyl methacrylate vapor. *Neurotoxicology* 2 (1981) 515-522.
28. JORDAN, W.P., Jr. Cross-sensitization patterns in acrylate allergies. *Contact Dermatitis* 1 (1975) 13-15.
29. KINE, B.B., NOVAK, R.W. Acrylic ester polymers. In: KIRK-OTHMER: *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd. Ed, Vol 1, p 386-408. John Wiley & Sons, New York 1978.

30. LAWRENCE, W.H., AUTIAN, J. Possible toxic effects from inhalation of dental ingredients by alteration of drug biologic half-life. *J. Dent. Res.* 51:3 (1972) 878.
31. LIJINSKY, W., ANDREWS, A.W. Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella Typhimurium*. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 1 (1980) 259-267.
32. MAIBACH, H., HJORTH, N., FREGERT, S., MENGHINI, C., BANDMAN, H.-J., MALTEN, K., PIRILLA, V., MAGNUSSON, B., CRONIN, E., CALNAN, C., WILKINSON, D., MARZULLI, F. Butyl methacrylate monomer and ethyl methacrylate monomer - frequency of reaction. *Contact Dermatitis* 4 (1978) 60.
33. MAKAROV, I.A., MAKARENKO, K.I., DESIATNIKOVA, N.V. Alterations in hormone and lipid metabolisms in chronic occupational intoxication by methyl methacrylate. *Gig. Tr.* 4 (1981) 20-22, (Oversat fra russisk til svensk).
34. MALTEN, K.E. Gummichemicalien und Akryl-Kunsthharze als Kontaktallergene. *Allergologie* 2:6 (1979) 285-295.
35. MALTEN, K.E. Old and new, mainly occupational dermatological problems in the production and processing of plastics. *Occup. Ind. Dermatol.* (1982) 237-83.
36. MARTIN, J.S., TANSY, M.F. A dual mechanism for intestinal motor effects of methyl methacrylate vapor. *Drug Chem. Toxicol.* 4:3 (1981) 207-218.
37. MATHIAS, C.G.T., CALDWELL, T.M., MAIBACH, H.I. Contact dermatitis and gastrointestinal symptoms from hydroxyethylmethacrylate. *Brit. J. Dermatol.* 100 (1979) 447-449.
38. McLAUGHLIN, R.E., BARKALOW, J.A., ALLEN, M.S. Pulmonary toxicity of methyl methacrylate vapors: An environmental study. *Arch. Envir. Health* 34 (1979) 336-338.

39. McLAUGHLIN, R.E., REGER, S.I., BARKALOW, J.A., ALLAN, M.S., DIFAZIO, C.A. Methylmethacrylate: A study of teratogenicity and fetal toxicity of the vapor in the mouse. *J. Bone Jt. Surg.* 60-A:3 (1978) 355-359.
40. McMAHON, R.E., CLINE, J.C., THOMPSON, C.Z. Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames Test for bacterial mutagens. *Cancer Res.* 39 (1979) 682-693.
41. MILLER, R.R., AYRES, J.A., RAMPY, L.W., SMITH, J.M., WEIL, C.S., CLARY, J.J., JERSEY, G.C. Ethyl acrylate vapor inhalation study: 3 month sacrifice of rats and 6 month sacrifice of rats and mice. Presented at Society of Toxicology 19th annual meeting, march 9-13, Washington DC (1980).
42. MILLER, R.R., AYRES, J.A., JERSEY, G.C., McKENNA, M.J. Inhalation toxicity of acrylic acid. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1 (1981) 271-277.
43. MILLER, R.R., AYRES, J.A., RAMPY, L.W., McKENNA, M.J. Metabolism of acrylate esters in rat tissue homogenates. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1 (1981) 410-414.
44. MIR, G.N., LAWRENCE, W.H., AUTIAN, J. Toxicological and pharmacological actions of methacrylate monomers I: Effects on isolated, perfused rabbit heart. *J.Pharm. Sci.* 62:5 (1973) 778-782.
45. MIR, G.N., LAWRENCE, W.H., AUTIAN, J. Toxicological and pharmacological actions of methacrylate monomers III: Effect on respiratory and cardiovascular functions of anesthetized dogs. *J. Pharm. Sci.* 63:3 (1974) 376-381.
46. MOHR, H.-J. Gewebsschädigung durch Polymethacrylsäuremethyl-ester, eines für Plastiken, Prothesen und Zahnfüllungen gebräuchlichen Kunststoffes. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 29 (1956) 212-215.
47. MOHR, H.-J. Pathologische Anatomie und kausale Genese der durch selbstpolymerisierendes Methacrylat hervorgerufenen Gewebsveränderungen. *Z. Ges. Exp. Med.* 130 (1958) 41-69.

48. MURRAY, J.S., MILLER, R.R., DEACON, M.M., HANLEY, T.R. Jr., HAYES, W.C., RAO, K.S., JOHN, J.A. Teratological evaluation of inhaled ethyl acrylate in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60 (1981) 106-111.
49. NEMEC, J.W., BAUER, W., Jr. Acrylic acid and derivatives. In: KIRK-OTHMER: Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd. Ed, Vol 1, p 330-354. John Wiley & Sons, New York 1978.
50. NEMEC, J.W., KIRCH, L.S. Methacrylic acid and derivatives. In: KIRK-OTHMER: Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd. Ed, Vol 15, p 346-376. John Wiley & Sons, New York 1978.
51. NICHOLAS, C.A., LAWRENCE, W.H., AUTIAN, J. Embryotoxicity and fetotoxicity from maternal inhalation of methyl methacrylate monomer in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50 (1979) 451-458.
52. NILSEN, O.G., TOFTGÅRD, R., INGELMAN-SUNDBERG, M., GUSTAFSSON, J.-A. Qualitative alterations of cytochrome P-450 in mouse liver microsomes after administration of acrylamide and methylmethacrylate. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 43 (1978) 299-305.
53. PANUSH, R.S., PETTY, R.W. Inhibition of human lymphocyte responses by methylmethacrylate. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 134 (1978) 356-363.
54. PEGUM, J.S., MEDHURST, F.A. Contact dermatitis from penetration of rubber gloves by acrylic monomer. *Br. Med. J.* 2 (1971) 141-143.
55. PETTY, W. The effect of methylmethacrylate on bacterial phagocytosis and killing by human polymorphonuclear leukocytes. *J. Bone Jt. Surg.* 60-A:6 (1978) 752-757.
56. PHOON, W.H., CHEW, P.K. An outbreak of dermatitis in a denture-making factory. *Annals Academy of Medicine (Singapore)* 5:2 (1976) 155-157.

57. PIETROWICZ, D., OWECKA, A., BARAŃSKI, B. Disturbances in rat's embryonal development due to ethyl acrylate. *Zwierzeta Lab.* 17:2 (1980) 67-72.
58. POSS, R., THILLY, W.G., KADEN, D.A. Methylmethacrylate is a mutagen for salmonella typhimurium. *J. Bone Jt. Surg.* 61-A:8 (1979) 1203-1207.
59. RIJKE, A.M., JOHNSON, R.A., OSER, E.R. On the fate of methyl methacrylate in blood. *J. Biomed. Mater. Res.* 11 (1977) 211-221.
60. RUMYANTSEV, A.P., LOBANOVA, I.Y., ASTAPOVA, S.A., OSTROUMOVA, N.A., SPIRIN, B.A., KUSTOVA, Z.R., SAVCHENKO, N.A., STEPANOV, S.V., TIUNOVA, L.V., CHERNIKOVA, V.V. Hygienic characterization of methacrylic acid absorbed by inhalation. *Gig. Sanit.* 5 (1981) 10-12. (Oversat fra russisk til svensk).
61. SEIDEL, H., EGGERT, A., WITTMANN, D. Kardiogener Schock nach Knochenzementimplantation. *Anaesthesiol. Intensivmed.* 125 (1980) 391-400.
62. SEUTTER, E., RIJNTJES, N.V.M. Whole-body autoradiography after systemic and topical administration of methyl acrylate in the guinea pig. *Arch. Dermatol. Res.* 270 (1981) 273-284.
63. SILVER, E.H., MURPHY, S.D. Potentiation of acrylate ester toxicity by prior treatment with the carboxylesterase inhibitor triorthotolyl phoshate (TOTP). *Toxicol. Appl. Pharmecol.* 57 (1981) 208-219.
64. SINGH, A.R., LAWRENCE, W.H., AUTIAN, J. Embryonic-fetal toxicity and teratogenic effects of a group of methacrylate esters in rats. *J. Dent. Res.* 51:6 (1972) 1632-1638.
65. SPEALMAN, C.R., MAIN, R.J., HAAG, H.B., LARSON, P.S. Monomeric methyl methacrylate - Studies on toxicity -. *Ind. Med.* 14:4 (1945) 292-298.
66. TANII, H., HASHIMOTO, K. Structure-toxicity relationship of acrylates and methacrylates. *Toxicol. Lett.* 11 (1982) 125-129.

67. TANSY, M.F., BENHAYEM, S., PROBST, S., JORDAN, J.S., The effects of methyl methacrylate vapor on gastric motor function. *JADA* 89 (1974) 372-376.
68. TANSY, M.F., KENDALL, F.M., BENHAYEM, S., HOHENLEITNER, F.J., LANDIN, W.E., GOLD, M. Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor. I. Body and tissue weights, blood chemistries and intestinal transit in the rat. *Environ. Res.* 11 (1976) 66-77.
69. TANSY, M.F., MARTIN, J.S., BENHAIM, S., LANDIN, W.E., KENDALL, F.M. GI motor inhibition associated with acute exposure to methyl methacrylate vapor. *J. Pharm. Sci.* 66:5 (1977) 613-618.
70. TANSY, M.F., HOHENLEITNER, F.J., LANDIN, W.E., KENDALL, F.M. Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor. II. Body and tissue weights, blood chemistries and gross metabolic performance in the rat. *Environ. Res.* 21 (1980) 108-116.
71. TANSY, M.F., HOHENLEITNER, F.J., WHITE, D.K., OBERLY, R., LANDIN, W.E., KENDALL, F.M. Chronic biological effects of methyl methacrylate vapor. III. Histopathology, blood chemistries and hepatic and ciliary function in the rat. *Environ. Res.* 21 (1980) 117-125.
72. TANSY, M.F., LANDIN, W.E., KENDALL, F.M. LC50 Value for rats acutely exposed to methyl methacrylate monomer vapor. *J. Dent. Res.* 59:6 (1980) 1074.
73. TREON, J.F., SIGMON, H., WRIGHT, H., KITZMILLER, K.V. The toxicity of methyl and ethyl acrylate. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31:6 (1949) 317-326.
74. WAEGEMAEKERS, T.H.J.M., MALTEN, K.E. Mutagenic activity of a series of acrylate esters in the salmonella-microsome test. 12th annual meeting of EEMS on mutagens in our environment. Dipoli, Espoo - Finland 20.-24. june 1982.

Appendix I. Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier af methylacrylat i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	35	10	1978	H	10
Belgien	35	10	1978	H	14
BRD	35	10	1982	H	5
Bulgarien	20		1971		10
Danmark	35	10	1981	H	3
DDR	20		1978		6
Finland	35	10	1981	H	13
Island	35	10	1978	H	11
Italien	20	6	1978	H	10
Jugoslavien	20	6	1971		10
Nederlandene	35	10	1981	H	8
Norge	35	10	1981	H	1
Polen	20		1976	H	10
Rumænien	20		1975	H	10
	30			L	
Schweiz	35	10	1978	H	9
Sovjetunionen	20		1976	G	7
Sverige	35	10	1982	H	4
Ungarn	20		1980		2
USA (ACGIH)	35	10	1982	H	12
(NIOSH/OSHA)	35	10	1978		10

G = gas

H = optages gennem huden

L = loftsværdi

Appendix I. Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier af butylacrylat i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Belgien	55	10	1978		14
Danmark	55	10	1981		3
Finland	55	10	1981	H	13
Island	55	10	1978		11
Jugoslavien	10	0,2	1971		10
Nederlandene	55	10	1981		8
Norge	55	10	1981		1
Sovjetunionen	10		1976	G	7
Sverige	50	10	1982		4
USA (ACGIH)	55	10	1982		12

G = gas

H = optages gennem huden

Appendix I. Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier af ethylacrylat i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	100	25	1978		10
Belgien	100	25	1978	H	14
BRD	100	25	1982	H	5
Danmark ¹⁾	100	25	1981	H	3
Finland	20	5	1981	H	13
Island	100	25	1978	H	11
Italien	40	10	1978	H	10
Jugoslavien	100	25	1971		10
Nederlandene	100	25	1981	H	8
Norge ¹⁾	100	25	1981	H	1
Rumænien	50		1975		10
	80			L	
Schweiz	100	25	1978	H	9
Sverige	40	10	1982	H	4
Ungarn	20		1980	H	2
USA (ACGIH)	20	5	1982	H	12
(NIOSH/OSHA)	100	25	1978		10

H = optages gennem huden

L = loftsværdi

1) forventes at blive ændret

Appendix I. Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier af methylcyanoacrylat i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	8	2	1978		10
Belgien	8	2	1978		14
BRD	8	2	1982		5
Danmark	8	2	1981		3
Finland	8	2	1981	H	13
Island	8	2	1978		11
Nederlandene	8	2	1981		8
Norge	8	2	1981		1
Schweiz	9	2	1978		9
Sverige	9	2	1982		4
USA (ACGIH)	8	2	1982		12

H = optages gennem huden

Appendix I. Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier af methylnmethacrylat i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	410	100	1978		10
Belgien	410	100	1978		14
BRD	410	100	1982		5
Danmark ¹⁾	410	100	1981		3
DDR	200		1978		16
Finland	410	100	1981		13
Island	410	100	1978		11
Jugoslavien	50	12	1971		10
Nederlandene	410	100	1981		8
Norge	410	100	1981		1
Polen	50		1976		10
Rumænien	300 500		1975	L	10
Schweiz	410	100	1978		9
Sovjetunionen	10		1978	G	7
Sverige	200	50	1982	H,S	4
Ungarn	50		1980	S	2
USA (ACGIH)	410	100	1982		12
(NIOSH/OSHA)	410	100	1978		10

G = gas

H = optages gennem huden

S = sensibiliserende

L = loftsværdi

1) forventes at blive ændret

Appendix I. Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier af øvrige acrylater og methacrylater i luft.

Land	mg/m ³	år	anm	ref
Butylmethacrylat	Jugoslavien	10	1971	10
"-	Rumænien	300 500	1975	L 10
"-	Sovjetunionen	30	1978	G 7
Butylthioethylmethacrylat	Sovjetunionen	1	1978	A,G 7
Ethylcyanoacrylat	Schweiz	9	1978	9
"-	Sverige	10	1982	4
Ethylmethacrylat	Sovjetunionen	50	1978	G 7
Heptylacrylat	Sovjetunionen	50	1978	G 7
Isobutylmethacrylat	Sovjetunionen	40	1978	G 7
Nonylacrylat	Sovjetunionen	1	1978	G 7

A = aerosol

G = gas

L = loftsværdi

REFERENSER TIL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfaere. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1981).
2. A munkavédelemről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest, 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænseværdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænseværdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
4. Arbetskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1981:8, Liber Tryck, Stockholm (1981).
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1982. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1982).
6. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5 (1978) Beilage zu Heft 3, 1-18.
7. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39 (1979) 56-62.
8. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
9. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1980.
10. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980).
11. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitrefni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit rísikins. Reykjavík 1978.
12. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1981 American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1981).
13. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
14. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.

Appendix II

Prøveudtagning og analysemetoder

Luftens indhold af methyl- og ethylacrylat kan (ifølge NIOSH (1)) bestemmes ved opsamling på kulrør med efterfølgende desorption med CS₂ og gaschromatografisk analyse.

For methylacrylat er metoden valideret i området 13,9-58,4 mg/m³ for en 5 l prøve med en relativ standardafvigelse (præcision) på 6,6% og en gennemsnitlig afvigelse fra den "sande" værdi (nøjagtighed) på - 12,9%. Den tilsvarende metode for ethylacrylat er valideret i området 50-210 mg/m³ for en 10 l prøve med en relativ standardafvigelse på 5,42% og en gennemsnitlig afvigelse fra den "sande" værdi på - 6,3%.

For de øvrige acrylater og for methacrylaterne er der ingen rekommanderede NIOSH-metoder.

Bosserman et al. (2) har imidlertid foreslået en metode til opsamling og analyse af nogle tungere flygtige acrylater (2-ethylhexylacrylat, hydroxyethylacrylat m.fl.). Der benyttes til opsamlingen silicagel (1000 mg), der desorberes med acetone og analyseres gaschromatografisk. Der er rapporteret detektionsgrænser ned til 0.01 ppm for 30 l prøver.

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 s35 og s38.
2. BOSSERMAN, M.W., KETCHAM, N.H.
An air Sampling and analysis method for monitoring personal exposure to vapors of acrylate monomers.
Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 41 (1980) 20-26.