

1984:

36. **Kai Savolainen**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 52. Klormequatklorid
37. **Elvy Lagerstedt, Hans Sylwan:**
Nyckelordsförteckning till Arbete och Hälsa för tiden 1972—juli 1984.
38. **Per Malmberg, Gullevi Ahling, Torsten Altrén, Sverker Höglund och Urban Palmgren**
Sjukdomar orsakade av inandad mikrobiellt damm i lantbruksmiljö.
Medicinsk, mikrobiologisk och jordbruksteknisk inventering.
Förslag till motåtgärder.
39. **Rolf Alexandersson, Göran Hedenstierna, Birgitta Kolmodin-Hedman och Gunnar Rosén.**
Lungfunktion och subjektiva besvär vid yrkesmässig exponering för formaldehyd.
40. **Rolf Alexandersson, Per Gustavsson, Göran Hedenstierna, Gunnar Rosén och Ester Randma.**
Diisocyanater-NDI
Lungfysiologiska undersökningar på personal i gummiindustri.
41. **Steinar Övrebö**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.
53. Metanol
42. **Lars Eklund, Steve Kihlberg and David E O'Connor:**
Vibration levels along the support handle of a portable angle grinder.
43. Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 5.
44. Scientific basis for Swedish Occupational Standards. V.
45. **Åsa Kilbom, Margareta Liew, Elisabeth Lagerlöf och Elisabet Broberg:**
Ergonomisk studie av muskuloskeletala sjukdomar anmälda som arbetsskador.
46. **Timo Kauppinen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 54. Klorfenoler.
47. **Bengt-Olov Hallberg, Jan Rudling, Annika Hultman och May Hultengren:**
En metod för aktiv och passiv provtagning av svaveldioxid i luft med impregnerade filter
48. **Mikael Goldstein och Anders Kjellberg:**
Ljudstyrkan hos olika typer av buller. En utvärdering av olika frekvensvägningsmetoder.
49. **Christer Hogstedt, Leif Aringer och Annika Gustavsson:**
Etylenoxid och cancer — litteraturoversikt och uppföljning av två epidemiologiska studier.

50. **Gunnar Rosén, Björn Bergström och Ulla Ekholm:**
Formaldehydexponering på arbetsplatser i Sverige.

1985:

1. **Ulf Hallne:**
Undersökning av gasbågsvarsars exponering för ozon och kväveoxider vid svetsning med olika skyddsgaser.
2. **Gudrun Hedberg:**
Förars arbetsmiljö i samband med närdistribution. En ergonomisk och arbetsfysiologisk studie.
3. **Jan-Erik Hansson, Lars Eklund, Steve Kihlberg, Anders Kjellberg, Ingemar Sternerup, Anders Utter, Klas Weman och Carl-Erik Östergren:**
Vibrationsexponering vid bilreparation-sarbete. Jämförelse av verktyg och arbetsmetoder.
4. **Jan Alexander:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 55. Akrylnitril.
5. **Ulf Ulfvarson, Rolf Alexandersson, Leif Aringer, Birgitta Anshelm-Olson, Ulla Ekholm, Göran Hedenstierna, Christer Hogstedt, Bo Holmberg, Gösta Lindstedt, Ester Randma, Gunnar Rosén, Marja Sorsa och Eva Svensson:**
Hälsoeffekter vid exponering för motoravgaser.
6. **Bodil M Jakobsen och Allan Astrup Jensen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.
56. Hydrazin och hydrazinsalter.
7. **Åke Swensson och Axel Wannag:**
Undersökningar över inverkan på lungorna av mineralet nefelinsyenit
I. Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten.
E. Glöersen och J.R. Vale:
II. Lungmedicinsk undersökning av exponerade arbetare.
8. **Ewa Wigaeus-Hjelm, Agneta Löf, Rasmus Bjurström och Marianne Byfält-Nordqvist:**
Exponering för styren.
I. Upptag, distribution, metabolism och elimination hos människa.
Ewa Wigaeus-Hjelm, Agneta Löf och Marianne Byfält-Nordqvist:
II. En jämförelse mellan enbart styrenexponering och blandexponering med acetone.
9. **Bengt Sjögren:**
Respiratory disorders and biological monitoring among electric-arc welders and brazers.

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

63.

CYKLOHEXANON OCH CYKLOPENTANON

av

H. Savolainen

Helsingfors, december 1985

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.

Arbetsarkivstyrelsen, 171 84 Solna

ISBN 91-7464-285-5
ISSN 0346-7821

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Björn Gylseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Anna Maria Seppäläinen	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbejdstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en gemongång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion återopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av Doc. H. Savolainen, MKD, Institutet för arbetshygien, Helsingfors.

Referent: V. Riihimäki, Institutet för arbetshygien, Helsingfors.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen 27.3.1985, bearbetats och vid expertgruppens möte 28.8.1985 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	sid
BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	7
TOXIKOLOGI	8
1. METABOLISK MODELL	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Andningsorgan	8
1.1.2. Mag-tarmkanal	9
1.1.3. Hud och slemhinnor	9
1.2. Distribution	9
1.3. Biotransformation	9
1.4. Eliminering	11
1.4.1. Andningsorgan	11
1.4.2. Njurar	11
1.4.3. Mag-tarmkanal	11
1.5. Biologiska halveringstider	11
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	12
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	12
3. ORGANEFFEKTER	12
3.1. Hud och slemhinnor	12
3.2. Andningsorgan	13
3.3. Lever	13
3.4. Njurar	13
3.5. Blod och blodbildande organ	14
3.6. Mag-tarmkanal	14
3.7. Hjärta och blodkärl	14
3.8. Centrala nervsystemet	14
3.9. Perifera nervsystemet	15
3.10. Reproduktionsorgan	15
3.11. Foster	16
3.12. Övriga organ	16
4. ALLERGI	16
4.1. Hud	16
4.2. Andningsorgan	17
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	17

5.1.	Mutationer i modellsystem	17
5.2.	Kromosomskador	17
6.	CARCINOGENA EFFEKTER	17
7.	EXPONERINGSINDIKATORER	17
7.1.	Lufthalter	17
7.2.	Biologiska indikatorer	18
8.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	18
8.1.	Effekter av engångsexponering	18
8.1.1.	Akut övergående effekt	18
8.1.2.	Bestående skada	18
8.2.	Effekter av långvarig exponering	18
8.2.1.	Övergående effekt	18
8.2.2.	Bestående skada	19
9.	FORSKNINGSBEHOV	19
10.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	19
11.	SAMMANFATTNING	20
12.	ENGLISH SUMMARY	20
13.	LITTERATURFÖRTECKNING	22
Appendix I	Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av cyklohexanon i luft	27
Appendix II	Provtagning och analysmetoder	30
Appendix III	Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen	31

BAKGRUND

Av alicykliska ketoner har endast cyklohexanon och cyklopentanon teknisk-ekonomisk betydelse.

Cyklohexanon har utnyttjats som lösningsmedel för vaxer och cellulosa, men dess viktigaste användningsområde torde vara vid framställning av nylon 6. Cyklohexanon överföres med hjälp av hydroxylamin till oxim. Denna undergår Beckmannomlagring till ϵ -aminokaprolaktam, som vid långvarig upphettning under öppning av ringen övergår till polyamidfiber (13).

Cyklopentanon förekommer i naturen som aromämne i vetemjöl (9). Inom plastindustrin bildas det som kontaminant vid upphettning av adipinsyra, ett av utgångsämnen vid produktion av nylon 6.6 eller adipinsyraestrar, som används som mjukgörare, t.ex. vid framställning av polyvinylkloridbelagd väv. Cyklopentanon har också använts som artificiellt doftämne. Dess koncentration i t.ex. parfymer har varit högst 1 %.

FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

	Cyklohexanon	Cyklopentanon
CAS-nummer	108-94-1	120-92-3
Synonymer	Ketohexametylen Pimelin-keton	Ketocyklopentan Adipin-keton
Bruttoformel	$C_6H_{10}O$	C_5H_8O

Strukturformel



Allmän beskrivning	färglös vätska	gulaktig vätska
Molekylvikt	98,14	84,11
Kokpunkt	155,6 °C	130,6 °C
Ångtryck vid 25 °C	0,69 kPa	0,71 kPa
Densitet, vätska	0,95	0,95
ånga	3,4 (luft = 1)	
Mättnadskoncentration vid 25 °C	26,8 g/m ³	20,3 g/m ³
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 4 mg/m ³ 0,25 ppm = 1 mg/m ³	1 ppm = 2,9 mg/m ³ 0,35 ppm = 1 mg/m ³

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag1.1.1. Andningsorgan

Cyklohexanon tas upp genom lungorna vilket bl.a. visas av organskador vid inhalationsförsök (5, 33) men studier över retentionsgraden saknas.

Cyklopentanon. Exponering av råttor för 145 - 870 mg/m³ gav en dosrelaterad koncentration av cyklopentanon i retroperitonealt fett (8).

1.1.2. Mag-tarmkanal

Både cyklohexanon och cyklopentanon tas upp peroralt hos råttor, vilket LD₅₀-försöken bekräftar (cyklohexanon LD₅₀ = 1,8 g/kg; råttor och cyklopentanon LD₅₀ = 1,2 g/kg) (6, 24).

1.1.3. Hud och slemhinnor

Hos kanin är LD₅₀-värdet för cyklohexanon vid pensling på hud 0,9 g/kg (32). Upptag sker således via huden, men uppgifter om motsvarande blodkoncentrationer saknas.

Motsvarande LD₅₀-värden för cyklopentanon har ej publicerats.

1.2. Distribution

Distributionen och elimineringen av cyklohexanon följde hos beagle-hund en tvåkompartiment kinetikmodell vid intravenös bolustillförsel (284 mg/kg; 25). Halveringstiden för distributionen var 6,6 min, halveringstiden för elimineringen var 81 min och blod-clearance 27 ml/min x kg (25).

Efter inhalation av cyklopentanonångor inom koncentrationsområdet 145 - 870 mg/m³ noterades hos råttor ett lineärt förhållande mellan cyklopentanonhalten i hjärna och njurfett under en period av 15 veckor. Råttorna exponerades 6 timmar dagligen 5 dagar i veckan (8). Den högsta halten av cyklopentanon i njurfett 1,3 mg/kg förekom vid exponering av 870 mg/m³ efter en vecka (8).

1.3. Biotransformation

Cyklohexanon reduceras till cyklohexanol katalyserat av karbonylreduktas i lever (7). Cyklohexanol bildar ett konjugat med glukuronsyra, vilken sedan utsöndras i urinen (11); hos beagle-hund 60 % av dosen (25). Omkring 1 % utsöndras som cyklohexanon och fri cyklohexanol (Fig. 1). Cyklohexanon binds

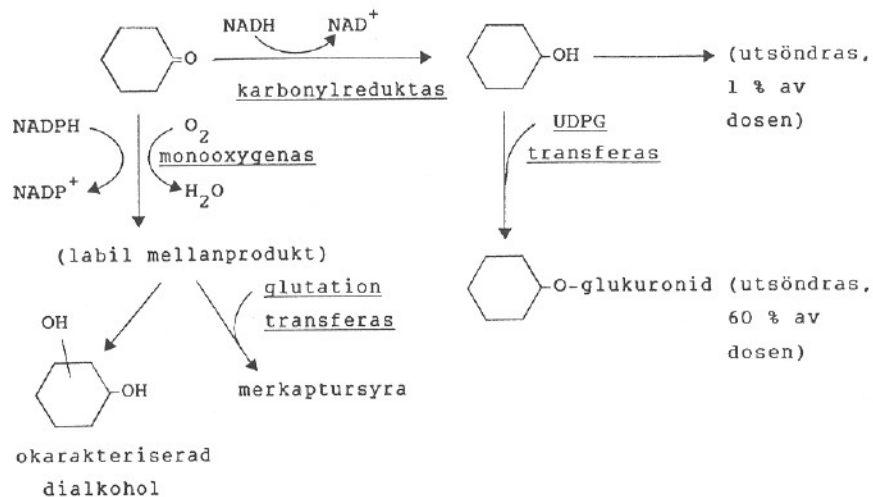


Fig. 1. Biotransformation av cyklohexanon. Motsvarande reaktionsteg har också beskrivits för cyklopentanon. Katalyserande enzymer är understruckna. Transferaser använder uridindifosfoglukuronylsyra eller glutation som kofaktorer och är inte identiska enzymer.

även till cytokrom P-450 beroende enzymer, sk. monooxygenaser (Typ I -bindning) (1a). Det är uppenbart att cyklohexanon till stor del oxideras.

Cyklopentanons metabolism torde vara liknande. Även cyklopentanon binds till monooxygenas (E. Elovaara, personligt meddelande). Antagandet att någon av cyklopentanons oxidationsprodukter konjugeras med glutation stöds av iakttagelsen att trans-2-hydroxicyklopentylmerkaptursyra kan påvisas i exponerad råtta och kanin (21).

1.4. Eliminering

1.4.1. Andningsorgan

En liten del av cyklohexanon utsöndras i utandningsluften (27).

För cyklopentanon är inga data tillgängliga.

1.4.2. Njurar

Cyklohexanon utsöndras hos exponerad beagle-hund huvudsakligen i reducerad form som cyklohexanol eller som glukuronidkonjugat (25).

Motsvarande uppgifter för cyklopentanon saknas. I urin har dock den i punkt 1.3 nämnda merkaptursyran påvisats. Det är därför sannolikt att även cyklopentylglukuronid påträffas i urin hos cyklopentanon exponerade individer.

1.4.3. Mag-tarmkanal

Uppgifter saknas.

1.5. Biologiska halveringstider

Uppgifter över kliniska undersökningar saknas. Hos beagle-hund

var den genomsnittliga biologiska halveringstiden för cyklohexanon 81 min (25).

1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Hydroxylamin, som förekommer tillsammans med cyklohexanon vid framställning av kaprolaktam, ökade cyklohexanons toxicitet (18). Det framkommer ej huruvida denna interaktion var farmakokinetisk eller farmakodynamisk.

I ett försök med råttor med daglig exponering under 15 veckor avtog halten av cyklopentanon i hjärna och fettväv med ökande exponeringstid, vilket troligen beror på ökad metabolism (8). NADPH förbrukades i reaktionen, men en förklaring kunde ha varit ökad ketonreduktion eller oxidation. Hos beagle-hund inverkade doshastigheten tydligt på de uppmätta maximala halterna i blodet vid intravenös tillförsel (23).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

I höga koncentrationer verkar cyklohexanon förlamande på det centrala nervsystemet. Effekten kan jämföras med alkoholers och alifatiska ketoners inverkan. Verkningsmekanismen är sk. fluidisering av nervcellernas membran betingad av däri lösta lipofiler (31). Mekanismen för detta samt för lever- och njurskador orsakade av exponering för ånga har ännu inte kunnat klarläggas. Karbonylgruppen kan bl.a. bilda Schiff's bas med aminogrupeer och därmed förändra polypeptidkedjornas steriska struktur, vilket t.ex. påvisats i ögats lins (35).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud och slemhinnor

Hos råttor verkade cyklohexanon lindrigt irriterande vid ett 24-timmars försök (15). Cyklohexanon orsakade även konjunktival

irritation och korneal opacitet vid indroppning i konjunktivalsäcken (32).

Cyklopentanon hade liknande verkan (14). Ren cyklopentanon verkade mycket irriterande på kaninhud vid applicering under oklusionsförband under 24 timmar (24). Irritationen försvann helt då cyklopentanon späddes ut till 10 % med petrolatum (22).

3.2. Andningsorgan

Lungödem och lokal blodutgjutning konstaterades hos råttor efter 120 min exponering för 19.000 mg/m³ cyklohexanonånga (15).

Motsvarande uppgifter över cyklopentanons lungeffekter saknas i litteraturen.

3.3. Lever

En sänkning av glutathionhalten i levern hos råttor konstaterades efter exponering för cyklohexanon (2) och cyklopentanon (21).

Sömntiden betingad av barbiturater förändrades ej heller vid exponering för cyklohexanon (15). Intravenös tillförsel av cyklohexanon (284 mg/kg) gav signifikant ökad levervikt hos beagle-hund (23).

Efter inhalation av cyklopentanon (145 - 870 mg/m³) under 15 veckor förändrades inte leverns vikt hos råttor. En ökning i leverns cyklopentanon-metabolism ex vivo kunde dock konstateras (8). Mikroskopiska undersökningar av levern vid experimentella eller kliniska undersökningar förekommer ej i litteraturen för någånnera ketonen.

3.4. Njurar

Ospecifik njurskada utvecklades hos kaniner och apor efter inhalation av cyklohexanon (760 mg/m³, 6 t/d, 50 d) (33).

Exponering för cyklopentanonångor under 15 veckor orsakade hos råttor en dosberoende (145 - 870 mg/m³) ökning av aktiviteten av monooxygenaskomplexet.

3.5. Blod och blodbildande organ

Vid iv injektion av cyklohexanon (284 mg/kg) till beagle-hund påvisades en minskning av erythrocyter, ökad erythrocytvolum (MCV), ökad hemoglobinkoncentration i plasma som kan förklaras av en intravasal hemolys. Man påvisade en ökning av vita blodkroppar med stavformad kärna i blodet vilket kan vara en reaktion på utbredd inflammation i injektionsområdet (23). I benmärgen påvisades hyperplasi av erytroida och myeloida element. Hos möss som överlevt exponering av cyklohexanonånga (19.000 mg/m³) i 2 timmar (överlevnadstid 100 min) noterades hyperplasi i mjältens vita märg vid avlivning efter 7 dagar (15).

Cyklopentanons inverkan på blodkroppar eller blodbildande organ har ej beskrivits.

3.6. Mag-tarmkanal

Uppgifter saknas.

3.7. Hjärta och blodkärl

Kontraktionsförmågan försvagades i ett dosrelaterat förhållande i hjärtpreparat av kanin efter exponering för cyklohexanon (1,93 mM - 19,3 mM, i perfusat 30 min) (23).

Varken experimentella eller kliniska undersökningar över cyklopentanons inverkan på hjärta eller blodkärl har publicerats.

3.8. Centrala nervsystemet

Utom lukttröskelstudier har inga undersökningar på människa

publicerats. Lukttröskeln för cyklohexanon är 3,5 mg/m³ (0,88 ppm) (1). 100 mg/m³ cyklohexanon i andningsluften uppfattades som obehaglig av frivilliga försökspersoner (26).

Motsvarande uppgifter för cyklopentanon saknas.

Lindrig narkotisk verkan samt centralnervösa symptom noterades hos kaniner exponerade för 12,3 g cyklohexanonånga/m³. Hos möss orsakade cyklohexanonånga (736 - 2308 mg/m³) minskad reaktionsförmåga vid simning som ett stresstillstånd (4 timmars exponering omedelbart före experimentet; 5).

Hos möss orsakade cyklopentanon vid i.p. tillförsel av en dos nära LD₅₀-värdet (1,95 ml/kg) först oro, sedan aggressivitet och till sist förlamning (24). Andningsfrekvensen tilltog först för att sedan bli långsammare och oregelbunden. Kroppstemperaturen sjönk samtidigt för en tid på 5 till 10 timmar efter dosen (24). Inga data över lägre cyklopentanondoser finns tillgängliga.

3.9. Perifera nervsystemet

Hos försöksdjur, som gavs cyklohexanon 200 mg/kg i.p. två gånger dagligen 5 dagar per vecka under 13 veckor, kunde man inte konstatera skador på perifera nervsystemet (28).

Uppgifter om cyklopentanon saknas.

3.10. Reproduktionsorgan

Cyklohexanon (50 mg/kg i.p., dagligen under 28 dygn) påverkade ej fertiliteten hos honråttor (17).

Samma cyklopentanondos gav samma resultat (17).

3.11. Foster

Tillväxten av möss i den första generationen minskade då honråttorna matades med föda innehållande 1 % cyklohexanon. Tillväxten av mössen i den andra generationen var däremot normal då avkomman i den första generationen ej exponerades (10). Dödligheten före en ålder av 21 dygn hos mössen i den första generationen ökade också efter exponering för cyklohexanon. Tillväxten av befruktade ägg, som exponerades för en ospecificerad koncentration av cyklohexanonångor under 3 - 12 t fördröjdes, vilket påvisades efter 13 dygns ruvning (34). Kycklingarnas neuromotoriska prestationsförmåga var också betydligt sämre än kontrollernas (34).

3.12. Övriga organ

Cyklohexanon. Grumling i ögats lins noterades hos albinomarsvin men inte hos kanin vid tillförsel av 0,5 eller 5,0 mg/kg intravenöst tre gånger per vecka i tre veckor (12). Ingen dos-respons kunde dock iaktas. Därför ansåg författarna att effekten bara kunde vara karakteristisk för marsvinet och kanske inte en tillfredsställande modell för karaktogena effekter. Metabolisk acidosis konstaterades hos beagle-hund exponerad för cyklohexanon via intravenös tillförsel (6 %-vattenlösning, 75 ml/min ad 284 mg/kg) (23):

4. ALLERGI

4.1. Hud

Cyklohexanon verkar irriterande men inte allergiframkallande.

Allergiska hudsymptom kunde inte påvisas efter exponering för 10 % cyklopentanon i petrolatum (22). Efter en 24 timmars exponering gav denna koncentration inte ens irritationssymptom.

4.2. Andningsorgan

Uppgifter saknas.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

Uppgifter saknas.

5.2. Kromosomskador

Kromosomaberrationer, deletion samt akromatiska områden konstaterades i humanleukocytkromosomer efter exponering för cyklohexanon in vitro (10^{-4} - 10^{-2} M) (4). Uppgifter om in vivo effekter saknas. Vid samma koncentrationsområde (10^{-3} M) hämmade cyklohexanon också tillväxten 7 % vid odling av BP8 sarcomaceller (29) vilket gör det svårt att värdera de ovannämnda kromosomskadorna.

Motsvarande data med cyklopentanon har ej rapporterats.

6. CARCINOGENA EFFEKTER

Uppgifter saknas.

7. EXPONERINGSINDIKATORER

7.1. Lufthalter

Yrkeshygieniska metoder för analys av alicykliska ketonångor har värderats för koncentrationsområdet av 98 - 392 mg/m³, Appendix II (36). Andra ämnen, t.ex. vattenånga kan påverka analysen genom att försämra adsorption i kolrör som användes i provtagningen. Den standardiserade luftmängden (40 l) är lämplig för gaskromatografisk bestämning av koncentrationer i området

kring de hygieniska gränsvärdena (100 - 400 mg/m³, Appendix I).

7.2. Biologiska indikatorer

Både cyklohexanon och cyklopentanon reduceras till motsvarande alkoholer, vilka sedan konjugeras till glukuronider. Dessa alkoholer kan påvisas i urin efter syrahydrolys (20, 27). Man känner dock inte till sambandet mellan lufthalten och koncentrationen av cykliska alkoholer i urin.

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Effekter av engångsexponering

8.1.1 Akut övergående effekt

Hos frivilliga försökspersoner påvisades ögon-, näs- och svalgirritation efter en 3 - 5 minuters exponering för 200 mg/m³ cyklohexanon i andningsluften. Vid 300 mg/m³ uppkom stark irritation (26). Lungödem och lokal blödning förekom hos möss exponerade för cyklohexanonångor (19.000 mg/m³) under 120 minuter (15).

Liknande undersökningar med cyklopentanon har ej beskrivits.

8.1.2. Bestående skada

Uppgifter saknas.

8.2. Effekter av långvarig exponering

8.2.1. Övergående effekt

En övergående och icke ärftlig fördröjning i tillväxten påvisades hos möss i den första generationen betingad av cyklohexanon i födan (1 %) (10).

Cyklopentanonångor (145 - 870 mg/m³) orsakade en övergående ökning av monooxygenasaktiviteten i njurar hos råttor (8).

8.2.2. Bestående skada

Undersökningar gällande bestående skador från exponering av människa har inte rapporterats.

Upprepade dagliga exponeringar för cyklohexanon hos marsvin orsakade starr hos albinomarsvin (12).

9. FORSKNINGSBEHOV

Exponeringsnivån för ketoner använda vid framställning av PVC-produkter och nylon borde kartläggas. Förhållandet mellan utsöndringen av cyklohexanol och cyklopentanol och koncentrationen av respektive keton i andningsluften borde undersökas hos personer som exponeras i arbetslivet eller med frivilliga försökspersoner. Vid en klinisk uppföljning av yrkesmässigt exponerade borde man speciellt fästa uppmärksamhet vid möjlig förekomst av corneal opacitet och starr samt hematologiska förändringar. Genotoxiska effekter och mekanismer av de båda ketonerna borde undersökas i relation till de beskrivna kromosomskadorna.

10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Endast irritationseffekter hos människan har beskrivits vid exponering för cyklohexanon eller cyklopentanon. Reteffekten på hud och slemhinnor är dock inte särskilt framträdande. I djurförsök har visats att båda ämnena har låg toxicitet såväl vid akut tillförsel som vid tillförsel under längre tid.

Det finns inga eller få tecken på allergiframkallande egenskaper, genotoxicitet, teratogenicitet eller carcinogenicitet.

11. SAMMANFATTNING

Cyklohexanon och cyklopentanon. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.
Arbete och Hälsa 1985:42

Den kritiska genomgången av den litteratur som är relevant för diskussion av hygienisk standard visar att både cyklohexanon och cyklopentanon har låg akut och kronisk toxicitet. Inga eller få data föreligger om allergiserande, genotoxiska, teratogena eller cancerogena effekter. De effekter som bör beaktas är irritation i slemhinnor och konjunktiva.

36 referenser.

Nyckelord: Cyklohexanon, cyklopentanon, hygieniskt gränsvärde, exponering, slemhinneirritation, katarakt, hemolys, extramedullär hematopoes, luftföroreningar.

12. ENGLISH SUMMARY

Cyclohexanone and cyclopentanone. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits.
Arbete och Hälsa 1985:42.

Survey of literature on cyclohexanone and cyclopentanone to be based as background for discussion of occupational exposure limits. Cyclopentanone and cyclohexanone are mucous membrane irritants at concentrations sometimes encountered in the production of nylon 6 and in the engineering of PVC articles with adipic acid esters as plasticizers in the polymer. Cyclohexanone is also used as a solvent for waxes and other biological polymers. Mucous membrane and conjunctival irritation should be regarded as the critical effects for the determination of an exposure limit.

In Swedish, 36 references.

Keywords: Cyclohexanone, cyclopentanone, occupational exposure limit, mucous membrane irritation, cataract, haemolysis, extramedullary haemotopoiesis, olfactory epithelial degeneration.

13. LITTERATURFÖRTECKNING

1. Amoores, J.E., Hautala, E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.*, 3(1983), 272-290.
- 1a. Andersson, L.A., Dawson, J.H. The influence of oxygen donor ligation on the spectroscopic properties of ferric cytochrome P-450: Ester, ether and ketone co-ordination to the heme iron. *Xenobiotica*, 14(1984), 49-61.
2. Boyland, E., Chasseaud, L.F. Effect of some carbonyl compounds on rat liver glutathione levels. *Biochem. Pharmacol.*, 19(1970), 1526-1528.
3. Caujolle, F., Couturier, P., Rous, G., Gase, Y. Toxicite de la cyclohexanone et de quelques cetones homologues. *Compt. Rend.*, 236(1953), 633-643.
4. Collin, J.T. Cytogenetic effects of cyclamate, cyclohexanone and cyclohexanol. *Diabetes*, 19(1971), 215-221.
5. De Ceaurriz, J., Desiles, J.P., Bonnet, P., Maignac, B., Muller, J., Guenier, J.P. Concentration-dependent behavioral changes in mice following short-term inhalation exposure to various industrial solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 67(1983), 383-389.
6. Deichmann, W.B., Leblanc, T.V. Determination of the approximate lethal dose with about six animals. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 25(1943), 415-417.
7. Elliot, T.H., Parke, V., Williams, R.T. Studies in detoxication: The metabolism of cyclo(14C)hexane and its derivatives. *Biochem. J.*, 72(1959), 193-200.

8. Elovaara, E., Pfäffli, P., Savolainen, H. Biochemical effects and decreased body burden of cyclopentanone by extended vapour inhalation. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 55(1984), 283-286.
9. Furia, T.E., Bellanca, N. (Eds) Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 2nd Ed, Vol II, pp 661&716. CRC Press, Cleveland 1975.
10. Gondry, E. Recherches sur la toxicite de la cyclohexylamine, de la cyclohexanone et du cyclohexanol, metabolites du cyclamate (Research on the toxicity of cyclohexylamine, cyclohexanone and cyclohexanol and metabolites of cyclamate). *J. Eur. Toxicol.*, 5(1972), 227-238.
11. Greener, Y., Martis, L., Indacochea-Redmond, N. Assessment of the toxicity of cyclohexanone administered intravenously to Wistar and Gunn rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, 10(1982), 385-396.
12. Greener, Y., Youkilis, E. Assessment of the cataractogenic potential of cyclohexanone in guinea pigs and rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 4(1984), 1055-1066.
13. Griebisch, E., Drawert, M. Polyamidharze. In: Ullmann's Encyklopädie der technischen Chemie, Bd 12, pp 552-553. Verlag Chemie, Weinheim - New York 1976.
14. Guillot, J.P., Gonnet, F., Clement, C., Caillard, L., Truhaut, R. Evaluation of the ocular-irritation potential of 56 compounds. *Fd. Chem. Toxicol.*, 20(1982), 573-582.
15. Gupta, P.K., Lawrence, W.H., Turner, J.E., Auttan, J. Toxicological aspects of cyclohexanone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 49(1979), 525-533.

16. Hagan, E.C., Hansen, W.H., Fitzhugh, O.G., Jenner, P.M., Jones, W.I., Taylor, J.M., Long, E.L., Nelson, A.A., Brouwer, J.B. Food flavourings and compounds of related structure. II. Subacute and chronic toxicity. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 5(1967), 141-157.
17. Hall, I.H., Carlson, G.L., Abernethy, G.S., Piantadosi, C. Cycloalkanones. 4. Antifertility activity. *J. Med. Chem.*, 17(1974), 1253-1263.
18. Henkel, W., Rublack, H. Kombinierte Wirkung von Cyclohexanon und Oxim. Bewertung der Kombinationswirkung. *Z. Ges. Hyg.*, 22(1976), 234-235.
19. Hoenders, H.J., Bloemendal, H. Lens proteins and aging. *J. Gerontol.*, 38(1983), 278-286.
20. Hung, G.W.C. A rapid, direct microquantitative method for determination of cyclohexanone in physiological solutions and biological fluids and of the retention behavior of some volatile compounds by gas chromatography. *Microchem. J.*, 22(1977), 157-167.
21. James, S.P., Waring, R.H. The metabolism of alicyclic ketones in the rabbit and rat. *Xenobiotica*, 1(1971), 573-580.
22. Kligman, A.M., Epstein, W. Updating the maximization test for identifying contact allergens. *Contact Derm.*, 1(1975), 231-239.
23. Koeferl, M.T., Miller, T.R., Fisher, J.D., Martos, L., Garvin, P.J., Dorner, J.L. Influence of concentration and rate of intravenous administration on the toxicity of cyclohexanone in beagle dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 59(1981), 215-229.

24. Levenstein, L. Cyclopentanone. Report to Research Institute for Fragrance Materials, 1976.
25. Martis, L., Tolhurst, T., Koeferl, M.T., Miller, T.R., Darby, T.D. Disposition kinetics of cyclohexanone in beagle dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 55(1980), 545-553.
26. Nelson, K.W., Ege, J.F., Ross, M., Woodman, L.E., Silverman, L. Sensory response to certain industrial solvent vapours. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 25(1943), 282-285.
27. Perbellini, L., Brugnone, F. Lung uptake and metabolism of cyclohexane in shoe factory workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 45(1980), 261-269.
28. Perbellini, L., De Grandis, D., Semenzato, F., Bongiovanni, L.G. Studio sperimentale sulla neurotossicità del cicloesanol e del cicloesanon (Experimental study on the neurotoxicity of cyclohexanol and cyclohexanone). *Med. Lav.*, 72(1981), 102-106.
29. Pilotti, A., Ancker, K., Arrhenius, E., Enzell, C. Effects of tobacco and tobacco smoke constituents on cell multiplication in vitro. *Toxicology*, 5(1975), 49-61.
30. Pinching, A.J., Doving, K.B. Selective degeneration in the rat olfactory bulb following exposure to different odours. *Brain Res.*, 82(1974), 195-203.
31. Savolainen, H. Neurotoxicity of industrial chemicals and contaminants: Aspects of biochemical mechanisms and effects. *Arch. Toxicol.*, 1982:suppl. 5, 71-83.
32. Smyth, H.F., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A., Nycum, J.S. Range-finding toxicity data: List VII. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.*, 30(1969), 470-476.

33. Treon, J.F., Crutchfield, W.E., Kitzmiller, K.V. The physiological response on animals to cyclohexane, methylcyclohexane and certain derivatives of these compounds. II Inhalation. J. Ind. Hyg. Toxicol., 25(1943), 323-347.
34. Weller, E.M., Griggs, J.H. Hazards of embryonic exposures to chemical vapours (abstrakt). Anat. Rec., 184(1976), 561.
35. Wistow, G., Alligood, J., Shinohara, T., Somers, R. Schiff's base formation in the lens protein γ -crystallin. FEBS Lett., 161(1983), 221-224.
36. National Institute of Occupational Safety and Health. Manual of analytical methods. Department of Health, Education and Welfare, Cincinnati 1978.

APPENDIX I

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av cyklohexanon in luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	Anm	Ref
Australien	200	50	1978		10
Belgien	200	50	1978		15
BRD	200	50	1984		6
Bulgarien	10		1971		10
Danmark	100	25	1985		3
Finland	200 250	50 75	1981	15 min.	14
Island	200	50	1978		12
Italien	200	50	1978		10
Japan	100	25	1970		11
Jugoslavien	200	50	1971		10
Nederländerna	200	50	1985		8
Norge	100	25	1984		1
Polen	20		1976		10
Rumänien	100 200		1975	T	10
Schweiz	100	25	1983		16
Sovjetunionen	10		1978		10
Storbritannien ¹⁾	200	50	1980		5
Sverige	100 200	25 50	1985	H KTV	4
Tjeckoslovakien	200 400		1976	T	10
Ungern	20		1980	S	2
USA (ACGIH)	100	25	1984-5		13
(NIOSH)	200		1978	8 h	9
Österrike	200	50	1983		7

1) förväntas ändras

H = upptas genom huden

KTV = korttidsvärde

S = sensibiliserande

T = takvärde

REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning till arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo 1984.
2. A munkavédelemről szolo minisztertanácsi rendelet és a kapcsolodo legfontosabb előfrások. I. Tánácsics Könyvkiado. Budapest 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over graensevaerdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynets trykkeri, 1985. ISBN 87-7534-241-3.
4. Hygieniska gränsvärden. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling. AFS 1984:5. Liber tryck, Stockholm 1984. ISSN 0348-2138.
5. Health and Safety Executive: Guidance note EH 15/80: Threshold limit values 1980. HMSO 1981.
6. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1984. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1984.
7. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe MAX-WERTE 1983. Verlag des ÖGB Ges m b H, Wien.
8. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1985. ISSN: 0166-8935.
9. NIOSH recommendations for occupational health standards. MMWR, vol 32/suppl 1 (1983).

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. Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and others in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980. (Translated by T Ozawa)
12. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haettuleg efni i andrumslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit rikisins. Reykjavik 1978.
13. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment and biological exposure indices with intended changes for 1984-85. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati 1984. ISBN 0-936712-54-6.
14. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere 1981.
15. Valeurs limites tolerables. Commissariat général à la promotion du travail, Bruxelles 1978.
16. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, 1983.

APPENDIX II

Det finns metoder för att mäta cyklopentanon och cyklohexanon i luft. Dessa är tillämpliga i koncentrationsområdet 98 - 392 mg/m³. 40 l luftprover adsorberas i kolrör, desorberas och analyseras. Som desorptionsmedel rekommenderas kolsvavla, men dess desorptionsförmåga torde inte räcka för cyklohexanonmängder lägre än 20 mg/rör (4). Vattenånga i luften kan försämra adsorption i kol. Om ketonkoncentrationerna är mycket höga, kan man använda mindre luftvolym (4).

Desorberade ketoner ur kol kan analyseras gaskromatografiskt med packade kolonner (4) eller spektrofotometriskt efter reaktion med furfural (1).

Cyklopentanon i biologiskt material extraheras i n-hexan och analyseras gaskromatografiskt (2). Detektionsgränsen är 2 nmol/g. En direktmetod utan extraktion i lösningsmedel har beskrivits för cyklohexanon i blod (3). 0,1 - 5 µl blod injiceras i gaskromatograf utrustad med en packad kolonn och FID detektor. Metoden är bra för blod men har inte utarbetats för andra vävnader.

Utsöndrad cyklohexanol och dess glukuronid kan analyseras i urinprov efter hydrolys och extraktion med diklormetan (5). Metoden är gaskromatografisk och har värderats för koncentrationer av 0,27 - 7,18 µg/ml.

REFERENSER TILL APPENDIX II

1. Domanski, W. Oznaczanie cykloheksanonu w powietrzu metoda z furfurolem (Determination of cyclohexanone in air by the furfural method). Prac. Centr. Inst. Ochr. Pracy (Warszawa), 27(1977), 181-189.

2. Elovaara, E., Pfäffli, P., Savolainen, H. Biochemical effects of decreased body burden of cyclopentanone by extended vapour inhalation. Acta Pharmacol. Toxicol., 55(1984), 283-286.
3. Hung, G.W.C. A rapid, direct microquantitative method for determination of cyclohexanone in physiological solutions and biological fluids and of the retention behavior of some volatile compounds by gas chromatography. Microchem. J., 22(1977), 157-167.
4. National Institute of Occupational Safety and Health. Manual of analytical methods. Department of Health, Education and Welfare, Cincinnati 1978.
5. Perbellini, L., Brugnone, F. Lung uptake and metabolism of cyclohexane in shoe factory workers. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth., 45(1980), 261-269.

APPENDIX III

Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen.

1. Formaldehyd (ersätts av dokument nr 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2. Toluen	"	1979:5
3. Triklöretylen	"	1979:3
4. Styren	"	1979:14
5. Metylenklorid	"	1979:15
6. Oorganiskt bly	"	1979:24
7. Tetrakloretylen	"	1979:25
8. Krom	"	1979:33
9. Diisocyanater	"	1979:34
10. Xylen	"	1979:35
11. Klor och klordioxid	"	1980:6
12. Kolmonoxid	"	1980:8
13. Borsyra och borax	"	1980:13
14. Etylenglykol	"	1980:14
15. Isopropanol	"	1980:18
16. Hexan	"	1980:19
17. 1-Butanol	"	1980:20
18. Koppar	"	1980:21
19. Epiklorhydrin	"	1981:10
20. Bensen	"	1981:11
21. Metylkloroform (1,1,1-triklormetan)	"	1981:12
22. Zink	"	1981:13
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxiättiksyra)	"	1981:14
24. Oorganisk arsenik utom arsenikväte	"	1981:22
25. Mineralull	"	1981:26
26. Nickel	"	1981:28
27. Kadmium	"	1981:29
28. Dioxan	"	1982:6
29. Etylenoxid	"	1982:7
30. Mangan och metylcyklopentadienylmangantrikarbonyl, MMT	"	1982:10
31. Ftalater	"	1982:12
32. Kobolt	"	1982:16

33. Vanadin	Arbete och Hälsa	1982:18
34. Lustgas	"	1982:20
35. Industribensin	"	1982:21
36. Syntetiska pyretroider: permetrin	"	1982:22
37. Formaldehyd (ersätter dokument nr 1)	"	1982:27
38. Dimetylformamid	"	1982:28
39. Asbest	"	1982:29
40. Dihydrogensulfid	"	1982:31
41. Hydrogenfluorid	"	1983:7
42. Akrylater och metakrylater	"	1983:21
43. Metyletylketon	"	1983:25
44. Propylenglykol	"	1983:27
45. Nitrosa gaser	"	1983:28
46. Motorbensin	"	1984:7
47. Halotan	"	1984:17
48. Svaveldioxid	"	1984:18
49. Furfurylalkohol	"	1984:24
50. Benomyl	"	1984:28
51. Fenol	"	1984:33
52. Klormequatklorid	"	1984:36
53. Metanol	"	1984:41
54. Klorfenoler	"	1984:46
55. Akrylnitril	"	1985:4
56. Hydrazin och hydrazinsalter	"	1985:6
57. Oljedimma	"	1985:13
58. Diisocyanater (ersätter dokument nr 9)	"	1985:19
59. Oorganiskt kvicksilver	"	1985:20
60. Propylenoxid	"	1985:23
61. Redestilleret petroleum (Fotogen)	"	1985:24
62. Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater	"	1985:34

Insänt för publicering 1985.11.29