

- nering för ozon och kväveoxider vid svetsning med olika skyddsgaser.
2. **Guðrun Hedberg:**  
Förarens 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 bilreparationsarbete. Jämförelse av verktyg och arbetsmetoder.
  4. **Jan Alexander:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 55. Akrylnitril.
  5. **Ulf Ulfvarson, Rolf Alexandersson, Leif Aringer, Brigitta 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 aceton.
  9. **Bengt Sjögren:**  
Respiratory disorders and biological monitoring among electric-arc welders and brazers.
  10. **Ronnie Lundström:**  
Vibration exposure of the glabrous skin of the human hand.
  11. **Carl-Göran Ohlson:**  
Lung function and mortality among asbestos exposed factory workers.
  12. **Göran Lidén:**  
Jämförelse av två typer på föravskiljare för provtagning av respirabelt damm.
  13. **Unn Arnesen:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 57. Oljedimma.
  14. 10th International Congress of Biomechanics. Umeå, June 15-20, 1985. Abstract Book.
15. **Christer Hogstedt och Per Gustavsson:**  
Metoder för personburen mätning av kvävedioxid i industrimiljö.
  16. **Per Gustavsson, Christer Hogstedt och Bo Holmberg:**  
Dödlighet och cancersjuklighet bland gummiindustriarbetare. Uppdatering av en kohortstudie.
  17. **Sture Elnäs, Désirée Hagberg och Ingvar Holmér:**  
Elektriskt uppvärmd modell för simulering av fotens värmebalans.
  18. **Leif Aringer:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Bensoylperoxid, cyklohexanonperoxid, dikumylperoxid, metyletylketonperoxid.
  19. **Åke Swensson och Kurt Andersson:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 58. Diisocyanater.
  20. **Staffan Skerfving och Maths Berlin:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 59. Oorganiskt kvicksilver.
  21. **Birgitta Anshelm Olson:**  
Early detection of industrial solvent toxicity: The role of human performance assessment.
  22. **Per Gustavsson, Christer Hogstedt och Ulf Jonsson:**  
Hälsoeffekter av yrkesmässig exponering för polyklorerade bifenyl (PCB) bland kondensatorarbetare - epidemiologisk och medicinsk undersökning.
  23. **Lisbeth Ehlert Knudsen:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 60. Propylenoxid.
  24. **Ulla Hass och Ole Ladefoged:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 61. Redestilleret petroleum (Fotogen).
  25. **Jan Sundell och Lars Olander:**  
Källstyrkor - Typkällor - Ventilation.
  26. **Pertti Kuusisto:**  
Utvärdering av mätstrategier för kontroll av kvartsexponering.
  27. **Ed. Birgitta Kolmodin-Hedman:**  
Seventh Swedish - Yugoslavian Symposium on Occupational Health Umeå, May 20-22 1985.
  28. **Jan-Olof Levin, Kurt Andersson och Carl-Axel Nilsson:**  
Syntetiska porösa polymerer som adsorptionsmaterial vid provtagning av organiska ämnen i arbetsplatsluft. En översikt.
  29. **Nils Lundgren och Kaj Elgstrand:**  
Arbetsvetenskaplig litteratur - en kommenterad bibliografi.
  30. **Per Malmberg:**  
Kriteriedokument för gränsvärden: Bomullsdamn.
  31. **Ed. Per Lundberg:**  
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 6.
  32. **Ed. Per Lundberg:**  
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. VI.

ARBETE och HÄLSA 1986: 17

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

66.

VINYLKLOORID

av

Siri Støretvedt Heldaas

Porsgrunn februar 1986.

## ARBETE OCH HÄLSA

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

ISBN 91-7464-303-7  
ISSN 0346-7821

Innen Nordisk Ministerråds prosjekt for dokumentasjon av yrkes-yrkeshygieneiske grenseverdier er det dannet en ekspertgruppe for å lede arbeidet.

Berge Fallentin	Arbeidsmiljøinstituttet, København
Björn Gylseth	Yrkeshygieneisk Institutt, Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbejdstilsynet, København
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen, Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen, Solna
Vesa Vaaranen	Institutet för arbetshygien, Helsingfors

Målsetningen for arbeidet er med støtte i en gjennomgang og vurdering av foreliggende litteratur om mulig å komme fram til en dose-effekt og dose-responsresonnement som kan legges til grunn for diskusjon om yrkeshygieneisk grenseverdi. Dette er i de fleste tilfeller ikke mulig og da blir oppgaven i samme hensikt å vurdere den litteratur som finnes. Det er derimot ikke ekspertgruppens oppgave å gi direkte forslag til grenseverdi.

Litteratursøkning og innsamling av materiale utføres av et sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, plassert ved Arbeidsskyddsstyrelsen, Solna. Det innsamlende materialet vurderes, og et dokumentforslag utarbeides av forfattere som foreslås av ekspertgruppen. Forslaget diskuteres, bearbeides og diskuteres av ekspertgruppen før det blir antatt.

Bare artikler som bedømmes å være pålitelige og av betydning for denne diskusjon brukes i dette dokument. Biologiske konsentrasjoner er angitt i mol/l eller mg/kg, Luftkonsen- trasjoner i mg/m<sup>3</sup>. Om konsentrasjonene i de refererte arbeidene ikke er uttrykt i disse enheter er de såvidt mulig omregnet med angivelse av den opprinnelige enheten i parentes. Vurderingen av det innsamlende litteraturmaterialet og sammenstillingen av dette dokument er utført av Siri Storetvedt Heldaas, bedriftslege, Porsgrunn fabrikk, Porsgrunn. Referent er Sverre Langård, overlege, prof., dr.med., yrkesmedisinsk avd., Telemark sentralsjukehus, avd. Porsgrunn. Dokumentforslaget ble diskutert med ekspertgruppen, bearbeidet og ved ekspertgruppens møte 8 april 1986 antatt som dennes dokument.

INNHOLDSFORTEGNELSE	Side
BAKGRUNN	7
FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER	7
TOKSIKOLOGI	9
1. METABOLISK MODEL	9
1.1. Opptak	9
1.1.1. Lungene	9
1.1.2. Mage-tarmkanalen	10
1.1.3. Hud	10
1.2. Distribusjon	10
1.2.1. Passasje over placenta	11
1.3. Biotransformasjon	12
1.4. Eliminasjon.	15
1.4.1. Lungene	15
1.4.2. Nyrer	16
1.4.3. Mage-tarmkanalen	17
1.4.4. Andre utskillelsesveier	17
1.5. Biologiske halveringstider	17
1.5.1. Alveolarluft	18
1.5.2. Metabolitter i urin	18
1.6. Faktorer som kan påvirke den metabolske modellen	18
2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER	19
3. ORGANEFFEKTER	20
3.1. Hud og slimhinner	20
3.2. Åndedrettsorganer	21
3.3. Lever	22
3.3.1. Klinikk	22
3.3.2. Laboratoriefunn	23
3.3.3. Makroskopisk undersøkelse av lever	23
3.3.4. Histologisk undersøkelse	24
3.3.5. Dyreforsøk (Langtidsforsøk)	25
3.4. Nyrer	25
3.5. Blod og bloddannende organer	25
3.6. Hjerne og blodkar	26
3.7. Sentralnervesystemet	26
3.8. Periferet nervesystemet	27
3.9. Reproduktionsorganer	28
3.10. Foster	29
3.11. Skjælettforandringer	30
4. Allergi	30

5.	GENOTOKSISKE EFFEKTER	30
5.1.	Mutasjoner i modellsystemer	30
5.2.	Kromosomskader	31
6.	CANCEROGEN VIRKNING	32
6.1.	Levercancer	32
6.1.1.	Epidemiologi	33
6.1.2.	Eksposering/latenstid	34
6.2.	Cancer i andre organer	34
6.2.1.	Epidemiologi	34
6.2.2.	Dyreforsøk	35
7.	EKSPONERINGSINDIKATORER	36
7.1.	Luftkonsentrasjoner	36
7.2.	Biologiske indikatorer	37
8.	SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	38
8.1.	Effekter av engangseksponering	38
8.1.1.	Forbigående effekter	38
8.1.2.	Bestående skade	38
8.2.	Effekter av langvarig eksponering	38
9.	FORSKNINGSBEHOV	42
10.	DISKUSJON OG VURDERING	42
11.	SAMMENDRAG	42
12.	SUMMARY	44
13.	REFERANSER	46
APPENDIX I. LISTE OVER TILLATTE ELLER ANBEFALTE HØYESTE VERDIER AV VINYLKLORID I LUFT.		63
APPENDIX II. DOKUMENT PUBLISERADE AV NORDISKA EXPERTGRUPPEN.		66

BAKGRUNN

Anvendelsesområde.

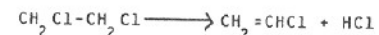
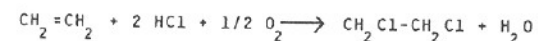
Kommersiell produksjon av vinylklorid startet omkring 1930 i U.S.A og Tyskland. I U.S.A var produksjonen ca 2580 millioner kg i 1976, produksjonen i Vest-Europa var samme år angitt til 3925 millioner kg. Mer enn 95% av produsert vinylklorid gikk til produksjon av polymerforbindelser (homopolymer-og co-polymerforbindelser). Annen anvendelse var framstilling av methyl chloroform (85). Tidligere ble vinylklorid også anvendt som aerosoldrivingass i hårspray, deodoranter, sprayboksmaling osv. (135,153,85). Som drivingass er vinylklorid ikke lengre i bruk.

Viktigste framstillingmetoder er:

1) Fra acetylen:



2) Fra etylen, hydrogenklorid og oksygen:



FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER

Kjemisk navn	Kloreten
CAS-nr:	75-01-04
Synonymer	Kloretylen Monokloretylen Vinyl C monomer Vinylklorid
Bruttoformel	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> Cl
Molekylvekt	62,5

Strukturformel



Fargeløs gass ved romtemperatur. Særlig lukt.

Kokepunkt -13,4<sup>0</sup> C ved 101,3 kPa

Damptrykk 336 kPa ved 20<sup>0</sup> C

Damptetthet 2,2 (Luft=1)

Selvantennelses-temperatur 472<sup>0</sup> C

Løselighet Lett løselig i organiske løsemidler. Ved 20<sup>0</sup> C løses 0,11 g i 100 ml vann.

Nedre eksplosjons- grense 3,8%

Øvre eksplosjons- grense 29,3%

Omregningsfaktor ved 25<sup>0</sup> C og 101,3 kPa:

1 ppm=2,56 mg/m<sup>3</sup>  
 1 mg/m<sup>3</sup>=0,391 ppm

(85,171,135)

Vinylklorid polymeriserer etter initiering av radikaler (UV-lys, peroksyder) under sterk varmetvilling. Vinylklorid leveres vanligvis som væske under høyt trykk. Kjøpere krever høy renhetsgrad, minst 99,9%. Vinylklorid fra 6 tilvirkere i Vest-Tyskland inneholdt under 0,01% andre hydrocarboner og deres halogenderivater, de fleste forbindelsene i ppb mengder (169). Ved oppvarming til dekomponering avgies hydrogenklorid, karbonmonoksyd, karbondioksyd og fosgen (132). Vinylklorid nedbrytes i luft ved reaksjon med blant annet sollys og nitrøse gasser til forbindelser som CO<sub>2</sub>, CO, HCl, HCOOH (190).

TOKSIKOLOGI

1. METABOLSK MODEL.

1.1. Opptak.

1.1.1. Lungene.

Ettersom vinylklorid ved vanlig romtemperatur er i gassform skjer opptaket ved arbeidsmessig eksponering hovedsaklig via luftveiene. Opptaket via lungene skjer meget raskt, og ved inhalasjon av konstant mengde vinylklorid lik 6 mg/m<sup>3</sup> (2,5 ppm), var det likevekt mellom konsentrasjonen i inhalert luft og ekshalert luft = konstant opptak, etter 5-7 minutter.

Allerede etter ett minutt var 3/4 av denne likevekt oppnådd (27). Etter at likevekt var inntrått anga Buchter et al. (27) et opptak på 26-28% av inhalert mengde som var 6 mg/m<sup>3</sup> (2,5 ppm).

I ett 6-timers forsøk, der den inhalerte mengden var 60, 30, 15 og 7,5 mg vinylklorid /m<sup>3</sup>, var opptaket ca 40% og uavhengig av konsentrasjonen. Det var store interindividuelle forskjeller blant forsøkspersonene, mindre intraindividuelle. Ved konsentrasjonen 30 mg/m<sup>3</sup> var middelverdien ca 4%, med en spredning på 8% (96).

Opptak via lungene ble utført i flere dyreforsøk. Også i

dyreforsøk var opptaket raskt. Bolt et al. (18) viste at hos Wistar-rotter var opptaket ved inntrått likevekt avhengig av vinylklorid biotransformasjonen. Opptaket minket betydelig ved hemming av den oksydative biotransformasjonen, idet likevekt var inntrått var der ingen ytterligere absorpsjon.

1.1.2. Mage-tarmkanalen.

Humandata mangler både når det gjelder opptak fra mage-tarmkanalen ved arbeidsmessig eksponering og etter peroralt inntak.

I dyreforsøk ble vist at opptaket skjedde hurtig og fullstendig. Ved peroral engangstilførsel til rotte av 300 mg vinylklorid/kg, ble vinylklorid påvist i haleblod allerede etter 2 min. Maksimum blodkonsentrasjon (1,9 mg/l) ble målt etter 10 min., og etter 40 min. var det ikke målbare mengder i haleblod (54). Ved peroral engangstilførsel til Sprague-Dawley rotter av 0,05-100 mg/kg <sup>14</sup>C-vinylklorid (løst i maisolje), ble 0,5- 2,4% av tilført radioaktivitet gjenfunnet i fæces i løpet av 72 timer etter avsluttet eksponering. Det framgikk ikke om aktiviteten skyldtes vinylklorid eller metabolitter (182).

1.1.3. Hud.

Hefner et al.(75) eksponerte rhesusaper i et lukket kammer slik at hele kroppsoverflaten unntatt hodet kom i kontakt med kammerblandingen av vinylklorid og luft. Konsentrasjonen av vinylklorid var 18000 mg/m<sup>3</sup> (7000 ppm ) i 2 timer og 2100 mg/m<sup>3</sup> (800 ppm ) i 2 timer. Opptaket var 0,023%-0,031% av totalmengden.

1.2. Distribusjon.

Buchter et al. (26) anga fordelingskoeffisienter for vinylklorid i blod/ fett til ca 0,65/8,30 =0,08. De fleste undersøkelser om fordelingen av vinylklorid til kroppens forskjellige organer ble utført med <sup>14</sup>C-vinylklorid, slike tidsstudier omfattet således fordelingen av radioaktiviteten,

dvs. både vinylklorid og metabolitter, siden biotransformasjonen av vinylklorid er meget rask (20, 27). Buchter et al.(26) viste i et inhalsjonsforsøk med Wistar-rotter, at når den oksydative biotransformasjonen av vinylklorid ble hemmet ble uomdannet vinylklorid anriket i fettvev. Umiddelbart etter avsluttet eksponering var radioaktiviteten i fettvev ca 10 ganger så høy som i andre organer. I et tilsvarende forsøk uten hemming av oksydasjonen av vinylklorid var radioaktiviteten i lever og nyrer 8 til 10 ganger større enn i fettvev.

I et 5-timers inhalasjonsforsøk ble det hos Wistar-rotter umiddelbart etter avsluttet eksponering påvist høyest radioaktivitet i nyrer og lever, lavest i hjerne og fettvev. Forholdet var det samme etter 48 timer (18). Watanabe et al. (182, 183) fant lignende fordeling hos Sprague-Dawley-rotter 72 timer etter peroral eller inhalasjonseksponering. Bolt et al.(20) konkluderte også med at vinylklorid i blodbanen ble transportert med lipider og lipoproteiner og ikke proteiner som f.eks albumin, og fra dette vehikkel ble vinylklorid avgitt til fettvev eller til lever for videre metabolisme. Den kovalente binding av vinylklorid-metabolitter var størst i lever og nyrer (26), og Bergman (14) viste kovalent binding til RNA og DNA fra lever, nyre, lunge, pankreas og milt. Radioaktiviteten skyldtes metabolsk inkorporering av <sup>14</sup>C og alkyleringsprodukter som etheno- cystidin, -adenosin, -oksyadenosin, -adenin etter intraperitoneal administrasjon til NMRI-mus.

1.2.1. Passasje over placenta.

Ungváry et al.(174) har påvist vinylklorid i fetalt blod og fostervæske hos gravide CFY-rotter som ble eksponert for 5500-33000 mg/m<sup>3</sup> (2000-12000 ppm) vinylklorid i 2,5 timer 18. graviditetsdag. Blodverdiene mor/ foster var ved avsluttet eksponering:

5500 mg/m<sup>3</sup>: 19,02± 1,70mg/l / 12,80 ± 2,92 mg/l  
18000 mg/m<sup>3</sup>: 32,40± 2,12mg/l / 22,67 ± 2,75 mg/l  
33000 mg/m<sup>3</sup>: 48,43± 1,95mg/l / 30,52 ± 3,77 mg/l

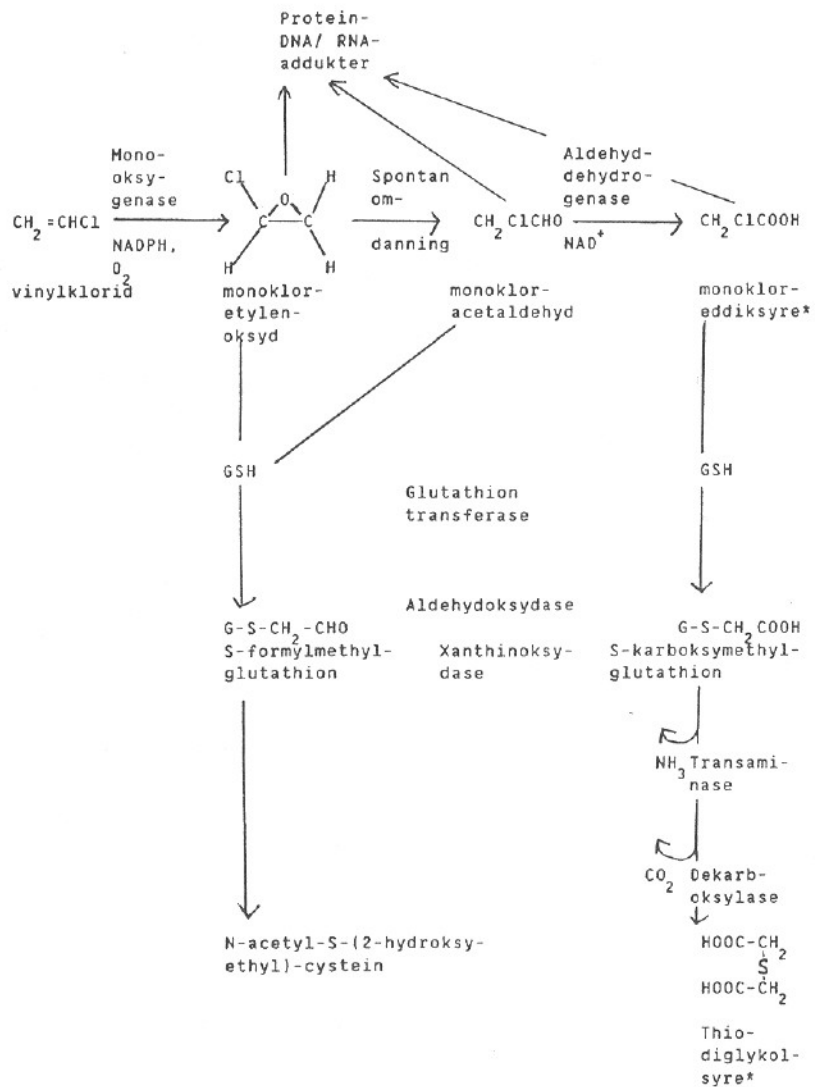
### 1.3. Biotransformasjon.

Biotransformasjonen av vinylklorid skjer meget raskt (20, 27). Vinylklorid metaboliseres trolig hovedsaklig til monokloracetaldehyd, monokloreddiksyre med monokloretylenoksyd (monokloroxiran) som intermedierer. Monokloretylenoksyd er ikke påvist, men postulert ut fra at vinylklorid i nærvær av levermikrosomer (mus) danner bindingsspektra identisk med monokloretylenoksyd som vist av Barbin et al. (6). Vinylklorids omdanning i organismen har vært undersøkt i flere eksperimentelle systemer av flere forskere: in vitro i nærvær av levermikrosomer, et NADPH-regenererende system og  $O_2$  (6, 148) ved perfusjon av leverpreparat (23) og hos forsøksdyr (182, 183, 20). Salmon (148) viste at vinylklorid i nærvær av mikrosomer fra rottelever, dannet type 1 bindingsspektrum, hvilket tydet på involvering av Cytokrom P-450 enzymer. Ved inhalasjon av vinylklorid i økende doser såes hos Sprague-Dawley-rotter progressiv reduksjon av endogene nukleofile substanser som glutathion, cystein i lever (184). Kovalent binding av vinylklorid-metabolitter til makromolekyler i lever ga sigmalignende kurve ved økende dosenivåer av vinylklorid, og økningen var størst (lineær) ved dosenivå fra  $130 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm) til  $640 \text{ mg/m}^3$  (250 ppm) (kortidsforsøk eksponering 6 t). Mengden redusert glutathion avtok tilsvarende. Forbehandling av forsøksdyrene (Sprague-Dawley-rotter) med barbiturat ga økt binding til makromolekyler. I dette forsøket kunne man ikke påvise kovalent binding til nukleinsyrer (185). Laib og Bolt (100) påviste alkylering av lever RNA når Wistar-rotter ble eksponert for  $^{14}\text{C}$ -vinylklorid, og en alkyleringstopp ble sett 72 timer etter avsluttet eksponering. Bolt et al. (21) påviste kovalent binding av vinylklorid-metabolitter til proteiner ved dosenivåer fra  $5 \text{ mg/m}^3$  (2 ppm). De påviste kovalent binding i flere organer, høyest i lever, men også i nyrer, tarm, lunge, milt. Graden av kovalent binding var uavhengig av administrert dose, og forfatterne setter spørsmålsteget ved betydningen av konjugering av vinylklorid-metabolitter til endogent glutathion, og om det er en terskelverdi for alkylering av makromolekyler. De forklarte manglende

konjugering til glutathion slik: vinylklorid metaboliseres av membranbundete monooksygenaser. Reaksjonsproduktet monokloroxiran, som er fettløselig, forblir i det fettholdige membransystemet og bindes kovalent til membranproteiner (og DNA i cellekjernen) eller omdannes til monokloracetaldehyd som er mer vannløslig og kan lekke ut til glutathion for konjugering. Ottenwälder et al. (136), viste at hepatocytter kunne omdanne vinylklorid til metabolitter som var stabile nok til å diffundere til sinusoidalceller og bindes kovalent til protein in vitro. Tilsetning av glutathion hemmet slik kovalent binding.

Utskillelsesprodukter av vinylklorid i urin er studert hos eksponerte personer og i dyreforsøk. Monokloreddiksyre kan utskilles uomodannet eller konjugert til glutathion. Monokloreddiksyre og thiodiglycolsyre er påvist som hovedmetabolitter i urin hos eksponerte arbeidere (67, 129). Både monokloretylenoksyd, monokloracetaldehyd og monokloreddiksyre konjugert til glutathion kan utskilles som thiodiglykolsyre.

Hos Sprague-Dawley-rotter var N-acetyl-S-(2-hydroksyethyl)-cystein hovedmetabolitt (182, 183). Flere forfattere har vist at biotransformasjonen av vinylklorid skjer gjennom en prosess som mettes (182, 183, 20).



GSH=glutathion redusert

Figur 1. Hovedtrekkene i metabolismen slik den er kartlagt i in vitro systemer, hos forsøksdyr og mennesket. \* Påvist i urin hos mennesket.

#### 1.4. Eliminasjon

##### 1.4.1. Lunger.

Baretta et al.(7) konstruerte utskillelseskurver for vinylklorid i ekspirasjonsluft etter at friske frivillige personer (13 menn) hadde vært eksponert for vinylklorid i forskjellige konsentrasjoner under kontrollerte forhold i kammer. Konsentrasjonen i pusteluft var 60- 130- 260- 640 mg/m<sup>3</sup> (25- 50- 100- 250 ppm) i 7,5 timer. Konsentrasjonen av uomdannet vinylklorid i ekspirasjonsluften var en time etter avsluttet eksponering ca 2,4- 2,8% av pusteluftkonsentrasjonen. Utskillelsen ble fulgt i intervaller opp til 20 timer, og konsentrasjonen i ekspirasjonsluft avtok først raskt senere langsomt. Lignende utskillelseskurver ble konstruert basert på personrelaterte målinger i arbeidssituasjonen og oppsamling av ekspirasjonsluft ved faste tider etter avsluttet arbeid. Utskillelseskurvene viste stor grad av likhet med de eksperimentelle kurvene, og forfatterne anbefalte ekspirasjonsluftmålinger som mål på individuell eksponering. I et annet inhalasjonsforsøk med frivillige personer, der konsentrasjonen i innåndingsluften var 7,5- 60 mg/m<sup>3</sup> i 6 timer, tilsvarte konsentrasjonen i ekspirasjonsluften under forsøket at ca 40 % av tilført mengde ble tatt opp (96). Etter avsluttet eksponering falt vinylklorid mengden i ekspirasjonsluften raskt, og etter 30 minutter var den i gjennomsnitt lavere enn 5% av pusteluftkonsentrasjonen under forsøket.

Buchter et al.(27) viste i et kammerforsøk der vinylklorid konsentrasjonen var ca 6 mg/m<sup>3</sup> ( 2,5 ppm) i løpet av 30 minutter, at konsentrasjonen i utåndingsluften raskt innstiltes til ca 70% av konsentrasjonen i pusteluft. Etter avsluttet eksponering sank vinylklorid konsentrasjonen hurtig, og var etter ett minutt hos to forsøkspersoner 15- 22% av konsentrasjonen i pusteluft under den siste delen av eksponeringen.

Av undersøkelsene på eksponerte personer framgår at ved de eksponeringsnivåer som kan være aktuelle, bare små mengder vinylklorid ekshaleres etter avsluttet eksponering.

Watanabe et al.(183) påviste at hos Sprague-Dawley-rotter er eliminasjonen av uomdannet vinylklorid via lunge konsen-



trasjonsavhengig. Dette gjaldt administrering både som inhalasjon og peroralt. Ved inhalasjon av  $30 \text{ mg/m}^3$  (10ppm)  $^{14}\text{C}$ -vinyklorid i 6 timer, ble 2 % av utskilt og retinert  $^{14}\text{C}$  (2 % av gjenvunnet radioaktivitet) ekshalert som  $^{14}\text{C}$ -vinyklorid i løpet av 72 timer etter avsluttet eksponering. Ca 12% av utskilt og retinert  $^{14}\text{C}$  ble ekshalert som  $^{14}\text{CO}_2$ . Ved inhalasjon av  $2560 \text{ mg/m}^3$  (1000ppm) i 6 timer, ble i samme tidsrom ca 12% av utskilt og retinert  $^{14}\text{C}$  ekshalert som  $^{14}\text{C}$ -vinyklorid via lungene. Ca 12% av utskilt og retinert  $^{14}\text{C}$  ble ekshalert som  $^{14}\text{CO}_2$ . Watanabe et al. (182) fant ved engangs-administrering med  $1,0 \text{ mg } ^{14}\text{C}$ -vinyklorid/kg gitt peroralt, at 2% av gitt mengde ble ekshalert som uomodannet vinyklorid i løpet av 72 timer. Ca 13% av gitt mengde ble i samme tidsrom utskilt som  $^{14}\text{CO}_2$ . Ved engangs-administrering  $100 \text{ mg/kg}$  ble 67% av gitt mengde ekshalert som uomodannet vinyklorid i samme tidsrom. Ca 2 % ble ekshalert som  $^{14}\text{CO}_2$ . Feron et al. (54) viste at mer enn 90% av en engangs-administrering med  $300 \text{ mg vinyklorid/kg}$  gitt peroralt til Wistar-rotter, var ekshalert som uomodannet vinyklorid i løpet av 4 timer.

#### 1.4.2. Nyrer.

Monokloreddiksyre (67) og thiodiglykolsyre (129) er funnet i urin etter vinyklorid eksponering. Müller et al. (129) anga thiodiglykolsyre som hovedmetabolitt ved lave eksponeringsnivåer ( $4 \text{ mg/m}^3$  -  $13 \text{ mg/m}^3$ ).

Hos Sprague-Dawley-rotter etter vinyklorid eksponering (inhalasjon og peroralt) fant Watanabe et al. (183, 182) thioetere og merkaptursyrederivater i urin. Hos rotte syntes N-acetyl-S-(2 hydroksyethyl)cystein og thiodiglykolsyre å være hovedmetabolitter. Den relative mengden av vinyklorid metabolitter syntes å minke ved økende eksponering. Etter inhalasjon av  $30 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm)  $^{14}\text{C}$ -vinyklorid i 6 timer, ble 68 % av totalt utskilt og retinert  $^{14}\text{C}$  (68 % av totalt gjenvunnet radioaktivitet) oppsamlet i urin i løpet av 72 timer etter avsluttet eksponering. Etter inhalasjon av  $2560 \text{ mg/m}^3$  (1000 ppm) i 6 timer ble 56 % av totalt utskilt og retinert  $^{14}\text{C}$  opp- oppsamlet i urin i løpet av 72 timer etter avsluttet eksponering (183). Ved lav engangseksponering ( $1,0 \text{ mg/kg}$ ) med  $^{14}\text{C}$ -vinyklorid gitt peroralt ble ca 60% av gitt

mengde  $^{14}\text{C}$  oppsamlet i urin i løpet av 72 timer, mens ved høy eksponering ( $100 \text{ mg/kg}$ ) bare 11% av gitt mengde  $^{14}\text{C}$  ble utskilt med urin i løpet av 72 timer (182). Forfatterne tolket dette slik at biotransformasjonen av vinyklorid skjer gjennom en prosess som mettes. Hos Wistar-rotter etter inhalasjon av  $130 \text{ mg/m}^3$  (50ppm)  $^{14}\text{C}$ - vinyklorid i 5 timer, fant Bolt et al. (18) i løpet av 24 timer etter avsluttet eksponering, 69% av gjenvunnet radioaktivitet i urin (18). I løpet av neste 24-timers periode ble utskilt 2 % og deretter ble utskilt 0,5 til 0,4% i påfølgende 2 døgn.

#### 1.4.3. Mage-tarmkanalen.

Watanabe et al. (182) fant ved peroral engangsdosering med  $1,0 \text{ mg vinyklorid /kg}$  til Sprague-Dawley-rotter, at 2% av totalmengden ble utskilt med faeces (ikke flyktige metabolitter) i løpet av 72 timer. Etter en peroral engangseksponering på  $100 \text{ mg vinyklorid /kg}$ , ble en mindre andel (0,5%) av totalmengden utskilt med faeces. Etter inhalasjon av  $30 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) og  $2560 \text{ mg/m}^3$   $^{14}\text{C}$ -vinyklorid i 6 timer, ble 4 % av totalt utskilt og retinert  $^{14}\text{C}$  utskilt med faeces i løpet av 72 timer etter avsluttet eksponering (183).

#### 1.4.4. Andre utskillelsesveier.

Andre utskillelsesveier er ikke beskrevet i litteraturen, men Duprat et al. (50), beskrev i et tidsstudie radioaktiv substans ( $^{14}\text{C}$ -vinyklorid eller  $^{14}\text{C}$ -vinyklorid metabolitter) i spytt og serøse kjertler.

#### 1.5. Biologiske halveringstider.

Buchter et al. (27) fant i et inhalasjonsforsøk med to forsøkspersoner, der konsentrasjonen i pusteluft var ca  $6 \text{ mg/m}^3$  (2,5 ppm), at når det var inntrådt likevekt mellom pusteluftmengden og kroppsmengden, ble vinyklorid metabolisert svarende til 1. ordens kinetikk, og halveringstiden var henholdsvis 18 min (0,3 t) og 20,5 min (0,34 t).

Kompartiment-analyser av vinyklorids biotransformasjon har

vist at in vivo kan en identifisere 2 forskjellige utskillelseskurver. Watanabe et al. (183) og Bolt et al. (20) påviste at av rotter (Sprague-Dawley og Wistar) ble vinylklorid metabolisert svarende til 1.orden-kinetikk ved inhalasjon i konsentrasjoner opp til  $510-640 \text{ mg/m}^3$  (200-250 ppm). Over denne konsentrasjonen var vinylklorid metabolismen konstant svarende til 0.ordens-kinetikk. Disse observasjoner var forenlig med en metningssprosess av enzymsystemene involvert. Buchter et al. (28) påviste at rhesus ape metaboliserte vinylklorid svarende til 1.orden-kinetikk ved dosenivåer under  $770 \text{ mg/m}^3$  (300 ppm).

#### 1.5.1. Alveolærluft.

I et inhalasjonsforsøk med to forsøkspersoner der konsentrasjonen i pusteluft var ca  $6 \text{ mg/m}^3$  (2,5 ppm) i 30 min., fant Buchter et al. (27) at mengden i ekspirasjonsluften etter avsluttet eksponering falt raskt, etter 1 min. til ca 15-22% av mengden under den siste delen av eksponeringen. Fra utskillelseskurvene kunne det leses flere halveringstider de første 20 minuttene, og etter dette ikke oppgitt måledata.

#### 1.5.2. Metabolitter i urin.

Watanabe et al. (182) fant på bakgrunn av fallet av total vinylklorid forbindelser i urin hos Sprague-Dawley-rotter etter engangseksponering peroralt av 0,05 mg- 1mg- 100 mg vinylklorid/kg, halveringstider 4,5- 4,6 og 4,6 timer.

#### 1.6. Faktorer som kan påvirke den metabolske modellen.

Humandata mangler.

Bolt et al. (20) påviste at vinylklorid opptaket via lunger var avhengig av biotransformasjonen og av fettvev-mengden hos rotter. Tidstudier med opptak av  $^{14}\text{C}$ -vinylklorid har vist lave mengder i fettvev (18, 182, 183), hvordan mengden av fett kan påvirke opptaket er uklart.

Forbehandling med phenobarbital og polyklorerte bifenyler (Aroclor 1254) forsterket den levertoksiske effekt av vinylklorid gitt til Sprague-Dawley-rotter ved inhalasjon i korttidsforsøk, målt som økning av leverenzymet i serum. Forbehandling med phenobarbital eller polyklorerte bifenyler og

etanol gitt 30 minutter før vinylklorid, ga ingen sikker potensering av den levertoksiske effekt, noe som indikerte minimal etanoleffekt. Etter forbehandling med phenobarbital og polyklorerte bifenyler og Antabus (disulfiram) gitt 30 minutter før vinylklorid ble det påvist økt levertoksisitet (89). Økt levertoksisitet ble således påvist ved endret vinylklorid metabolisme (induksjon av monooksygenaser) og hemmere av etanolmetabolisme (aldehyd-dehydrogenase hemming).

#### 2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER.

Det er av interesse å diskutere akutte, subakutte og langtids virkningen av vinylklorid, samt de cancerogene og mutagene virkninger. De toksikologiske mekanismene som ligger bak de kliniske effekter er ikke fullstendig kjent.

Vinylklorid leveres vanligvis som gass under trykk, med strenge krav til renhet og uten stabilisatortilsetning (85). I nyere arbeider er renhetsgrad ofte spesifisert, og det er neppe nødvendig å ta hensyn til forurensningsprodukter når det gjelder effekter.

Vinylklorid kan betegnes som et organisk løsemiddel. Hos andre løsemidler er det ved eksponering for gasser og damper påvist sammenheng mellom fettløselighet og narkotiserende virkning (70). Vinylklorid var tidligere vurdert brukt som narkosemiddel (151). Mekanismene bak gassformige anestetika og deres narkoseframkallende virkning er imidlertid bare delvis kjent.

De toksiske mekanismene synes å involvere blodkar, men det er ukjent om virkningen skyldtes vinylklorid eller metabolitter, og om hormonelle eller immunologiske faktorer er medvirkende til de toksiske effekter. Som blodkarinvolverte effekter henført til vinylklorid-påvirkning i arbeidsmiljøet nevnes: kapillærforandringer i fingerhud, karrelaterte sykdommer som akroosteolyse, Raynaud-fenomener og sklerodermi (13,36,44,106, 113,122,157,164,180).

Popper og Thomas (140) har i vev fra leverbiopsier påvist forandringer i sinusoidalceller som proliferasjon og dilatasjon, hos vinylklorid eksponerte arbeidere.

Hos gnagere er det også påvist at toksisitetetsbildet ved langtidseksposering for vinylklorid, involverer blodkar. Vinylklorid inhalasjon førte til hemangiosarkom i lever og andre organer (81,118,120), og dessuten utvikling av teleangi-ektasier i lever hos mus som kan føre til død i haemocoli (81).

Når det gjelder de genotoksiske effekter, antar en at det i nærvar av elektrondonorer som f.eks NADPH og mikrosomale enzymer, "monooksygenaser", er sterke holdepunkter for oxiran dannelselse, og mer stabile omdannelsesprodukter som kloracetaldehyd, monokloreddiksyre (21).

Guengerich et al.(68) mente at metabolitten kloracetaldehyd er den aktuelle når det gjelder kovalent binding av proteiner og nukleinsyreproteiner, fordi denne metabolitten er mere stabil enn kloretylenoksyd, og har større mulighet til å treffe "target-sites" i RNA, DNA. Gwinner et al.(69) mener derimot å ha påvist at det er kloretylenoksyd som er "the ultimate carcinogen" når det gjelder vinylklorid karcinogenese. Monooksygenaser er også knyttet til nuklearmembranen, og det er derfor sannsynlig at biotransformasjonen av vinylklorid kan finne sted i tilknytning til denne.

Casciola og Ivanetich (31) diskuterte biotransformasjon av klorerte etanforbindelser av det nukleære membransystemet, og betydningen for genetiske effekter. Brenner et al.(25) kunne i kortidsforsøk ikke påvise at intracellulært adenin-nukleotid nivå (ATP, ADP, AMP) var redusert etter intravenøs vinylklorid administrering til Wistar-rotter, og antok at den generelle celledetabolisme ikke var endret av vinylklorid. Som støtte for denne antagelse målte de også celledetabolismen av hepatocytter (og lungemakrofager) i kultur, og fant ingen sikker endring av membranpotensialet.

### 3. ORGANEFFEKTER.

#### 3.1. Hud og slimhinner.

Ved direkte hudkontakt vil vinylklorid i væskefase (k.pkt -13,4°C) gi frostskafer. Harris (72) omtalte i en kasuistikk

utvikling av annengrads frostskafer ett døgn etter oversprøyting av vinylklorid. Suciú et al. (164) omtalte hudkløe og toksisk dermatitt lignende plager hos produksjonsarbeidere. I 1962 ble konsentrasjonen av vinylklorid i arbeidsatmosfæren angitt til 2300 mg/m<sup>3</sup>, og prevalensen av toksisk dermatitt var 4,4%. Det ble imidlertid anført at 80% anga at de hadde vært plaget med dermatitt. Prevalensen av sklerodermilignende hudforandringer var 3,6%. I 1966 ble konsentrasjonen av vinylklorid angitt til 100 mg/m<sup>3</sup>, prevalensen av kontaktdermatitt var da 7,4%. Ved denne oppfølgingen var det ingen tilfeller av sklerodermi.

Sklerodermilignende hudforandringer i ansikt og på hender er beskrevet av flere (36,73,157,163). Slimhinneirriterende effekt og corneaetsing er kun beskrevet ved massiv eksponering (41).

#### 3.2. Åndedrettsorganer.

Lange et al.(106) påviste nedsatt lungefunksjon hos flere av en gruppe autoklavrensere. Forfatterne diskuterte om disse forandringene kunne være et ledd i den sklerodermi lignende prosess som de omtalte som vinylklorid-syndromet, "en yrkesbetinget systemsklerose?" Miller (127) fant nedsatt lungefunksjon hos ikke røkende og røkende vinylklorid og PVC-eksponerte arbeidere. Prevalensen av nedsatt lungefunksjon var den samme hos røkere og ikke røkere når eksponeringen var mer enn 20 år. Chivers et al.(34) fant ved en prevalensundersøkelse at PVC eksponerte arbeidere ikke hadde nedsatt lungefunksjon. Restmonomer var ikke påvisbar. Seleksjonsmuligheten av arbeidsstokken ble ikke diskutert. Gamble et al.(61) påviste i en tverrsnittsundersøkelse at økende vinylklorid eksponering (gradert etter jobb-kategori) ikke førte til signifikant reduksjon av lungefunksjon. Forfatterne drøftet muligheten for frafall av tilfelle ved denne typen undersøkelsesmetode. Lloyd et al.(115) fant nedsatt "gas transfer faktor" for karbonmonoksyd assosiert til vinylklorid eksponering før 1975. Maltoni og Lodi (119) fant celledetandringer ved cytologisk undersøkelse av celler fra øvre og nedre luftveier hos vinylklorid og PVC-eksponerte arbeidere (plateepithelmetaplasi og dysplasi og adenomatøs hyperplasi).

Patty et al. (137) beskrev lungeødem hos marsvin etter massiv eksponering (64 mg/l (25000 ppm) i 480 min). Lee et al. (107) fant økning av lungemakrofager hos mus eksponert for vinylklorid ved dosenivå 2560 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) i et langtidsforsøk.

### 3.3. Lever.

#### 3.3.1. Klinikk.

Tribukh et al. (173) beskrev forstørret lever hos en gruppe russiske PVC arbeidere. Produksjonen besto i vinylklorid polymerisering og videre bearbeiding av polymer. Det ble påvist "anikterisk hepatitt" hos 21 av 73 arbeidere, og vinylklorid avdampning eller tilsetningsstoffer ble diskutert som mulig årsaksfaktor. Nonikterisk hepatomegali ble senere beskrevet av Suciú et al. (163). Ved to rumenske PVC-fabrikker fant man at 1/3 av arbeidsstokken (51 av 168) hadde klinisk forstørret lever, og blant disse hadde 10 i tillegg forstørret milt (Suciú et al. (164)). Marsteller et al. (123) fant klinisk forstørret lever hos 6 av 20 mannlige PVC-produksjonsarbeidere, alle hadde i kortere eller lengre tid også vært autoklavrensere. Alderen til arbeiderne var 30 til 56 år, og eksponeringstiden varierte fra 1,5 til 21 år. Forstørret milt ble funnet hos 7 av 20. Smith et al. (158) beskrev lignende funn hos 7 tidligere autoklavrensere med alder 36 til 57 år, og eksponeringstid 4 til 15 år. Seks hadde forstørret lever og 4 palpabel milt. Fire hadde hatt episoder med blødning fra esophagusvariser. Lillis et al. (113) fant forstørret lever hos 15% og forstørret milt hos ca 3% av tidligere og nåværende PVC-produksjonsarbeidere. Prevalensen av forstørret lever var økt hos dem som hadde vært eksponert i mer enn 5 år. Falk et al. (53) ga en oversikt over kliniske funn hos 11 arbeidere med leversykdom etter vinylklorid eksponering. Syv av disse hadde malign leverlidelse. Hos dem som ikke hadde malign sykdom, hadde 1 forstørret lever og 3 forstørret milt.

#### 3.3.2. Laboratoriefunn.

Screening undersøkelse med vanlige leverfunksjonsprøver hos symptomfrie vinylklorid eksponerte arbeidere har vist seg være av liten diagnostisk verdi. Creech og Makk (40) fant avvik hos andre grupper enn vinylklorid eksponerte. Lee et al. (108) fant etter screening undersøkelse av vinylklorid eksponerte og en kontrollgruppe ingen forskjell i leverfunksjonsprøvene. Marsteller et al. (123) fant tegn til leverskade skade hos 45 av 120 mannlige PVC-produksjonsarbeidere. Alle 45 hadde vært autoklavoperatører. Hos i alt 20 undersøkte ble det gjort laparoskopi og biopsifunn. Forstørret lever ble funnet hos 6 og forstørret milt hos 7. Alderen til arbeiderne var 30 til 57 år, og eksponeringstiden varierte fra 1,5 til 21 år. Hos 19 av 20 ble det funnet økning av retensjonstiden ved bromsulfaleinprøven (BSP), mens biokjemiske funksjonstester viste helt minimale avvik fra normalområdet. Smith et al. (158) gjorde den samme observasjon hos 7 tidligere autoklavrensere, som alle hadde klinisk forstørret lever eller milt. Hos 4 fant man klart økt BSP-retensjonstid. Kramer og Mutchler (97) fant signifikant økning i BSP-retensjonstid som eneste indikator på leverskade, ved forsøk på å korrelere graden av vinylklorid eksponering til kliniske parametre. Williams et al. (187), anbefalte ultralyd undersøkelse av lever-milt området som metode til å overvåke vinylklorid induert skade. De fant at standard leverfunksjonsprøver var av liten verdi, idet ca 20% av de eksponerte, og ca 35% av kontrollgruppen viste seg ha avvik ved screening. Biersack et al. (15) anbefalte lever-milt scintigrافي. Doss et al. (45) antydte overvåking av porfyriner i urin (koproporfyrin) som følsom parameter for vinylklorid induert leverskade.

#### 3.3.3. Makroskopisk undersøkelse av lever.

Marsteller et al. (124) ga en oversikt over laparoskopifunn av lever-miltområdet. Hyppigste funn var fokal eller diffus kapselfibrose. Dessuten markert dilatasjon av venese kar i ligamentum falciforme.

### 3.3.4. Histologisk undersøkelse.

Hyppigste biopsifunn var perisinusoidal fibrose og økt proliferering av sinusoidal celler (124). Økning av det periportale bindevev ble også sett. Paremkyrcellene var stort sett velbevarte, hos enkelte kunne sees tegn til fettinfiltrasjon. Gedigk et al. (62) fant at paremkym-effekten syntes å være reversibel, dette i motsetning til effekten på mesenchymalstrukturer. Thomas et al. (170) gjorde histologisk undersøkelse av lever-milt fra 20 vinylklorid og PVC-produksjonsarbeidere, hvorav 15 hadde utviklet malign leversykdom (angiosarkom). Hos alle fem uten tegn til tumor sykdom, og i tumorfrie biopsier fra flere av de øvrige, såes progressiv portal fibrose. Sinusoidalcelle proliferasjon ble også observert. Tegn til toksisk effekt i hepatocytter ble ikke sett hyppigere enn ved rutineundersøkelser. Hyperplasi og hypertrofi av mesenchymale celler ble funnet i milten. Heusermann og Stutte (78) postulerte at vinylklorid eller metabolitter kan gi fibroseutvikling i milt, uavhengig av hypertensjon i portaområdet.

Splenomegali og portal hypertensjon, komplisert med gastro-intestinal blødning, med eller uten tegn til levercirrhose, ble første gang beskrevet som sykdomskompleks av Banti (5). Syndromet har trolig flere årsaker, og betegnes primær eller idiopatisk der ingen årsak er kjent. Sykdomskomplekset har vært beskrevet især fra India (12, 24) og Japan (131). Iber (86) antydte at i Vest-Europa og U.S.A utgjør syndromet bare et par prosent hos de pasienter som utviklet portal hypertensjon. Det er kjent at hepatotoksiske agens som uorganiske arsenforbindelser (128), hypervitaminosis A (94), og røntgenkontrastmidlet Thorotrast (42) kan gi utvikling av primær portal hypertensjon i likhet med vinylklorid. Det har vist seg at arsenikkforbindelser, Thorotrast og vinylklorid i tillegg til portal hypertensjon kan føre til utvikling av leverkreft (angiosarkom) (142). Portal hypertensjons bildet som ble utviklet hos vinylklorid eksponerte arbeidere var presinusoidal, idet leverveneinnkilningstrykket var normalt, og tildels betydelig lavere enn trykket i vena porta (17).

### 3.3.5. Dyreforsøk (langtids forsøk).

I et 6-måneders inhalasjonsforsøk med rotter ved konsentrasjonen 260 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) vinylklorid ble påvist økt levervekt (172). Ved konsentrasjonen 510 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) ble påvist tegn til leverskade også histopathologisk. Lignende forandringer ble påvist hos kanin. Forandringene var degenerative med økt vakuolisering og periportal infiltrasjon. Biokjemiske parametre (økning av leverenzymmer) var innefor normalvariasjonen. Hos rotte eksponert for 1280 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) i et 4,5-måneders forsøk ble det påvist histopathologiske leverforandringer (centrolobulær degenerative forandringer). Biokjemiske parametre (leverenzymmer) var normale, men levervektøkningen var statistisk signifikant. Viola (178) anga at Wistar-rotter i et 12 månedersforsøk, etter inhalasjon av 76800 mg/m<sup>3</sup> (30000 ppm) vinylklorid, utviklet forstørret lever. Histologisk undersøkelse viste paremkymnekrose, hypertrofi og proliferasjon av Kupffer celler, celleinfiltrasjon periportalt, blokade av portale kapillærer og centrolobulære vener og sinusoidalt.

### 3.4. Nyrrer.

Torkelson et al. (172) påviste histologiske forandringer som tubulær nefrose hos rotte etter eksponering for 1280 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) vinylklorid i 4,5 måneder.

### 3.5. Blod og bloddannende organer.

Trombocytopeni hos langtidseksponerte arbeidere er beskrevet i flere kasuistikker og gruppeundersøkelser (4,92,177). Ledsagende funn var leukocytopeni, retikulocytose og forstørret milt (palpatorisk eller ved scintigrafi). Heusermann og Stutte (79) antydte hypersplenisyndrom som årsak til de perifere blodforandringer. Ward et al. (181) har påvist komplementaktivering og økning av sirkulerende immunglobuliner og postulerte økt aggregasjon av blodplater som årsak til trombocytopeni. Lymfocytstимуlasjonstest, som

er en immunologisk in vitro test, viste nedsatt aktivitet for flere vevsantigener, bl.a. fra leverangiosarkom og normalt levervev (57).

### 3.6. Hjerte og blodkar.

Vasomotorisk instabilitet, vasospasme og Raynaudlignende fenomener er hos vinylklorid eksponerte arbeidere beskrevet av flere; dels som kasuistikker, dels som prevalensundersøkelser (13,36,44,106,113,122,157,164,180). Benoit (13) fant at 32 av 130 autoklavrensere hadde symptomer på kuldefølsomhet, Raynaud lignende fenomener eller acroosteolyse. Lilis et al.(113) fant Raynaud fenomener hos 5,6% av 354 eksponerte arbeidere, økt kuldefølsomhet hos 18% og forstyrret perifer sirkulasjon hos 6,6%. Lange et al.(106) fant ved arteriografi segmental til diffus stenose av fingerarterier og utvikling av kollateraler. Det var også forsinket kontrastfyllning, og påfallende var snirklete og slyngete kar. Lignende forandringer ble beskrevet av Falappa et al. (52). Mikrovaskulære forandringer er vist ved kapillærmikroskop f.eks av negleseng (103,122). Begge disse undersøkelser antydte at mikrovaskulære forandringer kan sees hos 36-40% av eksponerte. Det er ikke kjent om det er vinylklorid eller metabolitter som påvirker blodkar. Man vet ikke om påvirkningen skjer via vasomotorisk senter, sympatikustonus, glatt muskel i arteriolevegge eller endothelcellepåvirkning. Betydningen av sirkulerende immunkomplekser er heller ikke kjent.

### 3.7. Sentralnervesystemet.

Lukterskelen for vinylklorid angies fra 1300-10000 mg/m<sup>3</sup> (500-4000 ppm). Baretta (7) angir at terskelen øker ved tilvenning. Vinylklorid virker lammende på sentralnervesystemet på tilsvarende måte som andre narkosegasser og organiske løsemidler. Hos frivillige forsøkspersoner er det ved økende konsentrasjoner vist økt respons av løsemiddel-lignende plager. Lester (112) viste f.eks i et kortidsforsøk

at ved inhalasjon av 21000 mg/m<sup>3</sup> (8000 ppm) vinylklorid klaget 2 av 6 over hodepine. Ved 41000 mg/m<sup>3</sup> (16000 ppm) anga 5 av 6 rusvirkning, svimmelhet og synsforstyrrelser. Ved konsentrasjonen 51000 mg/m<sup>3</sup> (20000 ppm) viste alle 6 tegn til påvirkning og en av forsøkspersonene hadde persisterende hodepine etter avsluttet påvirkning. Oster et al.(134) anga narkose ved konsentrasjonen 179000 - 256000 mg/m<sup>3</sup> (70000-100000 ppm). Danziger (41) beskrev 2 fatale forgiftninger der vinylklorid var årsak, men mengden de var eksponert for var ikke kjent. Baretta (7) anga munntørrhet, tørrhet av øyne og hodepine hos 2 av 7 personer etter inhalasjon av 1300 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) i 7,5 t. Suci et al.(163) fant i en tverrsnittundersøkelse at flere (11%) hadde opplevd eufori på arbeidsplassen, beskrevet som sardonisk latter, umotivert plystring og sang. Konsentrasjonen i pusteluft ble angitt til 2300 mg/m<sup>3</sup>. Døsighet ble angitt av 45 %. Ved gjenntagelse av undersøkelsen 4 år senere etterat eksponeringsforhold var bedret (100 mg/m<sup>3</sup>), oppgav 1,2% eufori, 16,6% døsighet. Flere av arbeiderne med langtidspåvirkning klaget over hodepine, økt irritabilitet, nedsatt hukommelse, søvnvansker, astheniforme plager; et syndrom-kompleks likt det kliniske bildet som er rapporter etter langtidspåvirkning av løsemidler. Penin et al.(138) påviste psykoorganisk syndrom ved psykometriske/psykologiske tester hos 11 av 21 autoklavrensere, alder var 29 til 56 år. EEG var normalt hos 5. Spirtas et al.(159) fant i en spørreskjemaundersøkelse (selvadministrert) dose-responsammenheng mellom vinylklorid påvirkning og flere sentralnervøse effekter som svimmelhet, hodepine, tretthet og kvalme. Langauer-Lewowicka et al. (104) fant kliniske tegn til nevrotoksisk effekt og sentralnervøse funksjonsforandringer hos flere arbeidere i en PVC-fabrikk. I gruppen arbeidere med positive funn, kunne flere fortelle om tidligere episoder med rus og euphori.

### 3.8. Perifere nervesystemet.

Penin et al.(138) fant tegn til perifer nerveskade (sensibilitetsforstyrrelse, paresthesier, brennende følelse i

håndflate og fotstøler, og endret temperatursans) hos 19 av 21 produktjonsarbeidere. Alderen var fra 29 til 56 år, og eksponeringstiden for vinylklorid var 1,5 til 22 år. Annen dokumentasjon om neurotoksiske vinylklorid effekter er ikke kjent.

### 3.9 . Reproduksjonsorganer.

Infante et al. (187) rapporterte om økning av spontanaborter og dødfødsler hos kvinner gift med vinylklorid eksponerte arbeidere. Prevalensen av spontanaborter og dødfødsler ("fosterdødelighet" per 100 graviditeter) hos de eksponerte ble sammenlignet med prevalensen av spontanaborter hos kvinner gift med arbeidere i PVC-bearbeidende industri og gummiindustri. Forskjellen var statistisk signifikant. Undersøkelsen har imidlertid vært kritisert fordi intervju var med mannen og ikke kvinnen, og alderen ble basert på mannens alder. Dessuten var der en viss skjev fordeling i alderssammensetningen blant de eksponerte og kontrollgruppene både før og etter eksponering (Infante et al. Ør b). Sanotsky et al. (149) fant økt hyppighet av dødfødsler. Opplysningene om de eksponerte er imidlertid mangelfulle. Theriault et al. (168) fant ingen sammenheng mellom arbeidsmessig eksponering hos begge foreldre og tilfeller av medfødte misdannelser.

Purchase et al. (143) undersøkte på dominante lethaler i et inhalasjonsforsøk, konsentrasjonen var 77000- 28000- 7700 mg/m<sup>3</sup> (30000- 10000- 3000 ppm) vinylklorid i 5 dager. Han fant ingen økning i fosterdødelighet hos mus. Himeno et al. (180) utførte også dominant lethalt test på mus, både kortids- og langtidspåvirkning, og fant ingen økning i fosterdødelighet. Morfologisk undersøkelse av spermier og spermimotoillitet viste normale forhold. Sporadisk sås kjempoceller i testikler hos de langtidseksponerte, og selv om dette sees normalt ble det ikke observert i kontrollgruppene. Eksponeringen i korttidsforsøket var 26000 mg/m<sup>3</sup> (10000 ppm) og i langtidsforsøket var 13000 mg/m<sup>3</sup> (5000 ppm). Short et al. (156) undersøkte på dominante lethaler hos rotte. Eksponeringen var 130- 640- 2600

mg/m<sup>3</sup> ( 50- 250- 1000 ppm) i 10 uker. I uke 11 ble hver hanrotte plassert sammen med 2 eksponerte hunnrotter. Frøkningsgraviditeten sank ved de høyeste eksponeringene, men der var ikke tegn til økt tap før eller etter implantasjonen. Forfatterne konkluderte med at vinylklorid ikke ga så store skader på kjønnsceller at dette førte til økning av dominante lethaler.

### 3.10.

Foster.

John et al. (190) eksponerte (inhalasjon) gravide CF-1-mus, Sprague-Dawley-rotter og New Zealand-kaniner for vinylklorid under visse perioder av organogenesen: mus og rotter i 6. til 15. gestasjonsdag, og kanin i 6. til 18. gestasjonsdag, konsentrasjonen var 1300 mg/m<sup>3</sup> (500ppm). Tegn til maternell toksisk skade ble sett hos mus og rotter (nedsett vektøkning, nedsett fødeinntak). Hos mus ble det funnet økning av fosterresorpsjoner og nedsett fødselsvekt hos avkom. Gruppen av mus eksponert for 130 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) viste også økning av fosterresorpsjoner, men økningen var ikke statistisk signifikant. Hos rotter ble det funnet nedsett fødselsvekt hos avkom. Hos kanin observert man økning av fosterdødelighet. Ingen sikker økning av makroskopiske misdannelser ble sett hos mus. Ved samtidig inntak av 15% etanol i drikkevann, ble det sett økning av forekomst av ganespalte og forsinket forbenning av brystbein og skalle hos mus. Hos rotter ble det observert mindre skjelettanomali'er og hyppigheten av disse økte signifikant ved samtidig inntak av etanol. Hos kanin fant man ingen ytre misdannelser, men forsinket forbenning av brystbein. Forfatterne konkluderte med at vinylklorid ikke var teratogent under disse betingelsene og at mus var mest følsomme for toksiske påvirkninger. Etanol syntes å potensere den toksiske effekten. Ungvåry et al. (174) eksponerte gravide CFY-rotter kontinuerlig under henholdsvis første, andre og tredje trimester. Konsentrasjonen var 4000 mg/m<sup>3</sup> (1500 ppm). Det ble hos gruppen av forsøksdyr eksponert i første trimester påvist signifikant økning av fosterresorpsjoner. I denne gruppen ble det også sett økt hyppighet av sentralnervøse misdannelser.

### 3.11. Skjelettforandringer.

Smirnova (157) var den første som beskrev røntgenologiske forandringer identiske med akroosteolyse av endepalangene av hender hos vinylklorid eksponerte arbeidere. Hun hadde også beskrevet vasomotorisk instabilitet og Raynaud lignende fenomener hos denne gruppen, og antok at disse effekter skyldtes langtidspåvirkning av vinylklorid. Cordier et al. (36) beskrev osteolytiske benforandringer av fingre hos to belgiske autoklavrensere. Begge var i tillegg plaget med Raynaud lignende fenomener. Senere tilkom flere slike kasuistikkbeskrivelser fra Frankrike (33), fra England (73) og USA (189). Symptomene som ble beskrevet var nummenhet, økt smerte og kuldefølsomhet i fingre. Hos enkelte var der samtidig forekomst av Raynaud lignende fenomener og "pseudo-clubbing" av endepalangene. Wilson et al. (189) anga prevalensen av akroosteolyse (AOL) til 31/3000 blant ansatte i vinylklorid og PVC-produksjon. Dinman et al. (44) anga hyppighet av AOL blant autoklavrensere til 1 tilfelle blant 72, eller 1 tilfelle pr 721 mannemåneder. Det var ingen tilfeller av AOL blant 1257 menn som hadde arbeidet med PVC-bearbeiding (compounding). Stein et al. (161) anga bare delvis tilheling av skjelettforandringene hos en tidligere autoklavrensere.

### 4. ALLERGI.

Allergiske effekter er ikke dokumentert ved eksponering for vinylklorid.

### 5. GENOTOKSISKE EFFEKTER.

#### 5.1. Mutasjoner i modellsystemer.

Vinylklorid fører til mutasjoner i Salmonella typhimurium i Ames system (baseparutbyttinger). Metabolsk aktivering er nød-

vendig (9,145). Tilsvarende er funnet for E.coli (65). Mutagen effekt etter metabolsk aktivering er og påvist hos gjæringsopp (S.pombe og S.cerevisiae) av Loprieno (116). Det er og påvist malign transformasjon av kinesisk hamsterceller (V79) i kultur etter metabolsk aktivering (82), og vinylklorid har også blitt rapportert å være mutagent for Drosophila melanogaster i en recessiv lethal test (117).

#### 5.2. Kromosomskader.

Hos arbeidere som har vært eksponert for vinylklorid er funnet ved dyrkning av lymfocytter fra perifert blod, økning av kromatideutbyttinger og kromosombrudd (48, 60, 71, 98, 143, 167). Det synes å være sammenheng mellom varighet og nivå av eksponering og hyppighet av kromosomaberrasjoner (71, 143) Hansteen et al. (71) påviste i en follow-up undersøkelse at prevalensen av kromosomaberrasjoner syntes å ha normalisert seg ca 2 år etter første gangs undersøkelse når eksponeringsnivået ble senket. Anderson et al. (1) beskrev i en lignende undersøkelse fortsatt økt hyppighet av kromosomaberrasjoner hos de eksponerte etter 18 måneder, men ved sampling 42 måneder etter reduksjon av eksponering syntes hyppigheten av funn å ha nærmet seg kontrollgruppens verdier. Søsterkromatideutbyttinger (SCE) har ikke vært sikkert økt hos eksponerte. Anderson et al. (2) kunne påvise økning av SCE i lymfocyttkultur og vinylklorid eksponering in vitro, metabolsk aktivering var nødvendig. Forfatterne diskuterte at SCE-forandringene trolig var mer kortlivet, og normaliserte seg raskere enn andre kromosomaberrasjoner etter avsluttet eksponering og kan oversees ved scoring. Fleig og Thiess (56) fant signifikant økning av kromosomaberrasjoner hos eksponerte personer med tegn til "vinylklorid-sykdom" (leverfibrose, splenomegali, sklerodermi osv.). Prevalensen av kromosomaberrasjoner var ikke signifikant økt hos eksponerte uten kliniske tegn til "vinylklorid-sykdom". Piciano et al. (130) kunne ikke demonstrere økning av aberrasjoner hos arbeidere i en vinylklorid-syntesefabrikk. Eksponeringsnivået hadde vært relativt lavt.



I et korttids inhalasjonsforsøk fant Fleig og Thiess (56) forhøyet frekvens av abnorme celler i benmarg hos kinesisk hamster. Richardson et al. (148) påviste induksjon av mikrokjerner i benmargerythrocytter hos mus i et korttids inhalasjonsforsøk.

6. CANCEROGEN VIRKNING.

6.1. Levercancer.

Leverangiosarkom er en form for primær levercancer, utgående fra mesenchymale celler. Det har vært uenighet om hvilken celletype som er involvert; Kuppfer celler, endothelceller eller fibroblaster. Fortwengler et al. (57) demonstrerte ved hjelp av immunofluorescensteknikk tilstedeværelsen av faktor VII, en endothelcelle-markør, i tumorvev fra 4 pasienter, som hadde utviklet leverangiosarkom etter vinylklorid påvirkning, og tok dette til inntekt for endothelcelle opprinnelse. Undersøkelse av ultrastruktur ved hjelp av elektronmikroskopi, har indikert endothelcelle opprinnelse i museforsøk (150) og hos rotter (160).

6.1.1. Epidemiologi.

Creech og Johnson (40) var de første som påviste sammenheng mellom vinylklorid eksponering og leverkreft (hemangiosarkom). Tre tilfeller av denne sjeldne form for leverkreft var oppstått hos arbeidere ved en PVC-fabrikk i USA. Heat et al. (74) anga incidensrate for leverhemangiosarkom i USA til 0,014/100000 personår. I 1975 var det konstatert 13 tilfeller av leverangiosarkom blant vinylklorid eksponerte arbeidere i USA. Arbeidsstokken var grovt anslått til 20000 tidligere og nåværende personer, hvilket over en 10 års periode skulle ha gitt en ventet forekomst 0,03 tilfelle. Byrén og Holmberg (30) beskrev to tilfeller av leverangiosarkom oppstått hos ansatte i en svensk PVC-fabrikk, totalt antall ansatte var 620. De anga at fra det svenske kreftregisterets start i 1958 til utgangen av 1969 var konstatert ialt 16 tilfeller hos voksne personer i en befolkning på ca 8 millioner. Begge de 2

svenske tilfellene var først diagnostisert som primær levercancer.

Lee (109) oppdaterte forekomsten av vinylklorid induserte tilfeller av leverangiosarkom til 98, vesentlig rekruttert fra USA og Vest-Europa. Samtidig forekomst av angiosarkom og hepatocellulært karcinom hos én pasient er beskrevet av Byrén og Holmberg (30), Delorme (43), Koischwitz et al. (95), Evans et al. (51). Evans et al. (51) beskrev dysplastiske forandringer av hepatocytter hos 2 pasienter som histologisk hadde angiosarkom i leveren. I flere av kasuistikkbeskrivelsene er det beskrevet i tumorfritt levervev, også histologiske forandringer som ved portal leverfibrose. Jones og Smith (91) beskrev angiosarkom utvikling hos to arbeidere som tidligere hadde fått diagnosen portal fibrose og portal hypertensjon. Malign utvikling viste seg henholdsvis etter 5 og 10 år, og i dette tidsrommet forekom ingen vinylklorideksponering. Forfatterne antydte at vinylklorid indusert portal fibrose kan være en premalign tilstand. Leibach og Marsteller (110) beskrev i sin vinylklorid bibliografi angiosarkom utvikling hos 5 av 17 arbeidere som hadde utviklet portal hypertensjon etter vinylklorid eksponering. Utviklingstiden fra "benign" portal fibrose til angiosarkom var 3 til 6 år. I kasuistikker er også antydte at vinylklorid eksponering kan føre til utvikling av hepatocellulært karcinom (51,64,105). I alt 3 tilfeller av hepatocellulært karcinom er beskrevet, og histologisk undersøkelse av tumorfritt levervev, viste i tillegg typiske vinylklorid induserte leverforandringer hos alle, som sinusoidal proliferasjon og portal fibrose.

6.1.2. Eksponering/latenstid.

Leibach og Marsteller (110) ga en detaljert oversikt over i alt 68 tilfeller av leverangiosarkom hos vinylklorid og PVC-produksjonsarbeidere, basert på NIOSH-registeret oppdatert til august 1978. Det totale antall eksponeringsår varierte fra 4 til 31 år (middel 18 år, median 19 år). Første tidspunkt for eksponering varierte fra 1939 til 1966 (median 1951). Barnes (8) antydte at pusteluft for PVC-produksjonsarbeidere kan ha inneholdt følgende konsentrasjoner vinylklorid : 1945-55: 2600 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm), 1955-60 : 1300-1000 mg/m<sup>3</sup> (500-400

ppm), 1960-70 : 1000-800 mg/m<sup>3</sup> (400-300 ppm), fra midten av 70-årene trolig ned mot 13 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm). Det er kjent at ved enkelte jobber kunne vinylklorid konsentrasjonen være høgere, f.eks ved autoklavrensing. Barnes (8) antydte at eksponeringen ved autoklavrensing kunne være 7700 mg/m<sup>3</sup> (3000 ppm). Jobber som var assosiert med leverangiosarkom utvikling var: autoklavrensere, autoklavoperatører, polymeriseringsarbeidere o.l. "Latenstiden" (tiden fra første gangs eksponering til sykdomsutvikling) varierte fra 9 til 38 år (middel og median 21 år) (110).

## 6.2. Cancer i andre organ.

### 6.2.1. Epidemiologi.

Siden 1974 er det utført flere gruppeundersøkelser som omfatter mortalitet og morbiditet av cancer i forskjellige organsystemer hos tidligere og nåværende vinylklorid eksponerte arbeidere. Felles for flere av undersøkelsene er imidlertid at man ikke har tatt hensyn til eksponeringsmengde (konsentrasjon og varighet) eller latenstid for sykdomsutvikling, slik at risikoen for cancerutvikling er vanskelig å vurdere, på grunn av uttynningseffekten i materialet (49,58, 66,133). Andre har prøvd å unngå uttynningseffekten. Waxweiler et al. (186) fant 11 dødsfall av lungecancer mot 5,7 ventet, blant en gruppe med mer enn 5 års eksponering. Man observerte dessuten 3 dødsfall av hjernetumor mot 0,6 ventet. Buffler et al. (29) fant 4 dødsfall av lungecancer mot 1,5 ventet i en gruppe med mer enn 5 års ansettelsestid. Storetvedt Helldaas et al. (162) fant 5 tilfeller av lungecancer mot 2,8 ventet i en gruppe med mer enn 1 års ansettelsestid. Undersøkelsesgruppen ble klassifisert på basis av jobbkategori (eksponeringsnivå) og eksponeringsindikator (antall "500 ppmår") som index. I gruppen klassifisert etter jobbkategori fant man i den høyest eksponerte gruppen 4 tilfeller av lungecancer mot 1,8 ventet. I gruppen lav og middels eksponert fant man 1 tilfelle mot 1 tilfelle ventet. Lignende fordeling ble påvist etter gruppeinndeling basert på eksponeringsindikator. Storetvedt Helldaas et al. (162) observerte dessuten 4 tilfeller av

malignt melanom i hud mot 0,8 ventet. Da undersøkelsen var avsluttet, men før resultatet var kjent, visste man om enda 2 tilfeller. Også tilfellene av melanom var relatert til eksponeringsnivå. I tillegg fant man 2 tilfeller av thyroideacancer mot 0,16 ventet. Begge tilfellene ble observert i den høyeksponte gruppen. Forfatterne konkluderer med at vinylklorid trolig er et multicarcinogen hos mennesket, slik også dyreforsøk har indikert.

### 6.2.2. Dyreforsøk.

Forsøk med Wistar-rotter, eksponeringen var 77000 mg/m<sup>3</sup> (30000 ppm) vinylklorid 20 timer pr uke i ett år, ga tumor utvikling i flere organsystemer: hud, lunge, bensubstans (178). Maltoni et al. (118), og Maltoni et al. (120) utførte et langtidsforsøk med flere gnagerarter: Sprague-Dawley og Wistar-rotter, sveitsiske mus og golden hamstere. Vinylklorid ble administrert på flere måter og ved flere konsentrasjonsnivåer. Angiosarkom i lever ble funnet hos alle dyrearter, hos Sprague-Dawley-rotter ved eksponeringer helt ned til 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm). Mus og rotter utviklet angiosarkom også i andre organer. Hud tumorer ble observert hos flere species; hos hamstere også malignt melanom. Maltoni et al. (120) eksponerte nyfødte Sprague-Dawley-rotter, som utviklet leverangiosarkom og hepatocellulært carcinom. Laib et al. (101) påviste preneoplastiske hepatocellulære enzym forandringer hos nyfødte rotter (mangel på ATP-ase og glukose-6-fosfatase) etter vinylklorid eksponering. Maltoni et al. (121) oppsummerte sine funn slik: vinylklorid eksponering ga forskjellig tumorrespons (tumortype og tumorantall) hos gnagerartene og rasene som ble eksponert. Det viste seg at dyrene utviklet tumortyper som også var kjent kunne oppstå spontant hos de enkelte artene/ rasene, men insidensen var meget lavere hos ikke eksponerte dyr og dyrene var adskillig eldre. Holmberg et al. (81) fant høy forekomst av lungetumorer hos NMRI-mus etter inhalasjon av vinylklorid ved konsentrasjonene 1300 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) og 130 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) i et langtidsforsøk. Suzuki (165) påviste i et korttidsforsøk også lungetumorer hos CD1 Charles River-mus. Eksponeringen var fra 1500 mg/m<sup>3</sup> (600 ppm) til 3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) i 4 uker.

Elektronmikroskopisk undersøkelse av neoplastiske celler indikerte at tumorcellene var av alveolær opprinnelse (type II celler). 40-41 uker etter avsluttet eksponering var prevalensen av lungetumores hos gjenlevende dyr: 6/7 i gruppen eksponert for 1500 mg/m<sup>3</sup> (600 ppm), 5/7 i gruppen eksponert for 800 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm), 6/9 i gruppen eksponert for 300 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm), 3/9 i gruppen eksponert for 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm), 1/9 i gruppen eksponert for 3 mg/m<sup>3</sup> (1ppm), og ingen i kontrollgruppen (17 dyr). Forfatteren påviste dose-respons sammenheng og invers sammenheng mellom dose og latenstid.

7. EKSPONERINGSINDIKATORER.

7.1. Luftkonsentrasjoner.

I forskjellige arbeidssituasjoner kan eksponeringsnivåene variere sterkt over kortere tidsrom, og ved siden av å kjenne den enkeltes arbeidsrutiner kan luftverdier benyttes som indikator på eksponeringsnivå. Luftprøver kan oppsamles i adsorbsjonsrør med kull (desorbsjon med karbondisulfid), og analyseres gasskromatografisk (130). Ved bruk av kullrør er deteksjonsgrensen 0,008 mg/m<sup>3</sup> i 5 liter luftprøve og øvre grense 5,2 mg/m<sup>3</sup> (2). IR-spektometri kan brukes til kontinuerlig måling av vinylklorid i arbeidsatmosfæren (1,4) og ekspirasjonsluft. Deteksjonsgrensen er 3 mg/m<sup>3</sup> (1ppm) (4).

Heger et al. (76) anbefalte personrelaterte målinger med prøvetaking fra pusteluftsonen til de ansatte framfor stasjonære målinger som best representative for individvurdering. Forfatterne fant ingen korrelasjon mellom stasjonære luftmålinger og målinger fra pusteluftsonen til de ansatte.

7.2. Biologiske indikatorer.

Ved kontrollerte eksponeringsforsøk fant Baretta (7) korrelasjon mellom eksponering for vinylklorid i inspirasjonsluft og ekspirasjonsluft. Etter avsluttet eksponering falt vinylklorid konsentrasjonen raskt, slik at resultatet bare sa noe om den umiddelbart forutgående eksponering. Basert på personbårne målinger syntes utskillelsen av metabolitter i urin (thiodiglycolsyre) å gi et bilde av det gjennomsnittlige eksponeringsnivå (76). Høye kortidseksponeringer ga relativt mindre utskillelse av metabolitter enn lave eksponeringer over lengre tidsrom, og forfatterne antyder at svært kort høy eksponering er mindre risikofyllt enn eksponering ved lave nivåer over lengre tidsrom på grunn av manglende biotransformasjon. Müller et al. (129) fant at ved eksponeringer i nivåer mellom 4 og 13 mg/m<sup>3</sup> (1,5- 5ppm) var utskillelsen av thiodiglykolsyre signifikant høyere enn det som ble påvist hos ikke eksponerte kontrollpersoner der urinnivået var mindre enn 14x10<sup>-6</sup> mol/l. Ved lavere konsentrasjoner var utskillelsen av thiodiglykolsyre ikke signifikant høyere enn hos ikke eksponerte. Metabolitten kan bestemmes i urin ved gasskromatografi med "electron-capture". Deteksjonsgrense ved denne metoden er 2x10<sup>-6</sup> mol/l (2). Krivanková et al. (98) anbefaler kapillær isotakoforese (ITP) som rask og følsom metode til å bestemme thiodiglycolsyre i urin, og antyder deteksjonsgrense ned mot 6x10<sup>-6</sup> mol/l.

8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS.

8.1. Effekter av engangseksponering.

8.1.1. Forbigående effekter.

I tabell 1 er gitt en oversikt over de effekter som er aktuelle ved kortvarig høy eksponering. Høye eksponeringer (64000 mg/m<sup>3</sup> (25000 ppm) i et par minutter førte til "rusvirkning", med svimmelhet, og nedsatt evne til å orientere seg i omgivelsene. Dessuten anga de to forsøkspersonene en brennende følelse fra fotsålene, og vedvarende hodepine etter

avsluttet eksponering (1377). Lester et al. (112) viste ved økende konsentrasjonsnivåer (21000- 31000- 41000- 51000) mg/m<sup>3</sup> (8000- 12000- 16000- 20000 ppm) i et korttidsforsøk doseeffekt for nevrovegetative symptomer og dose-respons. Oster et al (134) anga bevissthetstap (narkose) ved konsentrasjonsnivåer 180000- 260000 mg/m<sup>3</sup> (70000- 100000 ppm). Vinylklorid virker lokalirriterende på slimhinner først ved massiv eksponering (41).

#### 8.1.2. Bestående skade.

Det er ikke kjent om korttidseksponering kan gi varig skade av lever, nyrer eller hjerneskade. Mastromatteo et al. (126) fant etter 2 uker lever og nyreskader hos mus, rotter og marsvin som overlevde korttidseksponeringer (varighet 1- 2- 5- 10- 15- 20- 25- 30 min.) i høye konsentrasjoner (1100- 808- 500- 250) x 10<sup>3</sup> mg/m<sup>3</sup>. Alle dyrene overlevde 250 x 10<sup>3</sup> mg/m<sup>3</sup> i 30 min. Dyp narkose og respirasjonsstans var dødsårsaken ved dette forsøket. Prodan et al. (142) angir LC50 (2t) for mus 290 x 10<sup>3</sup> mg/m<sup>3</sup>, for rotte 390 x 10<sup>3</sup> mg/m<sup>3</sup>, for marsvin 590 x 10<sup>3</sup> mg/m<sup>3</sup> og kanin 290 x 10<sup>3</sup> mg/m<sup>3</sup>.

#### 8.2. Effekter av langvarig eksponering.

I tabell 2 gies historisk oversikt over de effekter som er aktuelle. De foreliggende data er ikke tilstrekkelige til å gjøre doseresponsvurderinger, og de forskjellige effekter som opptrer hos enkelte individer er også utilstrekkelig relatert til eksponeringsnivåer. Barnes (8) anga følgende vinylklorid nivåer i arbeidsatmosfæren ved PVC-produksjon: 1945-55: 2560 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm), 1955-60: 1280-1020 mg/m<sup>3</sup> (500-400 ppm), 1960-70: 1020-770 mg/m<sup>3</sup> (400-300 ppm), fra midten av 70-årene trolig ned mot 13 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm). Dessuten har de sen- effekter man har observert hos vinylklorid eksponerte arbeidere trolig en viss "latenstid" (tid fra førstegangs eksponering, evt. tilstrekkelig dose og sykdomsutvikling). Suci et al. (164) anga prevalens av hepatomegali til 30% ved 2 rumenske PVC-fabrikker. Vinylklorid konsentrasjonen da tverrsnitt-

undersøkelsen fant sted i 1962 var 2300 mg/m<sup>3</sup>. Da undersøkelsen ble gjennomført i 1966 var prevalensen av hepatomegali 11%. Vinylklorid-konsentrasjonen var da 100 mg/m<sup>3</sup>. Sentralnerveeffekter var eufori hos 11 % og hodepine hos 37% ved undersøkelsen i 1962, og tilsvarende eufori hos 17 og hodepine hos 7 % i 1966. Dimman et al. (44) anga prevalensen av acroosteolyse (AOL) til 1/72 blant autoklavensere. Leibach og Marsteller (110) anga at eksponeringstiden for 68 vinylklorid relaterte tilfeller av leverangiosarkom var fra 4 til 31 år. Første tidspunkt for eksponering varierte fra 1939 til 1966. Storetvedt Heidaas et al. (162) påviste 14 tilfeller av cancer (alle former) mot ventet 10 tilfeller, der undersøkelsesgruppen var klassifisert etter vinylklorid eksponeringsindikator mer enn fem "500 ppmår". I gruppen klassifisert med ett til 5 "500 ppmår" ble funnet 3 tilfeller av cancer mot 3 ventet, og gruppen klassifisert med under ett "500 ppmår" ble funnet 6 tilfeller av cancer mot 7 ventet.

Tabell 1.  
Sammenheng mellom vinylklorid eksponering, effekt og respons.  
Kortidseksponering.

Eksponering	Varighet	Effekt (Respons)	Referanse
180000- 260000 mg/m <sup>3</sup>	(70000- 100000 ppm)	Narkose	(134)
64000 mg/m <sup>3</sup>	(25000 ppm)	Ørnet, nedsatt orienteringsevne, brennende følelse i fotstøler (2/2)	(137)
51000 mg/m <sup>3</sup>	(20000 ppm)	Intoksikasjonss-tegn (6/6) Langvarig hodepine (1/6)	(112)
41000 mg/m <sup>3</sup>	(15000 ppm)	Sentralnervøse forstyrrelser (5/6)	(112)
31000 mg/m <sup>3</sup>	(12000 ppm)	Rusvirkning (1/6)	(112)
21000 mg/m <sup>3</sup>	(8000 ppm)	Hodepine (2/6)	(112)
17000 mg/m <sup>3</sup>	(6600 ppm)	Ørnet, døsigthet	(88)
10000 mg/m <sup>3</sup>	(4000 ppm)	Lukt	(88)
1300 mg/m <sup>3</sup>	(500 ppm)	Lukt. Hodepine, tørre slimhinner (2/7)	(7)

Tabell 2.  
Historisk oversikt over effekter relatert til langvarig vinylklorid eksponering.

År	Effekt	Referanse
1949	Hepatomegali, "anikterisk hepatitt".	(173)
1960	Fatal forgiftning.	(41)
1961	Vasomotorisk instabilitet, acroosteolyse (AOL), Raynaud syndrom.	(157)
1966	AOL, Raynaud syndr., skleroderml.	(36)
1967	AOL, Raynaud syndr., skleroderml, hepatomegali.	(73)
1967	Prevalens av AOL, Raynaud syndr.	(189)
1971	Prevalens av AOL og Raynaud syndr.	(44)
1972	Økt BSP-retensjonstid.	(86)
1973	"Vinylklorid" syndrom.	(92)
1973	Portal fibrose, portal hypertensjon og splenomegali.	(123)
1974	Leverangliosarkom.	(40)
1974	Kromosomforandringer i perifert blod.	(48)
1984	"Multicarcinogen"?	(182)

Vedrørende sammenheng mellom eksponering (varighet og mengde) og effekt se tekst 8.2.

9. FORSKNINGSBEHOV.

På grunnlag av foreliggende epidemiologiske data er det bekreftet at eksponering for vinylklorid gir økt kreftrisiko for mennesker. Dose-responsvurderinger er vanskelig å gjøre, da gruppeundersøkelsene som hittil er publisert er historisk prospektive, og eksponeringsangivelser usikre. Yrkeshygienisk grenseverdi for vinylklorid ble senket fra midten av 70-årene, og det må være viktig å følge opp om slik senkning har ført til minsket kreftrisiko hos eksponerte arbeidere. Ultralydundersøkelse av lever-milt området er anbefalt som metode til å overvåke vinylklorid induisert skade. Det må være viktig å evaluere om denne metoden er egnet til dette. Det er gjort flere gruppeundersøkelser som har vist kromosomforandringer i perifert blod hos eksponerte arbeidere, og det burde være en forskningsoppgave å følge opp sykdomshyppighet hos disse arbeiderne, da det fortsatt er noe usikkerhet om den kliniske betydning av slike funn.

10. DISKUSJON OG VURDERING.

Det var den kreftframkallende virkning av vinylklorid som ga grunnlag for senkning av grenseverdien i midten av 70-årene. Grenseverdien ble da senket fra 1000 til 800 mg/m<sup>3</sup> (400 til 300 ppm) i 60 og 70-årene ned mot 13 mg/m<sup>3</sup> (5ppm) fra midten av 70-årene (8). I de skandinaviske land ble grenseverdien senket til 3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) som var daværende deteksjonsgrense fra samme tidsrom. Kasuistikkene og gruppeundersøkelsene som legges til grunn for dose-effekt og dose-respons resonnementet i dette dokument er relatert til eksponeringsnivåer i 50 og 60 årene, lignende artikler er ikke publisert når det gjelder effekter hos arbeidere som er ansatt fra midten av 70-årene etter at eksponeringsforholdene ble bedret. Suciú et al. (164) anga fall i prevalensen av hepatomegali fra 30% til 11% når vinylklorid konsentrasjonen ble senket fra 2300 mg/m<sup>3</sup> til 100 mg/m<sup>3</sup> ved 2 rumenske PVC-fabrikker. Tidsintervallet mellom de 2 gruppeundersøkelsene var 4 år. Follow-up undersøkelser av grupper som hadde vist økt hyppighet av kromosomaberrasjoner i

perifert blod, viste at disse forandringene gikk tilbake etter et par år når eksponeringsfaktor ble senket til nåværende eksponeringsnivå (1,71). Det er heller ikke publisert artikler som har vist karrelaterede sykdommer hos arbeidere ansatt fra midten av 70-årene.

Angiosarkom i lever er påvist i langtidsforsøk hos Sprague-Dawley-rotter ved eksponering helt ned til 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) (120). Hos CD1 Charles River-mus er påvist etter eksponering 3 mg/m<sup>3</sup> (1ppm) i 4 uker, 40-41 uker etter avsluttet eksponering, neoplastiske celler av alveolær opprinnelse (165).

11. SAMMENDRAG.

Vinylklorid, Nordisk ekspertgruppe for grenseverdi-dokumentasjon. Arbete och Hälsa 1986:17.

Det har vært foretatt en kritisk gjennomgang og vurdering av den litteratur som er relevant som medisinsk grunnlag for fastsettelse av yrkeshygienisk grenseverdi for vinylklorid. Vinylklorid er et kjemisk karsinogen. Det er derfor foreslått at genotoksiske og kreftframkallende egenskaper til vinylklorid legges til grunn ved fastsettelse av en grenseverdi.

Nøkkelord:

Vinylklorid, hygienisk grenseverdi, genotoksiske effekter, mutagene egenskaper, kreftframkallende egenskaper, akutte effekter, langtidseffekter, organskader, metabolisme.

Antall referenser: 190.

12. SUMMARY.

Vinyl chloride: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits.

Arbete och Hälsa 1986:17.

A critical survey and evaluation of the relevant literature to be used as a basis for estimating an occupational exposure limit for vinyl chloride is presented.

Today vinyl chloride associated pathology is well documented. Notably since 1974 with the discovery that haemangiosarcoma of the liver occurred in heavily exposed production workers, a large body of information has been accumulated. Vinyl chloride is mutagenic, and the mutagenic response to vinyl chloride ( or its metabolites) have been produced in microbial systems, yeast strains, and mammalian cells. Higher incidence of chromosomal aberrations in lymphocytes of workers occupationally exposed to vinyl chloride has been reported. Many experimental studies have been made on vinyl chloride carcinogenicity, with many mammalian species, administration routes and doses. A number of tumor sites appear after vinyl chloride inhalation in animals, which indicate vinyl chloride as a multipotent carcinogen.

Epidemiological studies and case reports from many countries have shown that vinyl chloride exposed workers are under carcinogenic risk. Liver hemangiosarcoma, lung cancer and malignant melanoma of the skin have been demonstrated in higher incidences in workers, which indicate vinyl chloride as a multipotent carcinogen in human as well.

However a quarter of a century had to pass before the full range of symptomatology attributable to vinyl chloride became recognized in 1974.

Early reports suggested that vinyl chloride might be a risk for workers exposed. Adverse effects as nonicteric hepatomegaly, osteolytic lesions of distal phalanges, Raynauds phenomenon, scleroderma like skin changes have been reported as first indication of adverse effects due to chronic vinyl chloride exposure in workers exposed. Noncirrhotic portal hypertension and portal fibrosis seems to be a more common lesion in vinyl chloride exposed workers than angiosarcoma of

the liver, but has received less attention. It should be stressed that the major lesions which occurred in workers exposed to vinyl chloride are associated to higher exposure in the working atmosphere of PVC- producing plants than the current standards for acceptable or permissible limits of exposure. Threshold limit values were reduced to a few mg/m<sup>3</sup> in various countries in 1975.

Key words: Vinyl chloride, TLV, mutagenicity, genotoxicity, carcinogenicity, acute effects, chronic effects, organ lesions, metabolism.

In Norwegian 190 References.

Litteraturliste

1. Anderson D, Richardson C.R, Weight T.M, Purchase I.F.H, Adams W.G.F. Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers. Results from analysis 18 and 42 months after an initial sampling. *Mut Res* 79 (1980), 151-162.
2. Anderson D, Richardson C.R, Purchase I.F.H, Evans H.J, O'Riordan M.L. Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers: Comparison of the standard technique with the sister-chromatid exchange technique. *Mut Res* 83 (1981), 137-144.
3. Arnaud A, Pommier de Santi P, Garbe H, Payan H, Charpin J. Polyvinylchloride pneumoconiosis *Thorax* 33 (1978), 19-25.
4. Bachner U, Etzel F, Lange C.E, Marsteller H.J, Veltman G. Hämostaseologische Aspekte bei der Vinylchlorid-Krankheit *Dtsch Med Wochenschr* 99 (1974), 2409-2411
5. Banti G. Splenomegalie mit Lebercirrhose *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 24 (1898), 21-33.
6. Barbin A, Bresil H, Croisby A, Jacquignon P, Malaveille C, Montesano R, Bartsch H. Liver-microsome-mediated formation of alkylating agents from vinyl bromide and vinyl chloride. *Biochem Biophys Res Commun* 67 (1975), 596-603.
7. Baretta E.D, Stewart R.D, Mutchler J.E. Monitoring exposure to vinyl chloride vapor: breath analysis and continuous air sampling. *Am Ind Hyg Assoc J* 30 (1969), 537-544.
8. Barnes W. Vinyl chloride and the production of PVC *Proc R Soc Med* 69 (1976), 277-281.
9. Bartsch H, Malaveille C, Montesano R. Human, rat and mouse liver-mediated mutagenicity of vinyl chloride in *S. typhimurium* strains. *Int J cancer* 15 (1975), 429-437.
10. Basalev A.V, Vazin A.N, Kochetckov A.G. On the pathogenesis of changes developing to long-term exposure to the effect of vinyl chloride. *Gig Tr Prof Zabol* 16 (1972), 24-27 (Russisk originaltekst).
11. Basler A, Röhrborn G. Vinyl chloride: An example for evaluating mutagenic effects in mammals in vivo after exposure to inhalation. *Arch Toxicol* 45 (1980), 1-7.
12. Basu S.K, Boyer J, Bhattacharya R, Basu Mallik K.C, Sen Gupta K.P. Non-cirrhotic portal fibrosis with portal hypertension: A new syndrome. *Ind J Med Res* 55 (1976), 336-350.
13. Benoit J.p. L'acro-osteolyse d'origine professionnelle. Thèse. University of Lyon 1967.
14. Bergmann K. Reactions of vinyl chloride with RNA and DNA of various mouse tissues in vivo. *Arch Toxicol* 49 (1982), 117-129.
15. Biersack H.J, San Luis T. jr, Lange C.E, Thelen H, Veltman G, Winkler C. Scintigraphy of liver and spleen in vinyl chloride workers. *Acta Hepato-Gastroenterol* 24 (1977), 357-361.
16. Black C.M, Welsh K.J, Walker A.E, Bernstein R.M, Catoggiio L.J, McGregor A.R, Jones J.K.L. Genetic susceptibility to scleroderma-like syndrome induced by vinyl chloride *Lancet* 8314/8315 (1983), 53-55.
17. Blendis L.M, Smith P.M, Lawrie B.W, Stephens M.R, Evans W.D. Portal hypertension in vinyl chloride monomer workers *Gastroenterology* 75 (1978), 206-211.
18. Bolt H.M, Kappus H, Buchter A, Bolt W. Disposition of (1,2-<sup>14</sup>C-vinyl chloride in the rat. *Arch Toxicol.* 35 (1976), 153-162.
19. Bolt H.M, Kappus H, Kaufmann R, Appel K.E, Buchter A, Bolt W. Metabolism of <sup>14</sup>C- vinyl chloride in vitro and in vivo *Inserm Symp Ser* 52 (1976), 151-164.
20. Bolt H.M, Laib R.J, Kappus H, Buchter A. Pharmacokinetics of vinyl chloride in the rat. *Toxicology* 7 (1977), 179-188.
21. Bolt H.M, Filser J.G, Laib R.J, Ottenwälder H. Binding kinetics of vinyl chloride and vinyl bromide at very low doses. *Arch Toxicol Suppl* 3 (1980), 129-142.
22. Bolt H.M, Filser J.G, Buchter A. Inhalation pharmacokinetics based on gas uptake studies. III. A pharmacokinetic assessment in man of "peak concentrations". *Arch Toxicol* 48 (1981), 213-228.



23. Bonse G, Urban T, Reichert D, Henschler D. Chemical reactivity, metabolic oxirane formation and biological reactivity of chlorinated ethylenes in the isolated perfused rat liver preparation. *Biochem Pharmacol* 24 (1975), 1829-1834.
24. Boyer J.L, Sen Gupta K.P, Biswas S.K, Pal N.C, Basu Mallick K.G, Iber F.L, Basu A.K. Idiopathic portal hypertension. *Ann Intern Med* 66 (1967), 41-68.
25. Brenner E.A, Manchester K.L, Webster I, Cantrell a.c. Attempts to demonstrate short-term metabolic effects of vinyl chloride in normal rat liver. *Am J Ind Med* 2 (1981), 153-159.
26. Buchter A, Bolt H.M, Kappus H, Bolt W. Die Gewebsverteilung von 1,2-<sup>14</sup>C-Vinylchlorid bei der Ratte. *Int Arch Occup Environ Hlth* 39 (1977), 27-32.
27. Buchter A, Bolt H.M, Filser J, Goergens H.W, Laib R.J, Bolt W. Pharmakokinetik und Karzinogenese von Vinylchlorid. *Arbeitsmedizinische Risikobeurteilung. Moeglichkeiten Grenzen Biol Monit / Arbeitsmed Kolloq. Ber Jahrestag 18th.*(1978) 111-124.
28. Buchter A, Filser J.G, Peter H, Bolt H.M. Pharmacokinetics of vinyl chloride in the rhesus monkey. *Toxicol Lett* 6 (1980), 33-36.
29. Buffler P.A, Wood S, Eifler C, Suarez L, Killian D.J. Mortality experience of workers in a vinyl chloride monomer production plant. *J Occup Med* 21 (1979), 195-203.
30. Byrén D, Holmberg B. Two possible cases of angiosarcoma of the liver i a group of Swedish vinyl chloride-polyvinyl chloride workers. *Ann NY Acad Sci* 246 (1975), 249-250.
31. Casciola L.A.F, Ivanetich K.M Metabolism of chloroethanes by rat liver nuclear cytochrome P-450 *Carcinogenesis* 5 (1984), 543-548.
32. Carr C.J, Burgison R.M, Vitcha J.F, Krantz J.C Anesthesia. XXXIV. Chemical constitution of hydrocarbons and cardiac automaticity. *J Pharmacol Exp Therap* 97 (1949), 1-3.
33. Chatelain A, Motillon P. Un syndrome d'acro-ostéolyse d'origine professionnelle et de constatation nouvelle en France. *J Radiol Electrol* 48 (1967), 277-280.

34. Chivers C.P, Lawrence-Jones C, Paddle G. Lung function in workers exposed to polyvinyl chloride dust. *Br J Ind Med* 37 (1980), 147-151.
35. Conolly R.B, Jaeger R.J. Acute hepatotoxicity of vinyl chloride and ethylene: modification by trichloroprene oxide, diethylmaleate and cysteine. *Toxicol and Appl Pharmacol* 50 (1979), 523-531.
36. Cordier J.M, Fievez C, Lefevre M.J, Sevrin A. Acroostéolyse et lésions cutanées associées chez deux ouvriers affectés au nettoyage d'autoclaves. *Cah Med Tra* 4 (1966), 3-39.
37. Cook W.A, Giever P.M, Dinman B.D, Magnuson H.J . Occupational acroosteolysis.II An industrial hygiene study. *Arch Environ Health* 22 (1971), 74-82.
38. Cowlshaw J.L, Pollard E.J, Cowen A.E, Powell L.W. Liver disease associated with chronic arsenic ingestion *Aust N Z J Med* 9 (1979), 310-313.
39. Creech J.L, Johnson M.N. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med* 16 (1974), 150-151.
40. Creech J.L, Makk L. Liver disease among polyvinyl chloride production workers. *Ann NY Acad Sci* 246 (1975), 88-94.
41. Danziger H. Accidental poisoning by vinyl chloride: Report of two cases. *Canadian Med Assoc J* 82 (1960), 8828-830.
42. Da Silva Horta J. Late effects of thorotrast on the liver and spleen, and their efferent lymph nodes. *Ann NY Acad Sci* 145 (1967), 676-699.
43. Delorme F. Association d'un angiosarcome du foie et d'un hepatome, chez un ouvrier du chlorure de vinyle. *Ann Anat Pathol* 23 (1978), 105-114.
44. Dinman B.D, Cook W.A, Whitehouse W.M, Magnuson H.J, Ditchek T. Occupational acroosteolysis.1. An epidemiological study. *Arch Environ Health* 22 (1971), 61-73.

45. Doss M, Lange C.E, Veltman G. Vinyl chloride-induced hepatic coproporphyrinuria with transition to chronic hepatic porphyria. *Klinische Wochenschr* 62 (1984), 175-178.
46. Drevon C, Kuroki T. Mutagenicity of vinyl chloride, vinylidene chloride and chloroprene in V79 chinese hamster cells. *Mut Res* 67 (1979), 173-182.
47. Du J.T, Tseng M.T, Tamburro C.T. The effect of repeated vinyl chloride exposure on rat hepatic metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 62 (1982), 1-10.
48. Ducatman A, Hirschhorn K, Selikoff I.J. Vinyl chloride exposure and human chromosome aberrations *Mut Res* 31 (1975), 163-168.
49. Duck B.W, Carter J.T, Coombes E.J. Mortality study of workers in a polyvinyl-chloride production plant. *Lancet* II (1975), 1197-1199.
50. Duprat P, Fabry J.P, Gradiski D, Magadur J.L. Metabolic approach to industrial poisoning: blood kinetics and distribution of <sup>14</sup>C-vinyl chloride monomer (V.C.M). *Acta Pharmacol Toxicol* 41 suppl 1 (1977), 142-143.
51. Evans D.M.D, Jones Williams W, Kung I.T.M. Angiosarcoma and hepatocellular carcinoma in vinyl chloride workers. *Histopathology* 7 (1983), 377-388.
52. Falappa P, Magnavita N, Beramaschi A, Colavita N. Angiographic study of digital arteries in workers exposed to vinyl chloride. *Br J Ind Med* 39 (1982), 169-172.
53. Falk H, Creech J.L, Heath C.H, Johnson M.N, Key M.M. Hepatic disease among workers at a vinyl chloride polymerization plant. *JAMA* 230 (1974), 59-63.
54. Feron V.J, Speek A.J, Willems M.I, van Battun D, De Groot A.P. Observation on the oral administration and toxicity of vinyl chloride in rats. *Fd Cosmet Toxicol* 13 (1975), 633-638.
55. Feron V.J, Kroes R. One-year time sequence inhalation toxicity study of vinyl chloride in rats. II Morphological changes in the respiratory tract, ceruminous glands, brain, kidneys, heart and spleen. *Toxicology* 13 (1979), 131-141.

56. Fleig I, Thiess A.M. Mutagenicity of vinyl chloride. *J Occup Med* 20 (1978), 557-561.
57. Fortwengler H.P, Jones D, Espinosa E, Tamburro C.H. Evidence for endothelial cell origin of vinyl chloride-induced hepatic angiosarcoma. *Gastroenterology* 80 (1981), 1415-1419.
58. Fox A.J, Collier P.F. Mortality experience of workers exposed to vinyl chloride monomer in the manufacture of polyvinyl chloride in Great Britain. *Br J Ind Med* 34 (1977), 1-10.
59. Frongia N, Spinazzola A, Bucarelli A. Lesioni polmonari sperimentali da inalazione prolungata di polveri di PVC in ambiente di lavoro. *Med Lav* 65 (1974), 321-342.
60. Funes-Cravioto F, Lambert B, Lindsten J, Ehrenberg L, Natarajan A.T, Osterman-Golkar S. Chromosome aberrations in workers exposed to vinyl chloride *Lancet* 1 (1975), 459.
61. Gamble J, Shuguey Lij, McMichael A.J, Waxweiler R.J. Effects of occupational and nonoccupational factors on the respiratory system of vinyl chloride and other workers. *J Occup Med* 18 (1976), 659-670.
62. Gedigk P, Muller R, Bechtelscheimer H. Morphology of liver damage among polyvinyl chloride production workers. *Ann Ny Acad Sci* 248 (1975), 278-285.
63. Gehring P.J, Watanabe P.G, Park C.N. Risk of angiosarcoma in workers exposed to vinyl chloride as predicted from studies in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 49 (1979), 15-21.
64. Gokel J.M, Liebezeit E, Eder M. Hemangiosarcoma and hepatocellular carcinoma of the liver following vinyl chloride exposure. *Virchows Arch A Path Anat Histol* 372 (1976), 195-203.
65. Greim H, Bonse G, Radwan Z, Reichert D, Henschler D. Mutagenicity in vitro and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. *Biochem Pharm* 24 (1975), 2013-2017.
66. Greiser E, Reinl W, Weber H. Vinylchlorid-Exposition und Mortalität deutscher Chemiarbeiter im vergleich zur Mortalität nichtexponierter Chemiarbeiter und PVC-Verarbeiter. *Zbl Arbeitsmed* 32 (1982), 44-62.

67. Grigorescu I, Toba G. Clorura de vinil. Aspecte de toxicologie industrială. Rev Chim 17 (1966), 499-501.
68. Guengerich F.P., Crawford W.M., Watanabe P.G. Activation of vinyl chloride to covalent bound metabolites: Roles of 2-chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde. Biochemistry 18 (1979), 5177-5128.
69. Gwinner L.M., Laib R.J., Filser J.G., Bolt H.M. Evidence of chloroethylene oxide being the reactive metabolite of vinyl chloride towards DNA: comparative studies with 2,2-dichlorodiethylether. Carcinogenesis 4 (1983), 1483-1486.
70. Halsey M.J. Physicochemical properties of inhalation anaesthetics. General Anaesthesia 1 (1980), 45-65.
71. Hansteen I.L., Hillestad L., Thiis-Evensen E., Storetvedt Heldaas S. Effects of vinyl chloride in man. A cytogenetic follow-up study. Mut Res 51 (1978), 271-278.
72. Harris D.K. Health problems in the manufacture and use of plastics. Br J Ind Med 10 (1953), 255-268.
73. Harris D.K., Adams W.G.F. Acroosteolysis occurring in men engaged in the polymerization of vinyl chloride. Br Med J III (1967), 712-714.
74. Heath C.W., Falk H., Creech J.L. Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers in the United States. Ann NY Acad Sci 246 (1979), 231-236.
75. Hefner R.E., Watanabe P.G., Gehring P.J. Percutaneous absorption of vinyl chloride. Toxicol Appl Pharmacol 34 (1975), 529-532.
76. Heger M., Müller G., Norpoth K. Untersuchungen zur Beziehung zwischen Vinylchlorid (=VCM)-Aufnahme und Metabolitenausscheidung bei 15 VCM-Exponierten. 1. Messungen zur individuellen VCM-Exposition mit Hilfe stationärer und tragbarer Monitore. Int Arch Occup Environ Health 48 (1981), 205-210.
77. Heger M., Müller G., Norpoth K. Untersuchungen zur Beziehung zwischen Vinylchlorid (VCM)-Aufnahme und Metabolitenausscheidung bei 15 VCM-Exponierten. Messungen zur Ausscheidung des VCM-Metaboliten Thiodiglykolsäure im Harn. Int Arch Occup Environ Health 50 (1982), 187-196.

78. Heusermann U., Stutte H.J. Enzymatische histometrische und ultrastrukturelle Untersuchungen von Milzen bei der Vinylchlorid-Krankheit. Virchows Arch A Path Anat Histol 375 (1977), 303-317.
79. Heusermann U., Stutte H.J. Zur Ätiologie der Thrombozytopenie bei der Vinylchlorid-Krankheit. Blut 35 (1977), 317-322.
80. Himeno S., Okuda H., Suzuki T. Lack of dominant lethal effects in male C0-1 mice after short-term and long-term exposure to vinyl chloride monomer. Toxicol Lett 16 (1983), 47-53.
81. Holmberg B., Kronevi T., Winell M. The pathology of vinyl chloride exposed mice. Acta Vet Scand 17 (1976), 328-342.
82. Hubermann E., Bartsch H., Sachs L. Mutation induction in chinese hamster V79 cells by two vinyl chloride metabolites, chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde. Int J Cancer 16 (1975), 639-644.
83. Hublet P., Lefèvre M.J., Decuyper L., Hanin C., Hamels J., Fievez M. Un cas d'angiosarcome du foie chez un travailleur ayant été longuement exposé au chlorure de vinyle monomère. Arch Belg Med Soc 35 (1977), 601-622.
84. Hublet P. Exposé des nuisances industrielles dues au chlorure de vinyle. Arch Belg Med Soc 33 (1975), 73-89.
85. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein. IARC 19 (1979), 377-401.
86. Iber F.L. Obliterative portal venopathy of the liver and "idiopathic portal hypertension". Ann Intern Med 71 (1969), 660-661.
87. Infante P.F., Wagoner J.K., McMichael A.J., Waxweiler R.J., Falk H. Genetic risks of vinyl chloride. Lancet ii (1976), 734-735.
- 87b. Infante P., Wagoner J.K., McMichael A.J., Waxweiler R.J., Falk H. Genetic risks of vinyl chloride. Lancet ii (1976), 1289-1290.
88. Irish D.D. Halogenated hydrocarbons: I. Aliphatic. In: Fasset D.W., Irish D.D. (eds) Toxicology. Industrial toxicology and hygiene vol II (1963). Wiley, New York London.

89. Jaeger R.J, Murphy S.D, Reynolds E.S, Szabo S, Moslen M.T. Chemical modification of acute hepatotoxicity of vinyl chloride monomer in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 41 (1977), 597-607.
90. John J.A, Smith F.A, Leong B.K.J, Schwetz B.A. The effects of maternally inhaled vinyl chloride on embryonal and fetal development in mice, rats and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 39 (1977), 497-513.
91. Jones D.B, Smith P.M. Progression of vinyl chloride induced hepatic fibrosis to angio- sarcoma of the liver. *Br J Ind Med* 39 (1982), 306-307.
92. Jühe S, Lange C.E, Stein G, Veltman G. Über die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit *Dtsch Med Wochenschr* 98 (1973), 2034-2037.
93. Kameda H, Inokuchi KJ, Bhusnurmath S.R, Aikat B.A. Liver pathology of idiopathic portal fibrosis of India. *Liver* 2 (1982), 176-192.
94. Kent G, Gay S, Inouye T, Bahu R, Minick O.T, Popper H. Vitamin A-containing lipocytes and formation of type III collagen in liver injury. *Proc Natl Acad Sci* 73 (1976), 3719-3722.
95. Koischwitz D, Lelbach W.K, Lackner K, Hermanutz H. Das vinylchloridinduzierte Leberangiosarkom und hepatozelluläre Karzinom. *Fortschr Röntgenstr* 134 (1981), 283-290.
96. Krajewsky J, Dobecki M, Gromiec J. Retention of vinyl chloride in the human lung. *Br J Ind Med* 37 (1980), 373-374.
97. Kramer C.G, Mutchler J.E. The correlation of clinical and environmental measurements for workers exposed to vinyl chloride. *Am Ind Hyg Assoc J* 33 (1972), 19-30.
98. Krivánková L, Samcová E, Bocek P. Determination of thiodiacetic acid in urine of people exposed to vinyl chloride by analytical capillary isotachopheresis. *Electrophoresis* 5 (1984), 226-230.
99. Kucerová M, Polivková Z, Batora J. Comparative evaluation of the frequency of chromosomal aberrations and the SCE numbers in peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to vinyl chloride monomer. *Mut Res* 67 (1979), 97-100.

100. Laib R.J, Bolt H.M. Alkylation of RNA by vinyl chloride metabolites in vitro and in vivo: Formation of 1-N<sup>6</sup>-etheno-adenosin. *Toxicology* 8 (1977), 185-195.
101. Laib R.J, Stöckle G, Bolt H.M, Kunz W. Vinyl chloride and trichloroethylene : Comparison of alkyl- ating effects of metabolites and induction of preneoplastic enzyme deficiencies in rat liver. *J Cancer Res Clin Oncol* 94 (1979), 139-147.
102. Langauer-Lewowicka H, Dudziak Z, Byczkowska Z, Marks J. Cryoglobulinemia in Raynauds phenomenon due to vinyl chloride. *Int Arch Occup Environ Hlth* 36 (1976), 197-207.
103. Langauer-Lewowicka H. Nailfolds capillary abnormalities in polyvinyl chloride production workers. *Int Arch Occup Environ Health* 51 (1983), 337-340.
104. Langauer-Lewowicka H, Kurzbauer H, Byczkowska Z, Wocka-Marek T. Vinyl chloride disease-neurological disturbances. *Int Arch Occup Environ Health* 52 (1983), 151-157.
105. Langbein G, Permanetter W, Dietz A. Hepatozelluläres Karzinom nach Vinylchloridexposition. *Dtsch med Wschr* 108 (1983), 741-745.
106. Lange C.E, Jühe S, Stein G, Veltman G. Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit- eine berufsbedingte Systemklerose? *Int Arch Arbeitsmed* 32 (1974), 1-32.
107. Lee C.C, Bhandari J.C, Winston J.M, House W.B, Peters P.J, Dixon R.L, Woods J.S. Inhalation toxicity of vinyl chloride and vinylidene chloride *Environ Hlth Perspect* 21 (1977), 25-32.
108. Lee F.I, Harry D.S, Adams W.G.F, Litchfield M. Screening for liver disease in vinyl chloride workers. *Br J Ind Med* 34 (1977), 142-147.
109. Lee F.I Vinyl chloride-induced liver disease. The Donald Hunter Memorial Lecture 1982. *J.R.Coll.Physicians London* 16 (1982), 226-230.
110. Lelbach W.K, Marsteller H.J. Vinyl chloride-associated disease. *Adv Intern Med Pediatr* 47 (1981), 1-110.

111. Leonard A, Decat G, Leonard E.D, Lefèvre M.J, Decuyper L.J, Nicaise C. Cytogenetic investigations on lymphocytes from workers exposed to vinyl chloride *J Toxicol Environ Health* 2 (1977), 1135-1141.
112. Lester D, Greenberg L.A, Adams R.W. Effects of single and repeated exposures of humans and rats to vinyl chloride. *Am Ind Hyg Assoc J* 24 (1963), 265-275.
113. Lillis R, Anderson H, Nicholson W.J, Daum S, Fischbein A.S, Selikoff I.J. Prevalence of disease among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. *Ann NY Acad Sci* 246 (1975), 22-41.
115. Lloyd M H, Gauld S, Copland L, Soutar C.A. Epidemiological study of the lung function of workers at a factory manufacturing polyvinylchloride. *Br J Ind Med* 41 (1984), 328-333.
116. Loprieno N. The use of yeast cells in the mutagenic analysis of chemical carcinogens. *Colloq Int CNRS* 256 (1977), 315-331.
117. Magnusson J, Ramel C. Mutagenic effects of vinyl chloride on *Drosophila melanogaster* with and without pretreatment with sodium phenobarbiturate *Mut Res* 57 (1978), 307-312.
118. Maltoni C, Lefemine G. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride: current results. *Ann NY Acad Sci* 246 (1975), 195-218.
119. Maltoni C, Lodi P. Results of sputum cytology among workers exposed to vinyl chloride monomer and to polyvinylchloride. *Environ Hlth Perspect* 41 (1981) 85-88.
120. Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, Carretti D. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: a model of risk assessment on an experimental basis. *Environ Hlth Perspect* 41 (1981), 3-29.
121. Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, Carretti D. Experimental research on vinyl chloride carcinogenesis. *Arch Res Ind Carcinog* 2 (1984), 1-533.
122. Maricq H.R, Darke C.S, Archibald R.McI, Leroy E.C. In vivo observations of skin capillaries in workers exposed to vinyl chloride. An English-American comparison. *Br J Ind Med* 35 (1978), 1-7.

123. Marsteller H.J, Lebach W.K, Müller R, Jühe S, Lange C.E, Rohner H.G, Veltman G. Chronisch-toxische Leberschäden bei Arbeitern in der PVC-Produktion *Dtsch Med Wochenschr* 98 (1973), 2311-2314.
124. Marsteller H.J, Lebach W.K, Müller R, Gedigk P. Unusual splenomegalic liver disease as evidenced by peritoneoscopy and guided liver biopsy among polyvinyl chloride production workers. *Ann NY Acad Sci* 246 (1975), 95-134.
125. Mastrangelo G, Manno M, Marcer G, Bartolucci G.B, Gemignani C, Saladino G, Simonato L, Saia B. Polyvinyl chloride pneumoconiosis: Epidemiological study of exposed workers. *J Occup Med* 21 (1979), 540-542.
126. Mastromatteo E, Fisher A.M, Christie H, Danziger H. Acute inhalation toxicity of vinyl chloride to laboratory animals. *Amer Ind Hyg Assoc J* 21 (1960), 394-398.
127. Miller A. Pulmonary function defects in nonsmoking vinyl chloride workers. *Environ Hlth Perspect* 11 (1975), 247-250.
128. Morris J.S, Schmid M, Newman S, Scheuer P.J, Path M.R.C, Sherlock S. Arsenic and noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 64 (1974), 86-94.
129. Müller G, Norpoth K, Kusters E, Herweg K, Versin E. Determinations of thioglycolic acid in urine specimens of vinyl chloride exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 41 (1978), 199-205.
130. NIOSH Manual of analytical methods, vol 1-7. US Department of Health and Human Services. 1977-1981.
131. Okuda K, Nakashima T, Okudaira M, Kage M, Aida Y, Omata M, Sugiura M, Kameda H, Inokuchi K J, Bhushurmah S.R, Aikat B.A. Liver pathology of idiopathic portal hypertension. Comparison with non-cirrhotic portal fibrosis of India. *Liver* 2 (1982), 176-192.
132. O'Mara M, Crider L B, Daniel R L. Combustion Products from vinyl chloride monomer *Am Ind Hyg Assoc J* 32 (1971), 153-156.
133. Ott M.G, Langner R.R, Holder B.B. Vinyl chloride exposure in a controlled industrial environment. *Arch Environ Health* 30 (1975), 333-339.

134. Oster R.H., Carr C.J., Krantz J.C. Anesthesia XXVII. Narcosis with vinyl chloride. *Anesthesiology* 8 (1947), 359-361.
135. Ostermayer H. *Encyklopaedie der Technische Chemie*, 18 (1967), 97-94.
136. Ottenwalder H., Kappus H., Bolt H.M. Covalent proteinbinding of vinyl chloride metabolites during co-incubation of freshly isolated hepatocytes and hepatic sinusoidal cells of rats. *Arch Toxicol Suppl* 6 (1983), 266-270.
137. Patty F.A., Yant W.P., Waite C.P. Acute responses of guinea pigs to vapours of some new commercial organic compounds. *Pub. Hlth Rep* 45 (1930), 1963-1971.
138. Penin H., Sargar G., Lange C.E., Veltman G. Neurologisch-psychiatrische und elektroencephalographische Befunde bei Patienten mit Vinylchlorid-Krankheit. Bericht über die 15 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin 24-26.4 (1975), 299-304.
139. Picciano D.J., Flake R.E., Gay P.J., Kilian D.J. Vinyl chloride cytogenetics. *J Occup Med* 19 (1977), 527-530.
140. Popper H., Thomas L.B. Alterations of liver and spleen among workers exposed to vinyl chloride. *Ann NY Acad Sci* 246 (1975), 172-184.
141. Popper H., Thomas L.B., Telles N.C., Falk H., Selikoff J. Development of hepatic angiosarcoma in man induced by vinyl chloride, thorotrast, and arsenic. *Am J Pathol* 92 (1978), 349-370.
142. Prodan L., Suciu I., Pislaru V., Elena I., Pascu L. Experimental acute toxicity of vinyl chloride (monochlorethene). *Ann NY Acad Sci* 246 (1975), 154-159.
143. Purchase I.F.H., Richardson C.R., Anderson D. Chromosomal and dominant lethal effects of vinyl chloride. *Lancet* ii (1975), 410-411.
144. Purchase I.F.H., Richardson C.R., Anderson D., Paddle G.M., Adams W.G.F., Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers. *Mut Res* 57 (1978), 325-334.

145. Rannug U., Johansson A., Ramel C., Wachtmeister C.A. The mutagenicity of vinyl chloride after metabolic activation. *Ambio* 3 (1974), 194-197.
146. Reynolds E.S., Hoslen M.T., Szabo S., Jaeger R. Vinyl chloride-induced deactivation of cytochrome P-450 and other components of the liver mixed function oxidase system: an in vivo study. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 12 (1975), 685-694.
147. Richardson C.R., Styles J.A., Bennett I.P. Activity of vinyl chloride monomer in the mouse micronucleus assay. *Mut Res* 122 (1983), 139-142.
148. Salmon A.G. Cytochrome -P 450 and the metabolism of vinyl chloride *Cancer Letters* 2 (1976), 109-114.
149. Sanotsky I.V., Davtian R.H., Gluschenko V.I. Study of reproductive function in man exposed to chemicals. *Gig Truda Prof Zabol* 5 (1980), 28-32 (Russisk tekst).
150. Schaffner F., Popper H., Selikoff I.J. Initial features of vinyl chloride (VC) hepatic injury. *Gastroenterology* 71 (1976), 926.
151. Schumann O. Über die Herzwirkung einiger Inhalationsnarkotica. *Med Chem* 2 (1934), 139-147.
152. Schottkè W. Zur Toxikologie des Vinylchlorids. *Chem Tech* 21 (1969), 708-711.
153. Schweitzer G.E. Environmental concerns beyond the workplace. *Ann NY Acad Sci* 246 (1975), 296-302.
154. Sharma R.P., Yakei H.O., Gehring P.J. Immunotoxicologic studies with vinyl chloride in rabbits and mice. *Int J Immunopharm* 2 (1980), 295-299.
155. Sharma R.P., Gehring P.J. Immunologic effects of vinyl chloride in mice. *Ann NY Acad Sci* 320 (1979), 551-564.
156. Short R.D., Minor J.L., Winston J.N., Cheng-Chun L. A dominant lethal study in male rats after repeated exposure to vinyl chloride or vinylidene chloride *J Tox Environ Hlth* 2 (1977), 965-968.

157. Smirnova N.A. On the question of bone lesions due to chronic intoxication by olefins and vinyl chloride. *Vestn Rentgenol Radiol* 36 (1961), 63-66 (Russisk tekst).
158. Smith P.M, Crossley I.R, Williams D.M Portal hypertension in vinyl chloride production workers. *Lancet* 7986 (1975), 602-604.
159. Spirtas R, McMichael A.J, Gamble J, Van Ert M. The association of vinyl chloride exposure with morbidity symptoms. *Am Ind Hyg Assoc J* 36 (1975), 779-89.
160. Spit B.J, Feron V.J, Hendriksen C.F.M. Ultrastructure of hepatic angiosarcoma in rats induced by vinyl chloride. *Exp Mol Pathol* 35 (1981), 277-84.
161. Stein G, Jühe S, Lange C.E, Veltman G. Skelettveränderungen bei der sogenannten Vinylchlorid-Krankheit. *Röntgenblätter* 26 (1973), 350-355.
162. Storetvedt Heldaas S, Langård S, Andersen Aa. Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. *Br J Ind Med* 41 (1984), 25-30.
163. Suciú I, Drejman I, Valaskai M. Contributii la studiul imbolnavirilor produse de clorura de vinil. *Med Int* 15 (1963), 967-978.
164. Suciú I, Prodan L, Ilea E, Paduraru A, Pascu L. Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning. *Ann NY Acad Sci* 246 (1975), 53-69.
165. Suzuki Y. Neoplastic effect of vinyl chloride in mouse lung-lower doses and short-term exposure. *Environ Res* 32 (1983), 91-103.
166. Szende B, Lapis K, Nemes A, Pinter A. Pneumoconiosis caused by the inhalation of polyvinylchloride dust. *Med Lav* 61 (1970), 433-436.
167. Szentesi I, Hornyak E, Ungváry G, Czeizel A, Bogнар Z, Timar M. High rate of chromosomal aberrations in PVC-workers. *Mut Res* 37 (1976), 313-316.

168. Thériault G, Iturra H, Gingras S. Evaluation of the association between birth defects and exposure to ambient vinyl chloride. *Teratology* 27 (1983), 359-370.
169. Thiess A M, Versen P. Arbeitsmedizinische gedanken zur sogenannten "Vinylchlorid- krankerung". *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 9 (1974), 146-148.
170. Thomas L.B, Popper H, Berk P.O, Selikoff I, Falk H. Vinyl chloride induced liver disease *New Engl J Med* 292 (1975), 17-22.
171. Torkelson T.R, Rowe V.K. Vinyl chloride. In Clayton G.D and Clayton F.E (Eds), *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd Ed, Vol 2b, pp 3537- 3542. John Wiley & Sons, New York, 1981.
172. Torkelson T.R, Oyen F, Rowe V.K. The toxicity of vinyl chloride as determined by repeated exposure of laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J* 22 (1961), 354-361.
173. Tribukh S.L, Tikhomirova N.P, Levina S.V, Koslov L.A. Conditions of work and measures of industrial hygiene in the production of and manufacture from vinyl chloride plastics. *Gig Sanit* 10 (1949), 38-44 (Russisk tekst).
174. Ungváry G, Hudák A, Tartrai E, Lőrincz M, Folly G . Effects of vinyl chloride exposure alone and in combination with trypan blue-applied systematically during all thirds of pregnancy on the fetuses of CFY rats. *Toxicology* 11 (1978), 45-54.
175. Vazin A.N, Plokhova E.T. On the pathogenesis of disease due to chronic exposure to vinyl chloride. *Farmakol Toksikol* 3 (1968), 369-372 (Russisk tekst).
176. Vazin A.N, Plokhova E.T Changes in adrenalin-like substances in rabbit blood following chronic exposure to vinyl chloride vapour. *Gig Tr Prof Zabol* 13 (1969), 46-47 (Russisk tekst).
177. Veltman G, Lange C-E, Jühe S, Stein G, Bachner U. Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Ann NY Acad Sci* 246 (1975), 6-17.
178. Viola P.L. Pathology of vinyl chloride. *Med Lav* 61 (1970), 174-180.

179. Viola P.L, Bigotti A, Caputo A. Oncogenic response of rat skin, lungs, and bones to vinyl chloride. *Canc Res* 31 (1971), 516-519.
180. Walker A.E. Clinical aspects of vinyl chloride disease: Skin. *Proc R Soc Med* 69 (1976), 286-289.
181. Ward A.M, Udnoon S, Watkins J, Walker A.E, Darke C.S. Immunological mechanisms in the pathogenesis of vinyl chloride disease. *Br Med J* 1 (1976), 936-938.
182. Watanabe P.G, McGowan G.R, Gehring P.J. Fate of (<sup>14</sup>C)vinyl chloride after single oral administration in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 36 (1976), 339-352.
183. Watanabe P.G, McGowan G.R, Madrid E.O, Gehring P.J. Fate of (<sup>14</sup>C)vinyl chloride following inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 37 (1976), 49-59.
184. Watanabe P.G, Hefner R.E, Gehring P.J. Vinyl chloride induced depression of hepatic non-protein sulfhydryl content and effects on bromosulphalein (BSP) clearance in rats. *Toxicology* 6 (1976), 1-8.
185. Watanabe P.G, Zempel J.A, Pegg D.G, Gehring P.J. Hepatic macromolecular binding following exposure to vinyl chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 44 (1978), 571-579.
186. Waxweiler R.J, Stringer W, Wagoner J.K, Jones J, Falk H, Carter C. Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. *Ann NY Acad Sci* 271 (1976), 40-48.
187. Williams D.M.J, Smith P.M, Taylor K.J.W, Crossley I.R, Duck B.W. Monitoring liver disorder in vinyl chloride monomer workers using greyscale ultrasonography. *Br J Ind Med* 33 (1976), 152-157.
188. Williams D.M.J, McLachlan M.S.F. Healing of phalangeal defects in acroosteolysis. *J Soc Occup Med* 26 (1976), 98-99.
189. Wilson R.H, McCormick W.E, Tatum C.F, Creech J.L. Occupational acroosteolysis. Report of 31 cases. *JAMA* 201 (1967), 577-581.
190. Woldbaek T, Klæboe P. The photochemical reaction of vinyl chloride with oxygen studied by infrared spectroscopy. *Spectrochim Acta* 34 A (1978), 481-487.

APPENDIX I

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av vinyklorid i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	år	anm	ref
Australia	38	10	1978		11
Belgia	10	5	1985	K	16
BRD	8*	5	1985	K, TRK	7
	5**	2			
Danmark	3	1	1984		3
DDR	30		1981	K	5
Finland	15	5	1981		15
Frankrike		1	1980		17
Island	3	1	1978	K	13
Italien	2,5	1	1978	K	11
Japan	2,5		1975		12
Jugoslavien	300	75	1971		11
Nederländerna		1	1981	K	9
Norge	3	1	1981	K	1
Polen	30		1976		11
Rumänien	100		1975		11
	200			T	
Schweiz	5,2	2	1984	K	18
Sovjetunionen	30		1978		8
Storbritannien		3	1985	K	6
Sverige	2,5	1	1985	H, K	4
	13	5		KTV	
Ungern	10		1980	K	2
USA (ACGIH)	10	5	1984-85	K	14
		1	1974		10
			1982	MDL	10
Österrike	avförd		1982	K	19

H=upptas genom huden, K=cancerframkallande, KTV=kortidsvärde, T=takvärde, TRK=Technische Richtkonzentration, MDL=minimum detectable level, \* Gamle anlegg, \*\* Nye anlegg



LITTERATURLISTE FOR APPENDIX I.

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfære. Vejledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1981).
2. A munkavédelemről szóló minisztertanácsi rendelet és a karcoslódó legfontosabb előírások. I. Tancsics Könyvkiadó. Budapest, 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over grænseværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynets trykkeri, 1984, ISBN 87-7534-217-0.
4. Hygieniske gränsvärden. Arbetsarskyddsstyrelsens författningssamling. AFS 1984: 5. Liber tryck Stockholm 1984. ISSN 0348-2138.
5. DDR-Standard: Maximal zulässige Konzentrationen gesundheitsergefährdender Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz. TGL 32610/02. Gruppe 963601. Staatsverlag der DDR, 1080 Berlin (1981).
6. Health and Safety Executive: Guidance note EH 40/85: Occupational exposure limits 1985.
7. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1982. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Bonn (1985).
8. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinheit. Luft 39 (1979) 56-62.
9. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
10. NIOSH recommendations for occupational health standards. NIOSH, vol 32/ suppl 1 (1981).
11. 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).
12. Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and other in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980. (Translated by T. Ozawa).
13. Skrá um markildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir elturefni og haettuleg efni i andrumslofti á vinnustöðum. Öryggisefniritil riskins. Reykjavík 1978.
14. Treshold limit values for chemical substances and physical agents in the environment and biological exposure indices with intended changes for 1984-85. American conference of governmental industrial hygienists. Cincinnati 1984. ISBN 0-936712-54-6.
15. Töpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuusstudiotte 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
16. Valeurs limites tolérables. Commissariat général à la promotion du travail. Bruxelles 1985.
17. Valeurs limites pour les concentrations des substances danger-

18. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1984.
19. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe MAK-WERTE 1982. Verlag des ÖGB Ges m b H, Wien.

APPENDIX II. Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen:

1. Formaldehyd (ersätts av dokument nr 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2. Toluén	"	1979:5
3. Triklöretylen	"	1979:13
4. Styren	"	1979:14
5. Metylenklorid	"	1979:15
6. Organiskt bly	"	1979:24
7. Tetrakloretylen	"	1979:25
8. Krom	"	1979:33
9. Diisocyanater (ersätts av dokument nr 58)	"	1979:34
10. Xylen	"	1979:35
11. Klor och kloridoxid	"	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-metylfenoksiättiksyra	"	1981:14
24. Organisk arsenikk 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 metylcyklopentadienyl- mangantrikarbonyl, MMT	"	1982:10
31. Ftalater	"	1982:12
32. Kobolt	"	1982:16
33. Vanadium	"	1982:18
34. Lustgas	"	1982:20
35. Industribensin	"	1982:21
36. Syntetiska pyretroider: permetrin	"	1982:22
37. Formaldehyd (ersätter dokument nr1)	"	1982:27
38. Dimetylformamid	"	1982:28

39. Asbest	"	1982:29
40. Dihydrogensulfid	"	1982:31
41. Hydrogenfluorid	"	1983:7
42. Akrylater och metaakrylater	"	1983:21
43. Metyletylketon	"	1983:25
44. Propylenglykol	"	1983:27
45. Nitroösa 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. Klorfenol	"	1984:46
55. Akrylnitril	"	1985:4
56. Hydrazin	"	1985:6
57. Oljedimma	"	1985:13
58. Diisocyanater (ersätter dokument nr 9)	"	1985:19
59. Organiskt kvicksilver	"	1985:20
60. Propylenoxid	"	1985:23
61. Fotogen, redestillerat petroleum	"	1985:24
62. Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater	"	1985:34
63. Cyklohexanon och cyklopentanon	"	1985:42
64. Mineralisk terpentin/lacknafta	"	1986:1
65. Allylalkohol	"	1986:8

Insänt för publicering 1986.02.28.