

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

## ARBETE OCH HÄLSA

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

Arbetsarkivstyrelsen, 171 84 Solna

## 1985:

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

ARBETE OCH HÄLSA 1986:1

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR  
GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION  
64.

MINERALSK TERPENTIN/LACKNAFTA

Ulla Hass

Mette Boland Prior

København, december 1985.

ISBN 91-7464-287-1  
ISSN 0346-7821

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

Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet, København
Björn Gylseth	Yrkeshygienisk Institut, Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen, Islands universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institut för arbetshygien, Helsingfors
Anna Maria Seppäläinen	Institut för arbetshygien, Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbejdstilsynet, København
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm
Hans Tjörn	Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm

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

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

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

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

Biologiske koncentrationer er angivet i mol/l eller mg/kg; luftkoncentrationer i mg/m<sup>3</sup>. Hvis koncentrationerne i de refererede arbejder ikke er udtrykt i disse enheder, er de regnet om med angivelse af oprindelig værdi og enhed i parentes.

Vurderingen af det indsamlede litteraturmateriale og sammenfatningen af arbejdsudkastet, som ligger til grund for det foreliggende dokument, er udført af cand.scient. Ulla Hass og erhvervsforsker, akademiingeniør Mette Boland Prior, Arbejds- miljøinstituttet, København.

Referent: Ole Svane.

Dokumentforslaget blev diskuteret i ekspertgruppen ved mødet i januar 1984. Efter bearbejdning blev dokumentet accepteret på ekspertgruppens møde den 20-21. november 1984 i sin nuværende form.

## INDHOLDSFORTEGNELSE

BAGGRUND	7	
FYSISK-KEMISKE DATA	8	
TOKSIKOLOGI	15	
1.	Metabolisk model	15
1.1	Optagelse	15
1.1.1	Lunger	15
1.1.2	Mave-tarmkanal	16
1.1.3	Hud	16
1.2	Fordeling	16
1.3	Biotransformation	18
1.4	Elimination	18
1.4.1	Lunger	18
1.4.2	Nyrer	19
1.4.3	Mave-tarmkanal	19
1.4.4	Andre udskillelsesveje	19
1.5	Biologiske halveringstider	19
1.6	Faktorer, som påvirker den metaboliske model	20
2.	Toksikologiske mekanismer	20
3.	Organeffekter	20
3.1	Hud, slimhinder, konjunktiva	20
3.2	Åndedrætsorganer	21
3.3	Lever	21
3.4	Nyrer	22
3.5	Blod og bloddannende organer	23
3.6	Mave-tarmkanal	23
3.7	Hjerte og blodkar	23
3.8	Det centrale nervesystem	23
3.8.1	Korttidseffekter	23
3.8.2	Langtidseffekter	25
3.9	Det perifere nervesystem	27
3.10	Reproduktionsorganer	28
3.11	Foster	28
3.12	Øvrige organer	28

4.	Allergi	29
5.	Genotoksiske effekter	29
5.1	Mutationer i modelsystem	29
5.2	Kromosomskader	29
6.	Cancerogene effekter	29
7.	Eksponeringsindikatorer	30
7.1	Luftindhold	30
7.2	Biologiske indikatorer	30
7.2.1	Mineralsk terpentin i alveoleluft	30
7.2.2	Mineralsk terpentin i blod	30
7.2.3	Mineralsk terpentin i fedtvæv	31
8.	Sammenhæng mellem eksponering, effekt og respons	31
8.1	Effekter af engangseksponering	31
8.2	Effekter af langvarig eksponering	31
9.	Forskningsbehov	32
10.	Diskussion og vurdering	34
11.	Sammenfatning	35
12.	Summary	35
	Litteraturfortegnelse	37
Appendix I:	Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier i luft.	47
	Litteraturfortegnelse til appendix I.	48
Appendix II:	Prøvetagning og analysemetoder.	49
	Litteraturfortegnelse til appendix II.	51
Appendix III:	Dokumenter publiceret af Nordisk Ekspertgruppe.	52

## BAGGRUND

Mineralsk terpentin fremstilles på olieraffinaderier udfra et afsvovlet råoliedestillat med kogepunktsinterval ca. 150-215°C. Mineralsk terpentins sammensætning varierer både kvalitativt og kvantitativt afhængig af sammensætningen af den anvendte råolie.

Ved mineralsk terpentin forstås i dette dokument en blanding af carbonhydrider med et aromatindhold under 20%, et kogepunktsinterval på ca. 25-50°C i temperaturområdet 150°C til 215°C, samt mindre end 0,1% benzen.

Ved beskrivelsen af mineralsk terpentins toksiske egenskaber er i dette dokument hovedsageligt anvendt litteratur, der omhandler mineralsk terpentin med et aromatindhold fra 13 til 20% og et benzenindhold mindre end 0,1%, og såfremt andet ikke nævnes, er den omtalte mineralske terpentin af denne type. Desuden behandles aromatfri mineralsk terpentin i det omfang litteraturen gør det muligt.

I enkelte tilfælde vil der, når det udfra analogibetragtninger skønnes at være relevant ved vurderingen af mineralsk terpentins toksikologi, blive refereret til artikler omhandlende toksiske effekter af rene carbonhydrider, blandinger af carbonhydrider med lidt anderledes sammensætning end mineralsk terpentin samt opløsningsmidler generelt.

### Industrielt brug af mineralsk terpentin

Mineralsk terpentin anvendes industrielt som opløsningsmiddel og som ekstraktionsmiddel.

Den største del af mineralsk terpentin anvendes i malerbranchen, idet mineralsk terpentin udgør en væsentlig del af opløsningsmiddeldelen af træbeskyttelsesmalinger - herunder vacuumimprægneringsmidler - og af alkydmalinger - herunder alkydlak, alkydemaille og alkydolie.

Mineralsk terpentin anvendes som opløsningsmiddel i asfaltforstrygningsmidler, asfaltklæbemasse og asfaltmalinger. De nævnte produkter anvendes blandt andet til grundning (førstegangsmaling) af beton.

Trykkerier anvender mineralsk terpentin til rengøring af offset-maskiner og bogtrykpresser, og tekstiltrykkerier anvender en mineralsk terpentin-vandemulsion, hvor den mineralske terpentin er opløsningsmiddel for bindemidlet.

Desuden anvendes mindre mængder af mineralsk terpentin til sko-creme, bonevoks og rustbeskyttelsesmidler.

Som ekstraktionsmiddel anvendes mineralsk terpentin i garverier og på kemiske renserier. Mineralsk terpentin anvendes til metalaffedtning blandt andet på autoværksteder. Sædvanligvis anvendes en emulsion af mineralsk terpentin og vand.

#### FYSISK-KEMISKE DATA

CAS nummer	: 8030-30-6 (mineral spirit) 8052-41-3 (stoddard solvent)
Synonymer	: dansk : mineralsk terpentin, (terpentin), terpentinerstatning engelsk : mineral spirit, mineral turpentine, petroleum spirits, stoddard solvent, white spirit norsk : white spirit svensk : lacknafta, mineralterpentin tysk : Lackbenzin, testbenzin
Isomerstruktur	: Mineralsk terpentin består hovedsagelig af en blanding af alkaner, cycloalkaner og aromater. Molekylerne indeholder 7 til 14 carbonatomer.
Molekylvægt - interval for enkelte komponenter g/mol	: Traditionel mineralsk terpentin: 92-190
Middelmolekylvægt g/mol	: Traditionel mineralsk terpentin: ca. 142
Tilstandsform ved 25°C, 101,3 kPa	: farveløs væske
Kogepunktsinterval ved 101,3 kPa	: se tabel 1

Damptryk ved 25°C	: ca. 0,51 kPa
Mættet luft 25°C, 101,3 kPa	: indeholder ca. 28.750 mg/m <sup>3</sup> (ca. 5000 ppm)
Omregningsfaktor 25°C, 101,3 kPa	: 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,17 ppm (beregnet ud fra 1 ppm = 5,8 mg/m <sup>3</sup> middelmolvægt 142)
Fordampningshastighed relativ til butylacetat	: 4-15 ( <u>n</u> -butylacetat = 100)
Øvre eksplosionsgrænse vol % i luft	: 6,8
Nedre eksplosionsgrænse vol % i luft	: 0,9
(Ref. 24, 53).	

#### Sammenligning af tre typer mineralsk terpentin

Der findes tre almindeligt anvendte typer mineralsk terpentin: almindelig, high flash og dearomatiseret. Flammepunktet for dearomatiseret mineralsk terpentin ligger mellem flammepunktet for traditionel og flammepunktet for high flash mineralsk terpentin. Opdelingen foretages på grundlag af kogepunktsinterval, flammepunkt og aromatindhold.

Tabel 1: Fysisk-kemiske egenskaber af 3 typer mineralsk terpentin

Typer	Kogepunktsinterval, °C	Flammepunkt, °C	Aromatindhold vol %	Fordampningshastighed relativ til <u>n</u> -butylacetat ( <u>n</u> -butylacetat = 100)
Traditionel	150-200	35-41	ca. 17	15
High flash	180-215	62-64	ca. 18	4
Dearomatiseret	170-210	38-58	0-0,5	15


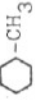

### Sammensætning af traditionel mineralisk terpentint

Sammensætningen af traditionel mineralisk terpentint er angivet i tabel 2, 3 og 4. Tabel 2 viser sammensætningen på isomerniveau, mens tabel 3 og 4 angiver sammensætningen og fysisk-kemiske data for de enkeltstoffer, der er identificeret i en traditionel mineralisk terpentint.

Tabel 2: Sammensætning på isomerniveau af traditionel mineralisk terpentint. Data fra massespektralanalyse (vol %) af stoddard solvent (15)

antal carbon atomer	alkaner	cycloalkaner		aromater	total
		mono	di		
7	-	2,4	-	0,4	2,8
8	0,9	4,3	-	1,4	6,6
9	0,5	5,0	2,7	7,6	24,8
10	20,6	8,4	4,7	3,7	37,4
11	13,3	4,9	3,2	0,9	22,3
12	3,4	1,0	1,0	0,1	5,5
Total	47,7	26,0	11,6	14,1	99,4
Benzen				0,1	
Indaner og tetraliner			0,5		

Tabel 3: Fysisk-kemiske data for de alkaner og cycloalkaner, der er identificeret i traditionel mineralisk terpentint (33).

Systematisk navn	Strukturformel	Molekylvægt g/mol	Kogepunkt °C 101,3 kPa	Vægt %
n-heptan	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$	100,21	98,4	0,06
n-oktan	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$	114,23	125,7	0,6
n-nonan	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$	128,26	150,8	7,4
n-decan	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$	142,29	174,1	10,6
n-undecan	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}_3$	156,34	196,8	4,0
n-dodecan	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_3$	170,34	216,3	0,6
cyclohexan		84,16	80,7	0,01
methylcyclohexan		98,19	100,9	0,1
decalin		138,25	cis 195,6 trans 187,2	0,2

Tabel 4: Fysiske-kemiske data for de aromater, der er identificeret i traditionel mineralisk terpentin

Systematisk navn IUPAC	Trivial navn	Formel	Molekylvægt R/mol	Kogepunkt °C	Kogepunkt °C @ 101,3 kPa	Vægt % af aromateren identificeret af (49)	Vægt % af aromateren identificeret af (33)
methylbenzen	Toluen	<chem>Cc1ccccc1</chem>	92,15	110,6		1,31	0,35
ethylbenzen		<chem>CCc1ccccc1</chem>	106,17	136,2		1,64	1,40
1,2-dimethylbenzen	o-Xylen	<chem>Cc1ccccc1C</chem>	106,17	144,4		7,87	1,55
1,3-dimethylbenzen	m-Xylen	<chem>Cc1cccc(C)c1</chem>	106,17	139,1		15,34	3,5
1,4-dimethylbenzen	p-Xylen	<chem>Cc1ccc(C)cc1</chem>	106,17	138,3		3,50	2,45
isopropylbenzen	cumen	<chem>CC(C)c1ccccc1</chem>	120,20	152,4		0,93	1,48
n-propylbenzen		<chem>CCCc1ccccc1</chem>	120,20	159,2		1,86	6,90
1-methyl-2-ethylbenzen	2-ethyl-toluen	<chem>CCc1cccc(C)c1</chem>	120,20	165,2		2,84	4,25
1-methyl-3-ethylbenzen	3-ethyl-toluen	<chem>CCc1ccccc1C</chem>	120,20	161,3		8,75	8,29
1-methyl-4-ethylbenzen	4-ethyl-toluen	<chem>CCc1ccc(C)cc1</chem>	120,20	162		4,70	4,69
1,2,3-trimethylbenzen	heptamethylen	<chem>CC1=CC(=C(C)C)C=C1</chem>	120,20	176,1		0,55	4,37
1,2,4-trimethylbenzen	pseudo cumen	<chem>CC1=CC=C(C)C=C1C</chem>	120,20	169,3		18,23	15,02
1,3,5-trimethylbenzen	mesitylen	<chem>CC1=C(C)C(=C(C)C)C1</chem>	120,20	164,7		10,06	5,87
trans-1-propenylbenzen		<chem>C=CCc1ccccc1</chem>	118,18	175,6		-	2,87
tert-butylbenzen		<chem>CC(C)(C)c1ccccc1</chem>	134,22	169		1,60	-
iso-butylbenzen		<chem>CC(C)Cc1ccccc1</chem>	134,22	172,8		2,84	2,76
sec-butylbenzen		<chem>CC(C)Cc1ccccc1</chem>	134,22	173		0,55	-
n-butylbenzen		<chem>CCCCc1ccccc1</chem>	134,22	193		0,63	2,62
1-methyl-2-isopropylbenzen	o-cymen	<chem>CC(C)C1=CC(C)C=C1</chem>	134,22	176,1		0,45	0,45
1-methyl-3-isopropylbenzen	m-cymen	<chem>CC(C)C1=CC=C(C)C=C1</chem>	134,22	175,1		3,03	2,04
1-methyl-4-isopropylbenzen	p-cymen	<chem>CC(C)C1=CC=C(C)C=C1</chem>	134,22	177,1		4,52	4,37
1-methyl-2-n-propylbenzen		<chem>CCC1=CC(C)C=C1</chem>	134,22	185,0		0,88	2,85
1-methyl-3-n-propylbenzen		<chem>CCC1=CC=C(C)C=C1</chem>	134,22	182,0		2,08	2,30
1-methyl-4-n-propylbenzen		<chem>CCC1=CC=C(C)C=C1</chem>	134,22	184,4		0,85	2,23

Systematisk navn IUPAC	Trivial navn	Formel	Molekylvægt R/mol	Kogepunkt °C	Kogepunkt °C @ 101,3 kPa	Vægt % af aromateren identificeret af (49)	Vægt % af aromateren identificeret af (33)
1,2-diethylbenzen		<chem>CCc1ccccc1C</chem>	134,22	183,5		-	1,52
1,3-diethylbenzen		<chem>CCc1cccc(C)c1</chem>	134,22	181,2		0,65	1,81
1,4-diethylbenzen		<chem>CCc1ccc(C)cc1</chem>	134,22	193,8		-	0,97
1,2-dimethyl-3-ethylbenzen		<chem>CCc1cc(C)ccc1C</chem>	134,22	194,0		0,40	0,56
1,2-dimethyl-4-ethylbenzen	4-ethyl-o-Xylen	<chem>CCc1ccc(C)cc1C</chem>	134,22	189,7		1,00	1,75
1,3-dimethyl-2-ethylbenzen		<chem>CCc1cc(C)ccc1C</chem>	134,22	190,0		0,45	-
1,3-dimethyl-4-ethylbenzen	4-ethyl-m-Xylen	<chem>CCc1ccc(C)cc1C</chem>	134,22	188,4		0,98	1,86
1,3-dimethyl-5-ethylbenzen	5-ethyl-m-Xylen	<chem>CCc1cc(C)ccc1C</chem>	134,22	183,7		2,41	2,43
1,4-dimethyl-3-ethylbenzen	2-ethyl-p-Xylen	<chem>CCc1cc(C)ccc1C</chem>	134,22	185,9		0,92	1,97
1,2,3,4-tetramethylbenzen	Preteriten	<chem>CC1=CC(C)=CC=C1C</chem>	134,22	205		0,52	1,16
1,2,3,5-tetramethylbenzen	Isoduren	<chem>CC1=CC(C)=C(C)C=C1</chem>	134,22	198		0,80	0,98
1,2,4,5-tetramethylbenzen	Duren	<chem>CC1=CC(C)=CC=C1C</chem>	134,22	196,8		0,50	2,46
1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen	tercetin	<chem>C1=CC=C2C=CC=CC2=C1</chem>	128,21	207,6		-	0,43

### Sammensætning af dearomatiseret mineralisk terpentin

Tabel 5: Sammensætning på isomerniveau af to forskellige dearomatiserede mineraliske terpentinere fra henholdsvis Shell og Esso

Der angives vægt % af komponenterne i opløsningsmidlet.

antal carbon atomer	Shellsol TD (Shell)		Exsol D40 (Esso)	
	kogepunktsinterval 160-200°C		kogepunktsinterval 150-200°C	
	alkaner	cycloalkaner	alkaner	cycloalkaner
8	0,12	-	0,9	6,1
9	0,77	0,15	10,4	14,2
10	15,0	0,94	22,4	19,1
11	38,7	-	14,5	6,8
12	44,4	-	3,7	1,7
Total	98,9	1,09	52,0	47,9

Analyserne er foretaget gaschromatografisk (63).

### Sammenligning af traditionel og high flash mineralisk terpentin

Traditionel mineralisk terpentin indeholder carbonhydrider med 7-12 carbonatomer, mens high flash indeholder carbonhydrider med 8-14 carbonatomer. Mens den største del af traditionel mineralisk terpentin består af carbonhydrider med 9-11 carbonatomer, består den største del af high flash af carbonhydrider med 10-12 carbonatomer. Dette er i overensstemmelse med de to typers kogepunktsintervaller.

Af yderligere forskelle kan nævnes, at high flash mineralisk terpentin indeholder en større mængde ligekædede alkaner (n-alkaner) end traditionel mineralisk terpentin og et tilsvarende lavere indhold af forgrenede og monocycliske alkaner, samt at n-tridecan, n-tetradecan og tricycliske alkaner er identificeret i high flash mineralisk terpentin (33).

### Betragtninger angående gasfasen

De enkelte komponenter i mineralisk terpentin har forskellig fordampningshastighed og forskellig affinitet til at befinde sig på dampform. Heraf følger, at sammensætningen af gasfasen over væskeformig mineralisk terpentin ikke har samme sammensætning som mineralisk terpentin. Såvel gas- som væskefasens sammensætning ændrer sig ved fordampning. Undtagelse herfra er flashfordampning og aerosoldannelse, hvor "damp" og væskefase har samme sammensætning. Aerosoldannelse forekommer ved sprøjtemalingsprocessen. Fordampning af mineralisk terpentin fra varme overflader tilnærmes af flash fordampning.

Fordampningshastigheden og gasfasens sammensætning afhænger af temperatur, tryk, diffusion og konvektionsforhold samt af varmetilførsel.

Koncentrationen af dampen og gasfasens sammensætning kan følgelig kun findes ved målinger i luften ved det pågældende arbejdssted.

### TOKSIKOLOGI

#### 1 METABOLISK MODEL

##### 1.1 Optagelse

Optagelse af mineralisk terpentin ved erhvervsmæssig eksponering for dampe eller efter kontakt med væsken foregår hovedsageligt via lungerne, men mindre mængder kan optages via huden ved direkte kontakt.

##### 1.1.1 Lunger

Udfra kontinuerte målinger af koncentrationer i ind- og udåndingsluft beregnede Åstrand (84) optagelsen af indåndingsluftens indhold af alifatdelen i mineralisk terpentin til gennemsnitligt at være 50% (46-59%) og optagelsen af aromatdelen til 62% (58-70%). Under let fysisk arbejde faldt den procentvise optagelse, mens den totale optagelse steg som følge af øget respiration (84).



### 1.1.2 Mave-tarmkanal

Rapporter om forgiftningstilfælde efter oral indtagelse af mineralsk terpentin tyder på, at mineralsk terpentin kan optages fra mave-tarmkanalen, men informationer om den kvantitative optagelse er ikke fundet (28).

### 1.1.3 Hud

Der er ikke fundet undersøgelser af mineralsk terpentins optagelse via huden, men undersøgelser af enkeltstoffer i mineralsk terpentin viser, at disse kan optages.

Den perkutane optagelse af xylen via uskadet hud er fundet til ca. 19 nmol/cm<sup>2</sup> og min. Hvis begge hænder er neddyppede i xylen, svarer den mængde der optages via huden stort set til optagelsen via lungerne ved eksponering for 433 mg xylen pr. m<sup>3</sup> (100 ppm) i samme tidsperiode (69).

### 1.2 Fordeling

Mineralsk terpentins fordelingskoefficient blod/luft varierer med temperaturen. Ved 37°C in vitro var fordelingskoefficienten for en alifatmarkør (summen af alifatoppe bestemt ved integrator) i mineralsk terpentin 23 og for en aromatmarkør (1,2,4-trimethylbenzen) 87 (18). In vivo er ikke fundet så høje koefficienter, idet forholdet mellem blodkoncentrationen og koncentrationen i alveoleluft ikke oversteg 10:1 for alifatdelen og 25:1 for aromatdelen af mineralsk terpentin. Ved eksponering for 1500 og 2300 mg mineralsk terpentin pr. m<sup>3</sup> under hårdt fysisk arbejde blev fundet en fordelingskoefficient på 50 for en aromatmarkør i mineralsk terpentin (84).

Veneblodskoncentrationer efter eksponering i hvile for forskellige typer mineralsk terpentin ses i tabel 6 (63). Under hårdt fysisk arbejde kan koncentrationen i veneblodet stige til det firedobbelte af hvilekoncentrationen (84).

Tabel 6: Koncentration af mineralsk terpentin i veneblod ved eksponering for forskellige typer og koncentrationer (63)

Type mineralsk terpentin	dosering i 6 timer	veneblods- koncentration
Varnolene traditionel mineralsk terpentin (ca. 18% aromater)	610 mg/m <sup>3</sup>	3,1 mg/liter
Shellsol TD dearomatiseret mineralsk terpentin (99% alkaner)	610 mg/m <sup>3</sup>	2,3 mg/liter
Exsol D 40 dearomatiseret mineralsk terpentin (ca. 52% alkaner, 48% cycloalkaner)	304 mg/m <sup>3</sup>	1,5 mg/liter
" " "	611 mg/m <sup>3</sup>	3,0 mg/liter
" " "	1228 mg/m <sup>3</sup>	7,2 mg/liter

Fordelingen fra blod til fedtvæv er undersøgt for en aromafri mineralsk terpentin bestående af 99% alkaner. Indholdet i det subkutane fedtvæv blev målt til omkring 6 mg/kg efter 6 timers eksponering for 575 mg/m<sup>3</sup>. Ved 6 timers eksponering pr. dag i 5 dage steg indholdet i fedtet til omkring 42,5 mg/kg. Da koncentrationen i veneblod var omkring 2 mg/liter svarer dette til en fordelingskoefficient fedtvæv/blod for mineralsk terpentin (99% alkaner) på mindst 20 (64).

Fordelingen af traditionel mineralsk terpentin fra blod til det perirenale fedt er undersøgt på rotter. Der blev målt et terpentindhold på ca. 180 mg/kg i fedtet efter langvarig eksponering for 2875 mg/m<sup>3</sup> og 440 mg/kg efter langvarig eksponering for 5750 mg/m<sup>3</sup>. Efter eksponering for 575 mg/m<sup>3</sup> påvist spor af mineralsk terpentin i fedtet (71).

Terpentins fordeling over placenta er ikke undersøgt. Ved en undersøgelse af gravide kvinder udsat for benzin i koncentrationer omkring 300 mg/m<sup>3</sup> fandtes koncentrationer omkring 1,3 mg/liter i kvindens blod og 3,3 mg/kg i fostrets væv (51).

### 1.3 Biotransformation

Der er ikke fundet oplysninger om biotransformationen af enkeltkomponenterne i mineralsk terpentint hos personer, der har været eksponeret for mineralsk terpentint.

Udfra den viden, der findes om metabolisering af alkaner, må det antages, at disse kan biotransformeres af det mikrosomale cytochrom P-450 system (46).

Det første trin i metaboliseringen af alkylbenzenerne er en hydroxylering katalyseret af cytochrom P-450 systemet. Processen foregår hovedsageligt i det endoplasmatiske reticulum i levercellerne, men kan også i mindre grad foregå i cellerne i nyrer, tarm, lunger og hud. Hydroxyleringen kan foregå enten i den aromatiske ring eller i alkylgruppen, men hydroxylering af alkylgruppen er normalt dominerende. Efter hydroxylering af alkylgruppen oxideres denne først til aldehyd og derefter til carboxylsyre. Hvis carboxylsyren er langkædet kan den til sidst beta-oxideres indtil benzoesyre eller phenyleddikesyre. Til sidst konjugeres med glycin, glutamin eller glucuronsyre (46). Ved hydroxylering i den aromatiske ring kan opstå kortlivede, reaktive metabolitter. Iøvrigt findes oplysninger om metabolisering i Nordisk Ekspertgruppes dokument nr. 10 om xylen, nr. 26 om toluen, nr. 35 om industribenzin samt nr. 46 om motorbenzin (20, 45, 46, 69).

### 1.4 Elimination

#### 1.4.1 Lunger

Ved eksponering for mineralsk terpentint kan enkeltkomponenterne udskilles uomdannede via lungerne. Udfra kendskabet til enkelte af komponenternes udskillelse må det forventes, at de lavere alkaner i højere grad udskilles uomdannede via lungerne end de langkædede alkaner og de aromatiske carbonhydrider. Efter ophør af eksponering i kammer blev målt koncentrationsændringer i alveoleluften, der modsvarede koncentrationsændringen ved eksponeringens start. 16 timer efter eksponeringens afslutning

fundtes mineralsk terpentint i alveoleluften. Alifat- og aromatkonzentrationerne beregnedes til på dette tidspunkt at være henholdsvis 1/2-1% og 2-4% af koncentrationerne i alveoleluften under eksponeringen (77).

#### 1.4.2 Nyrer

Der findes ingen undersøgelser vedrørende udskillelse af metabolitter i urinen hos mennesker efter eksponering for mineralsk terpentint.

Enkelte af komponenternes udskillelse via urinen er undersøgt. Hos mennesker udskiltes 95% af den optagne mængde xylen som metabolitter i urinen og cirka 70% udskiltes i løbet af 18-24 timer (69).

#### 1.4.3 Mave-tarmkanal

Der er ikke fundet oplysninger om udskillelse af mineralsk terpentint eller metabolitter heraf via mave-tarmkanalen.

#### 1.4.4 Andre udskillelsesveje

Der er ikke fundet oplysninger om udskillelse af mineralsk terpentint eller metabolitter heraf via andre udskillelsesveje.

### 1.5 Biologiske halveringstider

Udskillelsen af alifatdelen i traditionel mineralsk terpentint er på grundlag af koncentrationsmålinger i alveoleluft blevet beskrevet ved en fler-compartmentmodel med 4 compartments. Halveringstiden blev estimeret til ca. 30 minutter i første compartment og ca. 17 timer i sidste compartment (77). Halveringstiden for xylen i fedtvæv er estimeret til 2-4 dage (69).

I forbindelse med eksponering for 575 mg/m<sup>3</sup> aromatfri mineralsk terpentint (99% alifater) i 6 timer/dag fra mandag til fredag blev indholdet af mineralsk terpentint i det subkutane fedtlag målt efter hver eksponering og den følgende mandag morgen. Udfra dette

beregnedes halveringstiden i det subkutane fedtlag til at ligge mellem 5 og 8 dage (64).

### 1.6 Faktorer som påvirker den metaboliske model

Der er ikke publiceret undersøgelser af mineralsk terpentins evne til at påvirke leverens mikrosomale enzymesystem (cytochrom P450). Undersøgelser på rotter tyder på, at de aromatiske forbindelser i mineralsk terpentin kan forøge enzymaktiviteten af cytochrom P450 på tilsvarende måde som phenobarbital (81), mens n-oktan og n-nonan modsat kan forlænge barbituratsovetiden og forårsage et fald i aktiviteten af anilin hydroxylase, aminopyrin-N-demethylase og glucose-6-fosfatase (43).

Indtagelse af moderate doser ethanol kan påvirke metaboliseringen af enkeltkomponenter i mineralsk terpentin, i.e. xylen (70).

## 2 TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Mineralsk terpentins akutte, narkotiske effekter på centralnervesystemet antages at hænge sammen med, at de lipofile molekyler i mineralsk terpentin inkorporeres i nervecellernes membraner og derved indvirker på iontransporten over membranen. Det er vist, at der findes en positiv korrelation mellem n-alkanernes fedtopløselighed og deres narkotiserende evne (32, 71).

Der er fundet positiv korrelation mellem n-alkaners cokarcinogene aktivitet og deres fysiske effekt på phospholipid miceller. Dette tyder på, at virkningsstedet for aktive cokarcinogener kan være phospholipider i cellemembranerne (36, 37).

## 3 ORGANEFFEKTER

### 3.1 Hud, slimhinder og konjunktiva

Mineralsk terpentin virker affedtende på huden og længerevarende, gentagen hudkontakt kan føre til toksisk dermatitis med erythem og ulcerative læsioner (13, 42, 59). Ved Draize-test på kaniner blev mineralsk terpentin klassificeret som let hudirriterende (59).

Eksponering af aber for 1150 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) C9 - C10 forbindelser (20% alkaner, 6% cykloalkaner, 74% alkylbenzener) i 7 timer/dag, 5 dage/uge i 18 uger medførte hårtab og dannelse af tør og læderagtig hud (58).

Mineralsk terpentin er irriterende for slimhinderne i luftveje og øjne. Hos malere eksponeret for 575 mg mineralsk terpentin pr. m<sup>3</sup> i inhalationskammer blev i forhold til kontrolgruppen registreret en forøgelse af symptomer på irritation af øjne og øvre luftveje (21). Ved spørgeskemaundersøgelser af personer erhvervsmæssigt udsat for mineralsk terpentin er i forhold til kontrolgrupper fundet en øget forekomst af symptomer på slimhindeirritation i luftvejene. Den gennemsnitlige koncentration af mineralsk terpentin i luften over en længere tidsperiode var 40 cm<sup>3</sup>/m<sup>3</sup> (230 mg/m<sup>3</sup>), men de aktuelle koncentrationer ved registreringen af symptomerne kendes ikke (12, 74).

### 3.2 Åndedrætsorganer

Efter eksponering 24 timer/døgn af kaniner, hunde, aber og marsvin for 1271 mg mineralsk terpentin pr. m<sup>3</sup> i 90 dage blev ved histopatologiske undersøgelser fundet bronkitislignende forandringer af lungevævet. Tilsvarende sås ikke efter eksponering 8 timer/dag, 5 dage/uge i 6 uger (68).

### 3.3 Lever

En undersøgelse af leverfunktionen hos 156 patienter henvist til hospital på grund af mistanke om opløsningsmiddelinduceret forgiftning eller præsenil demens viste forhøjet aktivitet af serum-alaninaminotransferase hos 23 af patienterne. Ved leverbiopsi hos de 21 påvisteste steatose hos 19, fokale nekroser hos 13, mens 12 havde forstørrede, fibrotiske portalrum. Hos 8 af de 21 patienter var der konkurrerende årsager til leverforandringerne, mens 13 kun havde langvarig erhvervsmæssig udsættelse for organiske opløsningsmidler, især mineralsk terpentin, xylen og toluen, som mulig forklaring på leverpåvirkningen. Materialet er imidlertid meget belastet af selektion, og der kan ikke på dette

grundlag drages nogle konklusioner om kausale sammenhænge mellem erhvervsmæssig udsættelse for organiske opløsningsmidler og leverforandringer (22).

Hos bilmalere udsat for toluen, xylen m.fl. i gennemsnitskoncentrationer under 30 ppm fandtes ingen påvirkning af serumaktiviteten af leverenzymerne aspartataminotransferase, alaninaminotransferase, gamma-glutamyltransferase og ornithin-carbamoyltransferase (44).

### 3.4 Nyrer

Nyreskader efter human eksponering for mineralsk terpentin er ikke beskrevet. En del undersøgelser og kasuistikker tyder på, at forekomsten af glomerulonefritis kan have en sammenhæng med langvarig eksponering for opløsningsmidler (9, 17, 25, 83). De gennemførte undersøgelser lider dog alle af metodiske svagheder, der gør det vanskeligt på nuværende tidspunkt at vurdere, om der er en reel forøget risiko for glomerulonefritis efter eksponering for organiske opløsningsmidler. En række undersøgelser har ikke kunnet bekræfte sammenhængen mellem glomerulonefritis og eksponering for organiske opløsningsmidler (17). En enkelt undersøgelse antyder, at eksponering for opløsningsmidler kan medføre små nyreforandringer samt at nyreforandringerne er tubulære og ikke glomerulære (26).

Ved undersøgelser på rotter er efter langvarig eksponering for 1900 mg traditionel mineralsk terpentin pr. m<sup>3</sup> fundet mindre tubulære nyreforandringer (15). Hos rotter eksponeret for en dearomatisk mineralsk terpentin bestående hovedsageligt af C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub> forgrenede alifatiske carbonhydrider, 6500 mg/m<sup>3</sup> 8 timer pr. dag, 5 dage pr. uge i 9-12 måneder, blev fundet mindre funktionsændringer i nyrernes tubuli (81a). Tubulære forandringer er påvist hos hanrotter, der blev eksponeret for aerosoler af C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> forgrenede alifatiske carbonhydrider i koncentrationer på 1840 og 5430 mg/m<sup>3</sup> 6 timer pr. dag, 5 dage pr. uge i 8 uger (65a).

### 3.5 Blod og bloddannende organer

I to undersøgelser er fundet et formindsket hæmoglobinindhold i blodet hos personer eksponeret for mineralsk terpentin (30, 80). I en nyere undersøgelse af 122 patienter med diagnosen opløsningsmiddelforgiftning, 64 personer med erhvervsmæssig eksponering for opløsningsmidler samt 91 kontrolpersoner blev ikke fundet karakteristiske ændringer i blodbilledet, der kunne tilskrives eksponeringen (65).

### 3.6 Mave-tarmkanal

Oral indtagelse af mineralsk terpentin resulterer i opkastning, diarré, og smerter i mave-tarmkanalen. Efter et selvmordsforsøg med indtagelse af over ½ liter mineralsk terpentin, blev ved undersøgelse 10 dage efter fundet alvorlige ændringer af slimhinden i spiserør og mave-tarmkanalen (53, 62).

### 3.7 Hjerte og kredsløb

Ved eksponering af 14 personer for 2500 mg mineralsk terpentin pr. m<sup>3</sup> i 30 min registreredes ingen påvirkning af hjertefrekvensen i forhold til kontrolgruppen (27).

I en kohorteundersøgelse af 2601 malere i forhold til en referencegruppe af københavnske mænd, blev fundet en svag, men signifikant overhyppighed (1,5) af malere, der havde fået tilkendt invalidepension på grund af kredsløblidelser. Hyppigheden var ligeledes forøget (1,2) i forhold til en kontrolgruppe af 1790 murere, men dette var ikke signifikant (55).

### 3.8 Centralnervesystemet

#### 3.8.1 Korttidseffekter

Lugtindtrykket ved eksponering for dearomatiseret mineralsk terpentin ("lugtfri terpentin") kan opleves som svagere end lugtindtrykket for traditionel mineralsk terpentin, men det angives at lugttærsklen for såvel traditionel som dearomatiseret mineralsk terpentin ligger mellem 0,4 og 5 mg/m<sup>3</sup> (15, 16).

Den narkotiske effekt af mineralisk terpentint er velkendt fra erhvervsmæssig eksponering. Almindeligt registrerede symptomer er hovedpine, træthed, langsom reaktionsevne, ørhed, nedsat appetit og kvalme (47). Seppäläinen (74) undersøgte 72 bygningsmalere i forhold til en kontrolgruppe bestående af 77 cementarbejdere på samme alder. Koncentrationen af mineralisk terpentint estimeredes til et gennemsnit på 230 mg/m<sup>3</sup>. Malerne havde signifikant flere symptomer som f.eks. kvalme, rusfornemmelse og svimmelhed i forbindelse med arbejdet.

Eksperimentelle eksponeringer i 7 timer for mineralisk terpentint i koncentrationer mellem 575 mg/m<sup>3</sup> og 2300 mg/m<sup>3</sup> (100-400 ppm) fremkaldte hovedpine, træthed og fortumlethed hos forsøgsgrupper bestående af henholdsvis malere og studenter. Ved klinisk-neurologisk undersøgelse samt ved neuropsykologiske tests blev fundet dosisrelateret påvirkning af ligevægtssans, reaktionstid, samt visuomotorisk koordination. I en indlærings- og hukommelsestest blev på bånd præsenteret 10 én- og tostavelsesord. Forsøgspersonen skulle nedskrive alle huskede ord umiddelbart efter oplæsningen ("korttidshukommelse"), samt 30 minutter senere ("langtidshukommelse"). Korttidshukommelsen var signifikant påvirket hos malerne efter eksponering for 575 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm), mens langtidshukommelsen var for dårlig til at kunne vurderes med den valgte test. I studentergruppen blev ikke set signifikant påvirkning af korttidshukommelsen, men langtidshukommelsen var påvirket ved eksponering for den højeste koncentration på 2300 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm). Eksponering for 288 mg/m<sup>3</sup> medførte ikke signifikante ændringer i de undersøgte parametre (21, 78, 79).

Kortvarig eksponering for 625, 1250, 1850 og 2500 mg/m<sup>3</sup> (30 minutter) medførte ingen påvirkning, der kunne registreres ved neuropsykologiske tests. Ved eksponering for 4000 mg/m<sup>3</sup> registreredes efter 35-40 minutter en signifikant forlænget reaktionstid samt en påvirkning af korttidshukommelsen (27).

I dyreforsøg er ved eksponering for høje koncentrationer mineralisk terpentint (ca. 8000-10000 mg/m<sup>3</sup>) set påvirkning af respirationscentret i medulla oblongata, koordinationsbesvær samt tremor gående over i kloniske kramper (15).

### 3.8.2 Langtidseffekter

Der er publiceret en del kasuistikker, der tyder på en sammenhæng mellem langvarig eksponering for mineralisk terpentint (og andre opløsningsmidler) og udvikling af kroniske effekter på centralnervesystemet, især hjernen (5, 29, 52). I disse artikler er anvendt betegnelsen "det kroniske malersyndrom", præsenil demens eller psykoorganiske syndrom, men her anvendes betegnelsen kronisk toksisk encefalopati (4).

Sammenhængen mellem langvarig eksponering for mineralisk terpentint og kronisk toksisk encephalopati er belyst i en historisk, prospektiv kohorteundersøgelse, en case-referent undersøgelse samt to tværsnitsundersøgelser.

I kohorteundersøgelsen indgik 2601 bygningsmalere og 1790 murere opført i de respektive to fagforbunds registre i femårsperioden 1971-75. Kohorten må anses for komplet. Tilkendelse af invalidepension indenfor femårsperioden blev undersøgt for begge grupper og årsagerne til tilkendelsen blev fordelt på diagnose. Malerne havde en signifikant øget forekomst (relativ risiko = 2,8) af diagnosen "præsenil demens". Der fandtes ingen overhyppighed af andre neuropsykiatriske diagnoser. Diagnoserne er for en undergruppe validerede i et panel, der har vurderet konkurrerende årsager som alkoholforbrug, hovedtraumer, andre determinanter for præsenil demens m.v. (56).

En case-referent undersøgelse blandt faglærte arbejderes ansøgninger om invalidepension viste, at malere, lakerere og gulvpåleggere sammenlignet med andre faggrupper havde en signifikant øget forekomst (relativ risiko = 1,8) af neuropsykiatriske sygdomme som årsag til invalidepensioneringen. Ved en opdeling af materialet i to grupper efter eksponeringstid fandtes, at forekomsten var størst i gruppen med den længste eksponeringstid (7).

To tværsnitsundersøgelser belyser forekomsten af kroniske effekter som følge af eksponering for mineralisk terpentint. I en ældre undersøgelse blev 52 tilfældigt udvalgte bygningsmalere sammenlignet med 52 aldersmatchede industriarbejdere med hensyn til

forekomst af subjektive symptomer fundet ved spørgeskema og funktionsændringer i psykologiske tests. Undersøgelserne foregik 15 timer efter malerne sidst havde været eksponerede. Malerne angav hyppigere forekomst af nedsat hukommelse og træthed og i de psykologiske tests havde de en dårligere udførelse i to tests vedrørende intellektuel formåen og finmotorik (30).

En ny tilsvarende undersøgelse foretaget efter et eksponeringsfrit interval for malerne på mindst 20 timer viste, at malerne oftere angav symptomer på påvirkning af centralnervesystemet, såsom hukommelsesbesvær, svimmelhed og manglende lugtesans. Derudover havde malerne i psykologiske tests en ringere præstation end kontrolgruppen med hensyn til korttidshukommelse og reaktionstid. Den gennemsnitlige koncentration malerne havde været eksponeret for blev estimeret til 230 mg mineralisk terpentin pr. m<sup>3</sup> (40 ppm) (50).

I en serie af bygningsmalere med diagnosen kronisk, toksisk encephalopati beskrives de væsentlige fund som moderat intellektuel reduktion, cerebral atrofi, vestibulær dysfunktion og nedsat cerebral blodgennemstrømning. De mest fremtrædende symptomer var hukommelsesbesvær, øget træthed, koncentrationsbesvær, øget irritabilitet, hovedpine og svimmelhed. I de tidlige faser af sygdommen aftog symptomerne i week-ends, men fik gradvist kronisk karakter uden bedring selv efter et længerevarende eksponeringsfrit interval (4).

Udover ovennævnte undersøgelser af bygningsmalere, er foretaget undersøgelser af vognmalere med en blandet opløsningsmiddeleksponering bestående af især toluen, men også xylen, butylacetat og mineralisk terpentin. I disse undersøgelser er fundet en øget forekomst af symptomer på hæmning af centralnervesystemet og udslag i neuropsykologiske tests (23, 38, 39, 40, 73).

Af ovenstående undersøgelser fremgår, at der kan etableres en sammenhæng mellem arbejdsfunktioner, der medfører langvarig eksponering for opløsningsmidler, herunder mineralisk terpentin, og toksisk encephalopati. En del af undersøgelserne er foretaget dagen efter sidste eksponering for opløsningsmidler, hvilket kan

have medført at de fundne effekter er en blanding af akutte og vedvarende effekter.

Flere undersøgelser belyser spørgsmålet om symptomernes stabilitet længe efter eksponeringens ophør:

Blandt en gruppe bygningsmalere med diagnosen kronisk, toksisk encephalopati udvalgte 26 til at deltage i en prospektiv undersøgelse. Efter 2 års forløb uden eksponering for mineralisk terpentin (eller andre opløsningsmidler) havde malerne stort set samme forekomst af subjektive symptomer i form af træthed, hukommelsesbesvær m.v. og resultaterne i neuropsykologiske tests samt ved neuroradiologisk undersøgelse var uændrede (5, 14).

I en follow-up undersøgelse af de 52 bygningsmalere, der deltog i den ovennævnte tværnsnitsundersøgelse (30) fandtes, at malernes gennemsnitlige antal registrerede symptomer var øget i løbet af 5 år, mens dette ikke var tilfældet i kontrolgruppen. Det gjaldt især symptomer som hukommelsesbesvær, depression og irritabilitet. Blandt 11 fra malergruppen, der havde forladt arbejdet som malere, blev registreret en høj symptomhyppighed både ved den oprindelige undersøgelse og ved undersøgelsen efter arbejdets ophør (1).

Prognosen for 87 patienter, der for 3-9 år siden blev diagnosticeret til at have kronisk toksisk encephalopati som følge af eksponering for opløsningsmidler, er blevet belyst ved interview, neuropsykologiske tests, klinisk-neurologisk undersøgelse samt neurofysiologiske målinger. Udfra en samlet vurdering af undersøgelser havde 21 patienter (24%) fået det bedre, 23 (26%) havde fået det værre og de resterende (49%) var uændrede (2).

### 3.9 Perifere nervesystem

Ved undersøgelser af personer udsat for en blanding af organiske opløsningsmidler er fundet tegn på påvirkning af det perifere nervesystem (23, 39, 73).

I en undersøgelse af 72 bygningsmalere og 77 cementarbejdere fandt Seppäläinen (74) ingen forskel mellem grupperne med hensyn til nerveledningshastighed. Malernes udsættelse for mineralisk terpentin blev estimeret til 230 mg/m<sup>3</sup> i gennemsnit.

### 3.10 Reproduktionsorganer

Blandt kvinder, der arbejder med mineralisk terpentin er fundet en øget forekomst af menstruationsforstyrrelser. Undersøgelsen er kritisabel på en del punkter, især med hensyn til definitionen af menstruationsforstyrrelser, og der kan derfor ikke drages nogle klare konklusioner på grundlag af den (80).

Funktionelle forstyrrelser i ovariefunktionen blev påvist oftere hos 5000 kvindelige arbejdere i gummiindustrien end hos ikke-eksponerede kontrolpersoner. Kvinderne i gummiindustrien havde især været eksponerede for "petroleum solvent", der ikke er nærmere karakteriseret, og eksponeringsniveauet er anslået til 250 mg/m<sup>3</sup> (10).

### 3.11 Fostre

I en registerundersøgelse af risikoen for skadevirkninger på afkommet, når faderen arbejder med opløsningsmidler, i.e. er maler, blev ikke konstateret øget risiko for medfødte misdannelser, abort eller spædbørnsdødelighed. Der sås en tendens til overhyppighed af kræft blandt børn af malere, men denne var ikke signifikant (57).

Hos grupper af drægtige rotter eksponeret for 5460 mg mineralisk terpentin pr. m<sup>3</sup> i 6 timer pr. dag på dag 6 til 15 i drægtighedsperioden eller på dag 3 til 20 i drægtighedsperioden blev ikke fundet forøget pre- eller postimplantationstab eller øget forekomst af strukturelle misdannelser. Eksponeringen fra dag 3 til 20 i drægtighedsperioden medførte en embryotoksisk effekt, idet fostervægten var signifikant formindsket og ossifikation var forsinket. Samtidig blev fundet en øget forekomst af fostre med ekstra ribben (41).

### 3.12 Øvrige organer

Hos vognmalere blev i forhold til alders-matchedede kontrolpersoner registreret en øget hyppighed af forandringer i øjets linse (uklare linser og/eller nuklear sclerose). Forandringerne forekom oftest hos vognmalere, der havde været eksponeret længere end ti år (66).

Blandt rotter, der blev udsat for 616 ppm C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> alkylbenzener (ca. 3600 mg/m<sup>3</sup>) i 2424 timer, udvikledes efter eksponeringen bilateral katarakt hos 70%. Tilsvarende blev ikke fundet efter langvarig eksponering for C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> alkylbenzener og decan (58).

## 4 ALLERGI

Der er ikke fundet oplysninger, som tyder på, at mineralisk terpentin kan være allergifremkaldende.

## 5 GENOTOKSISK EFFEKT

### 5.1. Mutationer i modelsystem

Mineralisk terpentin var ikke mutagent ved undersøgelse med og uden enzymaktivering i mikrobielle genmutationstests med *Salmonella typhimurium* (TA-1535, TA-1537, TA-1538, TA-98 og TA-100) og *Saccharomyces cerevisiae* og i genmutationstest med muselymfocytter (L5178Y) (3).

Ved undersøgelse i cellekultur (V79 hamsterceller) forøgede n-decan, n-dodecan og n-tetradecan frekvensen af mutationer induceret af et kendt mutagen (48).

### 5.2 Kromosomskader

Hos rotter, doseret med mineralisk terpentin i koncentrationer på 0,087 ml/kg, 0,289 ml/kg og 0,868 ml/kg, fandtes ikke signifikante forøgelser i antallet af kromosomaberrationer i knoglemarvsceller (3).

## 6 CANCEROGENE EFFEKTER

Eventuelle cancerogene effekter af mineralolieprodukter tilskrives især indholdet af benzen og polyaromatisk hydrocarboner.

Der er ikke fundet undersøgelser, der specifikt belyser den cancerogene effekt af mineralisk terpentin.

Dyreeksperimentelle undersøgelser af n-oktan, n-dodecan og n-tetradecan viste promoterende effekt af disse (36, 75). Ved en

undersøgelser for cocarcinogen effekt foregede n-dodecan markant effekten af hudapplikation af benz(a)pyren og benz(a)anthracene (11, 37).

## 7 EKSPONERINGSINDIKATORER

### 7.1 Luftindholdet

Koncentrationen af mineralsk terpentin i luft kan måles, prøvetagning og analyse se Appendix II, hvor der angives metoder både til bestemmelse af total carbonhydrid og til beregning af aromat- og alifatkoncentrationerne hver for sig.

### 7.2 Biologiske indikatorer

Under og efter eksponering for mineralsk terpentin genfindes mineralsk terpentin i alveoleluft, i blod og i fedtvæv. Der findes ingen publicerede undersøgelser, hvor urin er undersøgt for indhold af mineralsk terpentin eller metabolitter heraf.

#### 7.2.1 Mineralsk terpentin i alveoleluft

Forholdet mellem alveoleluftens koncentration og indåndingsluftens koncentration bliver konstant efter en en halv times eksponering af mennesker i hvile (200-2500 mg/m<sup>3</sup>). Alveoleluftens alifatkoncentration udgjorde 25-40% af eksponeringskoncentrationen af alifater og alveoleluftens aromatkonzentration udgjorde 11-17% af eksponeringskoncentrationen af aromater (77, 84).

Stokholm og Cohrs (18, 19, 76, 77) målinger af alveoleluft efter eksponeringens ophør viser, at alveoleluft kan anvendes som biologisk mål for arbejdspladseksponeringen, men metoden, der bygger på prøvetagning umiddelbart efter eksponeringens ophør og igen efter 1-16 timer, er ikke færdigudviklet.

#### 7.2.2 Mineralsk terpentin i blod

Koncentrationen af mineralsk terpentin i veneblod fulgte koncentrationen af alveoleluft, men ændrede sig langsommere. Under konstante eksponeringsbetingelser vil en tilsyneladende ligevægt være nået efter ca. ½ times eksponering (84).

Veneblodskoncentrationer følger ikke den øjeblikkelige eksponering, og retentionen i forskellige kompartementer afspejles kun delvist i veneblod.

### 7.2.3 Mineralsk terpentin i fedtvævet

Analyse af opløsningsmidler i det perirenale fedt (hos Wistar rotter) viste, at der sker en dosisrelateret akkumulering af komponenterne i mineralsk terpentin (71).

## 8 SAMMENHÆNG MELLEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

### 8.1 Effekt af engangseksponering

De beskrevne akutte effekter af eksponering for mineralsk terpentin viser sig ved slimhindeirritation og ved påvirkning af centralnervesystemet.

I tabel 7 ses en oversigt over resultaterne af undersøgelserne af mineralsk terpentins akutte effekter ved eksponering for 288-4000 mg/m<sup>3</sup> i inhalationskammer. Ved undersøgelser af erhvervsaktive malere er fundet symptomer på irritation af slimhinder samt påvirkning af centralnervesystemet ved koncentrationer omkring 230 mg mineralsk terpentin pr. m<sup>3</sup> (40 ppm, gennemsnit over en lang periode), men de aktuelle koncentrationer på undersøgelsestidspunktet kendes ikke (12, 74).

### 8.2 Effekt af langvarig eksponering

Der er ikke i litteraturen fundet undersøgelser, der belyser dosis-respons og dosis-effekt sammenhænge for effekter på mennesker efter langvarig eksponering for mineralsk terpentin. Kendskabet til mineralsk terpentins langvarige, neurotoksiske effekter på centralnervesystemet stammer fra epidemiologiske undersøgelser, og i ingen af disse findes en præcis angivelse af eksponeringsniveauet. I en enkelt tværsnitsundersøgelse er fundet en sammenhæng mellem langvarig eksponering for mineralsk terpentin i koncentrationer omkring 230 mg/m<sup>3</sup> (40 ppm, estimeret



gennemsnit) og øget forekomst af symptomer på hæmning af centralnervesystemet efter et eksponeringsfrit interval på 20 timer (50).

Dyreeksperimentelle undersøgelser antyder en sammenhæng mellem eksponering for alifatiske carbonhydrider i høje koncentrationer og tubulære nyreforandringer.

### 9 FORSKNINGSBEHOV

Ved udsættelse for mineralisk terpentint via huden savnes undersøgelser, der belyser omfanget af optagelsen.

Enkelte nyere dyreeksperimentelle undersøgelser antyder en sammenhæng mellem langvarig eksponering for alifatiske carbonhydrider i høje koncentrationer og tubulære nyreforandringer. Der savnes undersøgelser, der belyser relevansen af disse fund hos forsøgsdyr for mennesker.

Der savnes undersøgelser, der belyser dosis-respons sammenhænge for effekter på mennesker efter eksponering for mineralisk terpentint. Dette gælder såvel de akutte neurotoksiske effekter, hvor der savnes yderligere humaneksperimentelle undersøgelser ved koncentrationer omkring og især under 575 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) som effekter af langvarig eksponering, hvor der savnes undersøgelser, der belyser sammenhængen mellem dosis og kroniske effekter på centralnervesystemet med henblik på fastlæggelse af no-effect-level.

I lyset af den relativt lange halveringstid for aromatfri mineralisk terpentint i fedtvæv er der behov for undersøgelser, der giver mulighed for at vurdere effekterne af traditionel mineralisk terpentint i forhold til aromatfri mineralisk terpentint. Dette gælder især effekter på centralnervesystemet, hvor der savnes dyreforsøg, der giver mulighed for at vurdere effekterne af langtidseksponering for de forskellige typer mineralisk terpentint. I denne forbindelse savnes tillige oplysninger om fordelingen af mineralisk terpentint fra blodet til centralnervesystemet og om halveringstiderne i hjernevæv.

Tabel 7. Oversigt over rapporterede forbigående effekter efter eksperimentel, engangseksponering af mennesker for mineralisk terpentint.

Eksposteringsdosis og -tid	Symptomer	Reference
4000 mg/m <sup>3</sup> 40 min	forlænget reaktionstid forringet korttidshukommelse*	27
2300 mg/m <sup>3</sup> (400ppm)	forringet langtidshukommelse* forlænget reaktionstid	21, 78, 79
1150 mg/m <sup>3</sup> (200 ppm)	forringet visuomotorisk koordination forlænget reaktionstid	21, 78, 79
575 mg/m <sup>3</sup> (100ppm)	hovedpine, træthed, fortumlethed irritation af øjne og slimhinder forlænget reaktionstid forringet korttidshukommelse* (hos malere)	21, 78, 79
288 mg/m <sup>3</sup> (50ppm)	ingen signifikante ændringer	21, 78, 79

\* Jvf. p. 24 angående definition af korttidshukommelse.

Virkningsmekanismen for mineralsk terpentins kroniske effekt på centralnervesystemet er ukendt. Ligheden mellem symptomerne ved akut effekt og kronisk effekt gør det nærliggende at undersøge om virkningsmekanismen kan have fælles træk, således at forekomst af akutte symptomer betyder en risiko for kroniske effekter, hvis eksponeringen ikke afbrydes eller mindskes.

Aromatfri mineralsk terpentin indeholder væsentlige mængder af n-dodecan, og der savnes undersøgelser af, hvad dette betyder for mineralsk terpentins eventuelle cocancerogene/promoterende effekter.

Der mangler undersøgelser af, om andre organiske opløsningsmidler, der forekommer i arbejdsmiljøet, kan virke synergistisk eller potenserende på den akutte og kroniske effekt af mineralsk terpentin.

Der savnes et grundlag for vurdering af mineralsk terpentins indflydelse på den overordnede hormonale regulering. Det er uafklaret om eksponering af gravide giver risiko for effekter på fostret, specielt på nervesystemets udvikling og funktion.

## 10 DISKUSSION OG VURDERING

Betydningen af, at mineralsk terpentin kan indeholde cocancerogene/promoterende enkeltkomponenter (n-dodecan), er utilstrækkeligt belyst. I vurderingen af mineralsk terpentins toksiske effekter må inddrages de nyere dyreeksperimentelle undersøgelser, der antyder en sammenhæng mellem langvarig eksponering for alkaner og tubulære nyreforandringer.

De slimhindeirriterende samt de akutte, neurotoksiske effekter af mineralsk terpentin er undersøgt hos erhvervsaktive malere og studenter ved kammerforsøg. Malerne blev påvirket ved lavere koncentrationer end studenterne.

Der findes ikke undersøgelser, der gør det muligt at fastlægge dosis-effekt sammenhænge ved langvarig eksponering for mineralsk terpentin. Den relativt lange halveringstid både for alifater og aromater i fedtvæv kan medføre en vis akkumulering, hvilket er vist for den aromatfri mineralsk terpentin. I løbet af en uges eksponering seksdobledes koncentrationen i det subkutane fedtlag

og den følgende mandag morgen fandtes stadig betydelige mængder mineralsk terpentin i fedtet.

Adskillige undersøgelser af personer eksponerede for opløsningsmidler viser, at langvarig eksponering kan medføre neuropsykologiske funktionsnedsættelser. Ifølge flere follow-up undersøgelser stabiliseres tilstanden, hvis eksponeringen ophører. Langvarig eksponering for mineralsk terpentin indebærer dog en forhøjet risiko for invalidepensionering på grund af kronisk, toksisk encefalopati.

De afgørende toksiske effekter af eksponering for mineralsk terpentin er påvirkningen af nervesystemet samt irritation af slimhinderne.

## 11 SAMMENFATNING

Mineralsk terpentin/lacknafta. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa: 1986:1.

Kritisk gennemgang og vurdering af den litteratur, som er fundet relevant for fastsættelse af en hygiejnisk grænseværdi for mineralsk terpentin.

Ved fastlæggelse af grænseværdien er det den slimhindeirriterende effekt samt akutte effekter og langtidsvirkninger på centralnervesystemet, der bør lægges til grund for beslutningen.

Nøgleord: Mineralsk terpentin, hygiejnisk grænseværdi, centralnervesystemet, langtidsvirkning.

## 12 SUMMARY

White Spirit, Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure limits. Arbete och Hälsa : 1986:1.

A survey and evaluation of literature valuable as a basis for estimating an occupational exposure limit for white spirit is presented.

The chemical composition of white spirit depends on refinery methods and the geographical origin of the crude. The white spirit considered in this document has a boiling range of 150-

215°C, a total aromatic content less than 20% and a benzene content less than 0,1%.

Exposure to low concentrations of white spirit (40-100 ppm) causes effects on central nervous system functions and irritation of eye, nose and throat.

Dermal exposure produces irritation characterized by erythema.

Experimental studies indicate that long term exposure to dearomatized white spirit (C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub> isoparaffin) may produce mild tubular damage in male rats.

Epidemiologic studies indicate that long-term exposure to white spirit may result in an irreversible toxic effect on the central nervous system, i.e. chronic toxic encephalopathy.

It is recommended that the acute toxic effects on the central nervous system and the irritation of eyes and mucous membranes are used as a background in the discussion of the occupational exposure limit for white spirit. Further, the risk of developing chronic toxic encephalopathy after long-term exposure should be taken into consideration.

In Danish, 84 references.

Keywords: Mineral spirit, white spirit, stoddard solvent, TLV, central nervous system effects, chronic effects.

#### LITTERATURFORTEGNELSE

1. Agrell A, Hane M, Hogstedt C. Femårs uppföljning av subjektiva symtom hos byggnadsmålare. *Läkartidningen* 77:6(1980) 440-442.
2. Antti-Poika M. Overall prognosis of patients with diagnosed chronic organic solvent intoxication. *Int Arch Occup Environ Health* 51(1982) 127-138.
3. API. Mutagenicity evaluation of Stoddard Solvent. Washington DC, American Petroleum Institute (1978) (Litton Bionetics Inc. Research Publication No. 26-60010).
4. Arlien-Søborg P. Kronisk toksisk encefalopati hos bygningsmalere. Modtryk (1983).
5. Arlien-Søborg P, Bruhn P, Gyldensted C, Melgaard B. Chronic painters' syndrome. *Acta Neurol Scandinav* 60(1979) 149-156.
6. Arlien-Søborg P, Henriksen L, Gade A, Gyldensted C, Paulsen OB. Cerebral blood flow in chronic toxic encephalopathy in house painters exposed to organic solvents. *Acta Neurol Scand* 66(1982) 34-41.
7. Axelson O, Hane M, Hogstedt C. A case-referent study on neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents. *Scand J Work Environ & Health* 2(1976) 14-20.
8. Axelson O, Hane M, Hogstedt C. Fallbeskrivningar af kroniskt psyko-organiskt syndrom hos byggnadsmålare. *Läkartidningen* 73/5(1976) 317-321.
9. Beirne GJ, Brennan JT. Glomerulonephritis associated with hydrocarbon solvents. *Arch Environ Health* 25(1972) 365-69.

10. Beskrovnaja NI, Hrustaleva GF, Zigulina GA, Davydkina TI. Gynekologisk sjukdomsfrekvens hos kvinnor inom gummiindustri. (Original på russisk) Gig Truda Prof Zabol h8(1979) 36-38.
11. Bingham E, Falk HL. Environmental carcinogens. Arch Environ Health 19(1969) 779-783.
12. Björn A, Järholm B, Lavenius B. Narig och torr hy samt luftvägssymtom bland arbetare exponerade för lacknafta. Läkartidningen 80(16)(1983) 1676-1678.
13. Braunstein LE, Schenectady NY. Subacute yellow atrophy of the liver due to "solvent". J A M A 114/2(1940) 136-138.
14. Bruhn P, Arlien-Søborg P, Gyldensted C, Christensen EL. Prognosis in chronic toxic encephalopathy. Acta Neurol Scand 64(1981) 259-272.
15. Carpenter CP, Kinkead ER, Geary DL, jr., Sullivan LJ, King JM. Petroleum hydrocarbon toxicity studies. III. Animal and human response to vapors of stoddard solvent. Toxicol Appl Pharmacol 32(1975a) 282-297.
16. Carpenter CP, Kinkead ER, Geary DL, Sullivan LJ, King JM. Petroleum hydrocarbon toxicity studies. VIII. Animal and human response to vapors of "140° flash aliphatic solvent". Toxicol Appl Pharmacol 34(1975b) 413-429.
17. Churchill DN, Fine A, Gault MH. Association between hydrocarbon exposure and glomerulonephritis. An appraisal of the evidence. Nephron 33(1983) 169-72.
18. Cohr K-H, Stokholm J. Eksposering af mennesker for mineralsk terpentin. II. Analysemetoder. Arbejdstilsynet - Arbejdsmiljøinstituttet 2(1979) 23-44.

19. Cohr K-H, Stokholm J. Eksposering af mennesker for mineralsk terpentin. IV. Koncentrationer i alveoleluft og veneblod under bygningsmalerarbejde. Rapport nr. 3/1979, Arbejdstilsynet - Arbejdsmiljøinstituttet, København, (1979) 27-51.
20. Cohr K-H, Stokholm J. Nordisk ekspertgruppe for grænseværddokumentation. 2. Toluén. Arbete och Hälsa 5(1979).
21. Cohr K-H, Stokholm J, Bruhn P. Neurologic response to white spirit exposure. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, (1980) 95-102.
22. Døssing M, Arlien-Søborg P, Pedersen LM, Ranek L. Leverskade efter mangeårig erhvervsudsættelse for organiske opløsningsmidler. Ugeskr læger 143/36(1981) 2297-02.
23. Elofsson SA, Gamberale F, Hindmarsh T, Iregren A, Isaksson A, Johnsson I, Knave B, Lydahl E, Mindus P, Persson HE, Philipson B, Steby M, Struwe G, Söderman E, Wennberg A, Widén L. Exposure to organic solvents. A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed car and industrial spray painters with special reference to the nervous system. Scand J Work Environ & Health 6(1980) 239-273.
24. Fetsko J.M. (ed.). Raw materials data handbook. Organic solvents. National Printing Ink Research Institute, Lehigh University, Bethlehem, Pennsylvania I (1974) Data sheet 1-87.
25. Finn R, Fennerty G, Ahmad R. Hydrocarbon exposure and glomerulonephritis. Clin Nephrol 14/4(1980) 173-75.
26. Franchini J, Cavatorta A, Fal'zoi M, Lucertini S, Mutti A. Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. Int Arch Occup Environ Health 52(1983) 1-9.

27. Gamberale F, Annwall G, Hultengren M. Exposure to white spirit. II. Psychological functions. *Scand J Work Environ & Health* (1975) 31-39.
28. Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP, Gleason MN. *Clinical Toxicology of Commercial Products - Acute Poisoning*. (1976) 188.
29. Gregersen P, Mikkelsen S, Klausen H, Døssing M, Nielsen H, Thygesen P. Et kronisk cerebralt malersyndrom. *Ugeskr Læger* 140/27(1978) 1638-1644.
30. Hane M, Axelson O, Blume J et al. Psychological function changes among house painters. *Scand J Work Environ Health* 3(1977) 91-99.
31. Hardell L, Eriksson M, Lenner P, Lundgren E. Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: A case-control study. *Br J Cancer* 43(1981) 169-176.
32. Haydon DA, Hendry BM, Levinson SR, Requena J. Anaesthesia by the n-alkanes. A comparative study of nerve impulse blockage and the properties of black lipid bilayer membranes. *Biochim Biophys Acta* 470(1977) 17-34.
33. Henriksen RH. Kemiske miljøfaktorer ved bygningsmalerarbejde: Mineralsk terpentin. Kemisk sammensætning. Arbejds miljøinstituttet (1980).
34. Holmberg PC, Hernberg S, Kurppa K, Rantala K, Riala R. Oral clefts and organic solvent exposure during pregnancy. *Int Arch Occup Environ Health* 50(1982) 371-376.
35. Holmberg PC, Nurminen M. Congenital defects of the central nervous system and occupational factors during pregnancy. A case-referent study. *Am J Ind Med* 1(1980) 167-176.

36. Horton AW, Bolewicz LC, Barstad AW, Butts CK. Comparison of the promoting activity of pristane and n-alkanes in skin carcinogenesis with their physical effects on micellar models of biological membranes. *Biochim Biophys Acta* 648(1981) 107-112.
37. Horton AV, Eshleman DN, Schuff AR, Perman WH. Correlation of cocarcinogenic activity among n-alkanes with their physical effects on phospholipid micelles. *J Nat Cancer Inst* 56(1976) 387-391.
38. Husman K. Symptoms of car painters with long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 6(1980) 19-32.
39. Husman K, Karli P. Clinical neurological findings among car painters exposed to a mixture of organic solvents. *Scand J Work Health* 6(1980) 33-39.
40. Hänninen H, Eskelinen L, Husman K, Nurminen M. Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand J Work Environ & Health* 4(1976) 240-255.
41. Jakobsen BM, Hass U, Juul F, Kjærgaard S. Fosterskader og terpentin. Statens Levnedsmiddelinstitut og Arbejds miljøinstituttet (1981) (to be published).
42. Kaplan I, Zeligman I. Occupational dermatitis of railroad workers. *Arch Dermatol* 85(1962) 135-142.
43. Khan S, Pandya KP. Biochemical studies on the toxicity of n-octane and n-nonane. *Environ Res* 22(1980) 271-76.
44. Kurppa K, Husman K. Car painters' exposure to a mixture of organic solvents. Serum activities of liver enzymes. *Scand J Work Environ Health* 8(1982) 137-140.
45. Ladefoged O. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 35. Industribenzin. *Arbete och Hälsa* 21(1982).

46. Ladefoged O, Prior MB. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 46. Motorbensin. Arbete och Hälsa 7(1984).
47. Lajer M. Undersøgelse af symptomer hos bygningsmalere på arbejdspladsen. Ugeskr Læger 138/20(1976) 1225-1231.
48. Lankas GR, Baxter CS, Christian RT. Effect of alkane tumor-promoting agents on chemically induced mutagenesis in cultured v79 Chinese hamster cells. J Toxicol Environ Health 4(1978) 37-41.
49. Leont'ev SA, Drugow YUS, Lulova NI. Gas chromatographic analysis of the aromatic fraction of white spirit. The All-Union Scientific-Research for petroleum treatment, Moscow, 40/6(1974) 653-654.  
Translated for Zavodskaya Laboratoriya.
50. Lindström K, Wickström G. Psychological function changes among maintenance house painters exposed to low levels of organic solvent mixtures. Acta Psychiat Scand 67(303)(1983) 81-91.
51. Lipovskiji SM, Tomajeva LV, Varfolomejev DI, Fedosejev JJ, Karganova JV. Upptagning av bensin i vävnadar och organ hos gravida kvinnor (overs. fra russisk). Gig Truda 3(1979) 25-28.
52. Lou HC, Stokholm J. Kan hjerneatrofi opstå som følge af langvarig inhalation af mineralsk terpentint? Ugeskr Læger 138/20(1976) 1199-1202.
53. McDermott HJ. Hygienic guide series. Stoddard solvent (mineral spirits, white spirits). Am Ind Hyg Assoc J 36(1975) 553-558.
54. Melgaard B, Arlien-Søborg P. Erhvervsbetinget hjerneska-  
de - opdaget i tide? Ugeskr Læger 140/27(1978) 1650-1651.

55. Mikkelsen S. A cohort study of disability pension and death among painters with special regard to disabling presenile dementia as an occupational disease. Scand J Soc Med Supp 16(1980) 34-43.
56. Mikkelsen S. Demens og organiske opløsningsmidler. Inst for Soc Med 14(1981).
57. Mikkelsen S, Haxholdt H, Jørgensen M. Børn af malere. Arbejds miljøfondet (1983).
58. Nau CA, Neal J, Thornton M. C<sub>9</sub>-C<sub>12</sub> fractions obtained from petroleum distillates. Arch Environ Health 12(1966) 382-393.
59. Nethercott JR, Pierce JM, Likwornick G, Murray AH. Genital ulceration due to stoddard solvent. J Occup Med 22(1980) 549-552.
60. Olsson H, Brandt L. Occupational exposure to organic solvents and Hodgkins disease in men. Scand J Work Environ Health 6(1980) 302-305.
61. Pandya KP, Khan S. Effect of n-octane and n-nonane administration on alkaline phosphatase activity in tissues of female rats. Biochem Pharmacol 31(1982) 201-203.
62. Paris J, Ribet M, Busi P. Lésions œso-gastriques après absorption de white spirit. Sem Hop Paris 54/3(1978) 151-153.
63. Pedersen LM, Cohr K-H. Biochemical pattern in experimental exposure of humans to white spirit. I. The effects of a 6 hours single dose. Acta Pharmacol Toxicol 55(1984) 317-324.
64. Pedersen LM, Larsen K, Cohr K-H. Kinetics of white spirit in human fat and blood during short-term experimental exposure. Acta Pharmacol Toxicol 55 (1984) 308-316.

65. Pedersen LM, Rasmussen JM. The haematological and biochemical pattern in occupational organic solvent poisoning and exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 51(1982) 113-126.
- 65a. Philips RD, Egan GF. Effect of C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> isoparaffinic solvent on kidney function in Fisher 344 rats during eighth weeks of inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 73(1984) 500-510.
66. Raitta C, Husman K, Tossavainen A. Lens changes in car painters exposed to a mixture of organic solvents. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 200(1976) 149-156.
67. Rao GS, Pandya KP. Toxicity of petroleum products: Effects on alkaline phosphatase and lipid peroxidation. *Environment Res* 16(1978) 174-178.
68. Rector DE, Steadman BL, Jones RA, Siegel J. Effects on experimental animals of long-term inhalation exposure to mineral spirits. *Toxicol Appl Pharmacol* 9(1966) 257-268.
69. Riihimäki V, Engström K. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 10. Xylen. *Arbete och Hälsa* 35(1979) 1-41.
70. Riihimäki V, Savolainen K, Pfäffli P, Pekari K, Sippel HW, Laine A. Metabolic interaction between m-xylene and ethanol. *Arch Toxicol* 49(1982) 253-263.
71. Savolainen H, Pfäffli P. Neurochemical effects of extended exposures to white spirit vapour at three concentration levels. *Chem Biol Interact* 39(1982) 101-110.
72. Savolainen H, Seppäläinen AM. Biochemical and physiological effects of organic solvents on rat axon membranes isolated by a new technique. *Neurotoxicology* 1(1979) 467-477.

73. Seppäläinen AM, Husman K, Mårtenson C. Neurophysiological effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 4(1978) 304-314.
74. Seppäläinen AM, Lindström K. Neurophysiological findings among house painters exposed to solvents. *Scand J Work Environ Health* 8(1982) 131-135.
75. Sicé J. Tumor-promoting activity of n-alkanes and 1-alkanols. *Toxicol Appl Pharmacol* 9(1966) 70-74.
76. Stokholm J, Cohr K-H. Eksponering af mennesker for mineralsk terpentin. I. Forsøgsplan og materialer. *Arbejdstilsynet - Arbejds miljøinstituttet*, 2(1979) 7-22.
77. Stokholm J, Cohr K-H. Eksponering af mennesker for mineralsk terpentin. III. Koncentrationer i alveoleluft og veneblod under eksperimentelle forhold. *Arbejdstilsynet - Arbejds miljøinstituttet*, 3(1979) 7-25.
78. Stokholm J, Cohr K-H. Eksponering af mennesker for mineralsk terpentin. V. Påvirkning af slimhinder og nervesystem vurderet ved symptomer og kliniske undersøgelser. *Arbejdstilsynet - Arbejds miljøinstituttet*, 4(1979) 7-29.
79. Stokholm J, Cohr K-H. Eksponering af mennesker for mineralsk terpentin. VI. Påvirkning af neuropsykologiske funktioner. *Arbejdstilsynet - Arbejds miljøinstituttet*, 4(1979) 31-56 + appendix A.
80. Syrovadko ON, Skormin VF, Pron'kova EN, Sorkina NS, Izjumova AS, Gribova IA, Popova AF. The influence of working conditions on the health status and some specific functions of women handling white spirit. (Oversat fra russisk) *Gig Truda Prof Zabol* 17/6(1973) 5-8.

81. Toftgård R, Nilsen OG, Gustafsson J-Å. Changes in rat liver microsomal cytochrome P-450 and enzymatic activities after the inhalation of n-hexane, xylene, methyl ethyl ketone and methylchloroform for four weeks. Scand J Work Environ Health 7(1981) 31-37.
- 81a. Viau C, Bernard A, Lauwerys R. Distal tubular dysfunction in rats chronically exposed to a "white spirit" solvent. Toxicology Letters 21(1984) 49-52.
82. WHO. Selected Petroleum Products. Environmental Health Criteria 20. World Health Organization, Geneva (1982).
83. Zimmerman SW, Groehler K, Beirne GJ. Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis. Lancet (1975) 199-201.
84. Åstrand I, Kilbom Å, Övrum P. Exposure to white spirit. I. Concentration in alveolar air and blood during rest and exercise. Scand J Work Environ Health 1(1975) 15-30.

APPENDIX I. Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier for koncentration i arbejdsmiljøet

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	år	Ref
Belgien	575	100	1978	8*
Danmark (max 20% aromater)	600	100	1984	2
DDR (Tyske Demokratiske Republik)	500		1982	6
Finland	780	130	1981	4
Holland	575	100	1981	7
Island	600	100	1978	9
Norge (aromatindhold 0-10%)	1050	200	1984	1
(aromatindhold 10-20%)	575	100	1984	1
Schweiz	580	100	1980	11
Sverige	500	ca. 85	1984	3
USA (ACGIH)	525	100	1984	10
USSR	300		1978	5

\* ref 8 er udgivet i 1984, det i tabellen angivne årstal refererer til årstallet for de værker, hvorfra værdierne er taget.



Litteraturfortegnelse til appendix I

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfære. Direktoratet for arbeidstilsynet, nr. 361, Oslo 1984.
2. Arbejdstilsynets liste for stoffer og materialer, København 1984.
3. Arbetarskyddsstyrelsens Författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1984:5, Liber Tryck, Stockholm (1984).
4. Luftföroreningar på arbetsplatsen. Säkerhetsmeddelande 3 (1982). Arbetarskyddsstyrelsen, Tammerfors (1982).
5. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung.
6. Maximal zulässige Konzentrationen gesundheitsgefährdender Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz. TGL 32610/02. Staatsverlag der DDR, 1080 Berlin, 1981.
7. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
8. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupations Safety and Health Series No. 37, ILO, Geneva 1984.
9. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturfæni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit rísikins. Reykjavík 1978.
10. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the work environment with intended changes for 1984-85. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1984).
11. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. Zürich 1980.

APPENDIX II: Prøvetagning og analyse af mineralsk terpentin i arbejdsmiljøet

Mineralsk terpentin i luft

Der findes kolorimetrisk indikatorrør, hvormed man kan bestemme total carbonhydridmængden i arbejdsmiljøet. Detektionsgrænsen er ca. 450 mg/m<sup>3</sup> (9).

Udtagning af korttidsprøver af mineralsk terpentin foretages enten i Douglassæk, Tedlar-, Mylar- eller Saran-poser, glaserør eller i gaspipetter (2, 3, 9). Analysen skal foretages så hurtigt som muligt efter prøvetagningen for at nedsætte risikoen for stoftab.

Udtagning af langtidsprøver af mineralsk terpentin foretages enten ved adsorption i kul- eller silikarør. Kulrørerne elueres med N,N-dimethylformamid (3) eller hexan (5). Mineralsk terpentin kan desorberes fra silikarørerne enten ved varmedesorbtion eller ved eluering med hexan (5, 9).

Analysen foretages ved gaschromatografi eventuelt kombineret med massespektroskopi eller ved højtryksvæskechromatografi med ultraviolet eller fluorescens detektor. Analyseinterval fra ca. 60 mg/m<sup>3</sup> til flere tusinde mg/m<sup>3</sup> (9). Carpenter (1) angiver en detektionsgrænse på ca. 0,5 µg.

Efter gaschromatografisk analyse foretages beregningen af alifat- og aromatkonzentrationerne hver for sig ved sammenligning med kendt ekstern standard.

Ved beregning af alifatkonzentrationen anvender Stokholm (8) summen af alifatiske carbonhydrider som markør for alifatmængden og 1,2,4-trimethylbenzen (pseudocumen) som markør for aromatkonzentrationen. Cohr (3) anvender beregning af alifatiske og aromatiske carbonhydrider udfra summen af de respektive arealer. Åstrand (10) anvender n-decan som alifatmarkør og 1,2,4-trimethylbenzen (pseudocumen) som aromatomarkør. Carpenter (1) angiver, at der til koncentrationsberegningen anvendtes tre prominente toppe.

#### Mineralsk terpentin i alveoleluft

Opsamling af alveoleluft kan foretages i Douglassæk, Tedlar-, Mylar- eller Saran-poser eller i glasrør (2, 9).

Holdbarheden af prøverne forbedres, hvis alveoleluften tørres før den opsamles. Indholdet af mineralsk terpentin findes ved analyse, som beskrevet i afsnittet: "Mineralsk terpentin i luft" (2, 9, 10).

For at undgå at dele af mineralsk terpentin kondenserer i prøvetagningsrøret, opvarmes dette før gasprøven udtages. Af samme årsag opvarmes den lufttætte sprøjte (2).

#### Mineralsk terpentin i blod

Indholdet af mineralsk terpentin i blod kan bestemmes gaschromatografisk enten direkte eller indirekte ved "head space" metodik (2, 4, 10). Åstrand (10) opgiver metodeusikkerheden til 8,3% i intervallet 1-4 mg/kg blod.

#### Mineralsk terpentin eller biotransformationer heraf i urin

Der foreligger hverken målinger eller analysemetoder til bestemmelse af mineralsk terpentin i urin.

#### Mineralsk terpentin i fedtvæv

Fedtprøven homogeniseres i n-pentan. Analysen foretages ved gaschromatografisk analyse. Der anvendes kapilarkolonne og gaschromatograf med temperatur-programmerbar ovn. Koncentrationsberegningen foregår ved sammenligning af de ni mest prominente komponenters tophøjder med tophøjder på standarder, der er præpareret på tilsvarende måde (7).

Mineralsk terpentin i fedtvæv frigøres ved opvarmning af fedtprøven og opsamles på kulrør. Kulrørene elueres med dichlorethan, og der tilsættes  $C_4D_9$  som intern standard. Analysen foretages ved kombineret gaschromatografisk-massespektrometrisk analyse (6).

#### LITTERATURFORTEGNELSE TIL APPENDIX II

1. Carpenter CP, Kinkead ER, Geary DL, Sullivan LJ, King JM. Petroleum hydrocarbon toxicity studies I. Methodology. Toxicol Appl Pharmacol 32(1975) 246-262.
2. Cohr K-H, Stokholm J. Eksposering af mennesker for mineralsk terpentin. II. Analysemetoder. Rapport nr. 2/1979 Arbejdstilsynet, Arbejdsmiljøinstituttet, København (1979) 23-44.
3. Cohr K-H, Stokholm J. Eksposering af mennesker for mineralsk terpentin. IV. Koncentrationer i alveoleluft og veneblod under bygningsarbejde. Rapport nr. 3/1979 Arbejdstilsynet, Arbejdsmiljøinstituttet, København (1979) 27-51.
4. Hachenberg H, Schmidt AP. Gas Chromatographic Headspace Analyses. Heyden London etc. (1977) 125.
5. McDermott HJ, Killiany SE. Quest for a gasolin TLV. Am Ind Hyg Assoc J 39 (1978).
6. Pedersen LM, Larsen K, Cohr K-H. Kinetics of white spirit in human fat and blood during short-term experimental exposure. Acta Pharmacol et Toxicol 55(1984) 308-316.
7. Savolainen H, Pfäffi P. Neurochemical effects of extended exposure of white spirit vapour at three concentration levels. Chem-Biol Interactions 39(1982) 101-110.
8. Stokholm J, Cohr K-H. Eksposering af mennesker for mineralsk terpentin. III. Koncentrationer i alveoleluft og veneblod under eksperimentelle forhold. Rapport nr. 3/1979 Arbejdstilsynet, Arbejdsmiljøinstituttet, København (1979) 5-25.
9. WHO. Environmental health Criteria 20: Selected petroleum products. World Health Organization, Geneva (1982).
10. Åstrand I, Kilbom Å, Øvrum P. Exposure to white spirit: I. Concentration in alveolar air and blood during rest and exercise. Scand J Work Environ Health 1(1975) 15-30.

## APPENDIX III. Dokumenter publiceret af Nordisk Ekspertgruppe.

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

30. Mangan och metylcyklopenta- dienylmangantrikarbonyl, MMT	Arbete och Hälsa	1982:10
31. Ftalater	"-	1982:12
32. Kobolt	"-	1982:16
33. Vanadin	"-	1982:18
34. Lustgas	"-	1982:20
35. Industribensin	"-	1982:21
36. Syntetiska pyretroider: permetrin	"-	1982:22
37. Formaldehyd (erstatte dokument nr. 1)	"-	1982:27
38. Dimetylformamid	"-	1982:28
39. Asbest	"-	1982:29
40. Dihydrogensulfid	"-	1982:31
41. Hydrogenfluorid	"-	1983:7
42. Akrylater och metakrylater	"-	1983:21
43. Metyletylketon	"-	1983:25
44. Propylenglykol	"-	1983:27
45. Nitrosa gaser	"-	1983:28
46. Motorbensin	"-	1984:7
47. Halotan	"-	1984:17
48. Svaveldioxid	"-	1984:18
49. Furfurylalkohol	"-	1984:24
50. Benomyl	"-	1984:28
51. Fenol	"-	1984:33
52. Klormequatklorid	"-	1984:36
53. Metanol	"-	1984:41
54. Klorfenoler	"-	1984:46
55. Akrylnitril	"-	1985:4
56. Hydrazin och hydrazinsalter	"-	1985:6
57. Oljedimma	"-	1985:13
58. Diisocyanater	"-	1985:19
59. Oorganiskt kvicksilver	"-	1985:20
60. Propylenoxid	"-	1985:23
61. Redestilleret petroleum (Fotogen)	"-	1985:24
62. Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater	"-	1985:34
63. Cyklohexanon och cyklopentanon	"-	1985:42