

1986:

6. **Agneta Löf:**
Toxicokinetics of styrene. Biotransformation and covalent binding.
7. **Per Lundberg, Per Camner och Per Gustavsson:**
Överväganden rörande indikatorsubstans för akuta effekter av yrkesmässig exponering för motoravgaser.
8. **Åke Swensson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 65. Allylalkohol.
9. **Ulf Bergqvist:**
Bildskärmsarbete och hälsa. En utvärdering av kunskapsläget.
10. **Heinz Leymann och Jan Lindell:**
Stressreaktioner till följd av bankrån.
11. **Anders Iregren:**
Effects of industrial solvent interactions. Studies of behavioral effects in man.
12. **Ingvar Holmér:**
Termofysiologiska egenskaper hos arbets- och skyddskläder.
13. **Gunnar Johanson och Ulf Rick:**
Förekomst av glykoletter i kemiska produkter i Sverige.
14. **Bo Holmberg, Tony Kronevi and Aina Ekner:**
Subchronic toxicity investigation of ethyl alcohol: A test for lowest effective dose (led) to be used in a long-term bioassay for carcinogenicity.
15. **Per Gustavsson, Annika Gustavsson och Christer Hogstedt:**
Dödsorsaker bland svenska skorstensfjare.
16. **Bengt Sjögren, Carl-Gustaf Elinder, Vitauts Lidums och Giorgio Chang:**
Upptag och utsöndring av aluminium vid svetsning.
17. **Siri Støretvedt Heldaas:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 66. Vinylklorid.
18. **Rolf Alexandersson, Göran Hedenstierna, Lars Belin, Gunnar Rosén och Kjell Wimander:**
Sänkt lungfunktion hos justerverksarbetare. En tvärsnitts- och longitudinell studie.
19. **Kerstin Engström och Eivor Elovaara:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 67. Etylbensen.
20. **Ole Ladefoged:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 68. n-Hexan.
21. **Åsa Kilbom, Doris Horst, Kristina Kemmlert och Anne Richter:**
Observationsmetoder för registrering av belastningar på rörelseapparaten — en literaturstudie.
22. **Harold Sihm Jörgensen:**
Medical and hygienic health problems in an iron ore mine with special reference to respiratory illness.
23. **Bengt Sjögren och Lars-Gunnar Hörte:**
Kronisk interstitiell lunginflammation som dödsorsak i olika yrkeskategorier.
24. **Matti Tönnnes, Mikael Behm och Åsa Kilbom:**
Krav på muskelstyrka och uthållighet vid två tunga bärmoment i brandmannens arbete.
25. **Kolbjørn Zahlens och Odd G. Nilsen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 69. Acetaldehyd.
26. **Ann Gudéhn och Birgitta Kolmodin-Hedman:**
Luftprovtagning av bekämpningsmedel inom trädgårdsnäringsen.
27. **Rolf Alexandersson och Ester Randma:**
Effekter av exponering för kobolt i hårdmetallindustrin. En 5-årsuppföljning.
28. **Brita Grenquist-Nordén:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 70. Ozon.
29. **Inga-Märil Hagner, Mats Hagberg, Ulf Hammarström, Margaretha Johansson och Margaretha Marklund:**
Fysisk belastning vid golvvård med svivel- och skjutmetod.
30. **Hans Hedenström och Per Malmberg:**
Förändringar i lungfunktionen hos stenkrossare mellan 1975 och 1980.
31. **Håkon L. Leira og Egil M. Ophus:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 71. Ammoniakk.
32. **Ann Enander:**
Sensory reactions and performance in moderate cold.
33. **Maria Wallén:**
Influence of xenobiotics on the toxicokinetics of toluene in man.
34. **Per Lundberg:**
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 7.
35. **Per Lundberg:**
Scientific basis for Swedish Occupational Standards VII
36. **Björn Sköldström:**
Arbete i värme med skyddsutrustning. Fysiologiska reaktioner hos rökdykare.
37. **Désirée Hagberg och Ingvar Holmer:**
Tolerans för varmt arbete hos hel- och deltidanställda brandmän.
38. **Ingvar Skare och Anita Engqvist:**
Kvicksilver i luft. Del I. Utvärdering av fasta adsorbenter för exponeringsmätning av kvicksilverånga.
39. **Leif Simonsen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 72. Aceton.

ARBETE OCH HÄLSA 1987: 25

NORDISK EKSPERTGRUPPE

FOR

GRÆNSEVÆRDIKUMENTATION

75.

n-DECAN og n-UNDECAN

af

Søren Kjærgaard og Lars Mølhave

Aarhus, april 1987.

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

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

Institutet för arbetsmiljöforskning, 171 84 Solna

ISBN 91-7464-355-X
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 institutt, Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen, Islands universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet, København
Ake Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm
Hans Tjörn	Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo
Ulf Ulfvarson	Institutionen för arbetsvetenskap KTH, Stockholm
Vesa Vaaranen	Institutet för arbetshygien, Helsingfors

Målsætningen skulle være, med støtte af en gennemgang og vurdering af foreliggende litteratur, om muligt at komme frem til en dosis-effekt og dosis-responsammenhæng som kunne lægges til grund for diskussion om en hygiejnisk grænseværdi. Ekspertgruppen skulle derimod ikke give direkte forslag til hygiejniske grænseværdier.

Litteratursøgning er besørget af samnordisk dokumentation for arbejdsmiljø (S.D.A.) ved dokumentalist Max Medom, og et sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, ved arbejdsmedicinsk afdeling, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Indsamling og vurdering af materialet samt udarbejdelsen af et preliminært dokumentudkast, som har udgjort grundlaget for ekspertgruppens stillingtagen, er udført på ekspertgruppens forslag i de forskellige lande på gruppedeltagernes ansvar.

Kun sådanne artikler, som er bedømt til at være pålidelige og af betydning for akkurat denne diskussion, er refereret i dette dokument.

Biologiske koncentrationer er angivet i mol/l eller mg/kg, luftkoncentrationer i mg/m³. Hvis koncentrationerne i de refererede arbejder ikke er udtrykt i disse enheder, er de omregnet med angivelse af den oprindelige værdi i parentes.

Vurderingen af det indsamlede litteraturmateriale og sammenstillingen af det arbejdsudkast, som ligger til grund for det foreliggende dokument, er udført af cand.scient. Søren Kjærgaard og lic.med. et cand.scient. Lars Mølhave. Børge Fallentin, Arbejds miljøinstituttet, København har været referent.

Dokumentforslaget er diskuteret med ekspertgruppen og efter bearbejdning antaget ved gruppens møde d. 21.10.1986.

INDHOLDSFORTEGNELSE

BAGGRUND	7
FYSISK-KEMISKE DATA	7
1. <u>Metabolisk model</u>	8
1.1 Optagelse	8
1.2 Distribution	8
1.3 Biotransformation	8
1.4 Eliminering	9
2. <u>Toksikologiske mekanismer</u>	9
3. <u>Organeffekter</u>	10
3.1 Hud og slimhinder	10
3.2 Åndedrætsorganer	11
3.3 Lever	12
3.4 Nyrer	12
3.5 Blod og bloddannende organer	13
3.6 Mave-tarmkanal, hjerte og blodkar	13
3.7 Det centrale og perifere nervesystem	13
3.8 Reproduktionsorganer og fostre	15
3.9 Øvrige organer	15
4. <u>Allergi</u>	15
5. <u>Genotoksiske effekter</u>	16
5.1 Mutationer i modelsystemer	16
5.2 Kromosomskader	16
6. <u>Carcinogen effekt</u>	16
7. <u>Eksponeringsindikatorer</u>	17
7.1 Luftkoncentrationer	17
7.2 Biologiske indikatorer	17

8.	<u>Sammenhæng mellem eksponering, effekt og respons</u>	17
8.1	Effekter af engangseksponering	17
8.1.1	Akutte reversible effekter	17
8.1.2	Irreversible skader	18
8.2	Effekter af langvarig eksponering	18
8.2.1	Reversible effekter	18
8.2.2	Varige skader	18
9.	<u>Forskningsbehov</u>	18
10.	<u>Diskussion og vurdering</u>	19
	<u>Sammenfatning</u>	22
	<u>Summary</u>	23
	<u>Litteraturliste</u>	24
Appendix I :	Liste over tilladte eller anbefalede grænser for luftens indhold af <u>n-decan</u> -, <u>n-undecandampe</u> og lignende alkaner	29
Appendix II :	Prøvetagning og analyse af <u>n-decan</u> og <u>n-undecan</u> i luft	30
Appendix III:	Dokumenter publiceret af Nordisk Ekspertgruppe	31

BAGGRUND

n-Decan anvendes til organisk syntese, som opløsningsmiddel og i laboratorier (38).

n-Undecan forekommer ligesom decan i jordolie-destillater (38) og bruges sandsynligvis ved de samme processer.

Endvidere forekommer n-decan i forskellige mængder i brændstoffer og opløsningsmidler, f.eks. i petroleum og mineralsk terpentint (38). Den traditionelle mineralske terpentint (Varnolene^(R)) indeholder ca. 4% n-undecan og 10,6% n-decan (15). I 1975 produceredes i USA omkring 910 kg rent n-decan.

FYSISK-KEMISKE EGENSKABER

Begge stoffer er ved stuetemperatur farveløse væsker, som er næsten uopløselige i vand, men opløselige i organiske opløsningsmidler.

Tabel 1: Fysisk kemiske egenskaber (38, 45).

Kemisk navn	n-decan	n-undecan
Synonymer:	Decylhydrid	Hendecan
CAS-nr.:	124-18-5	1120-21-4
Molekylformel:	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$
Molekylvægt:	142,3	156,3
Kogepunkt (101,3 kPa):	174,1°C	195°C
Massefylde (20°C):	0,7301	0,7402
Damptryk (25°C):	ca. 0,40 kPa	0,052 kPa (27)
Mætningskoncentration i luft (25°C):	ca. 7900 mg/m ³ (1359 ppm)	3280 mg/m ³ (512 ppm)
Omregningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa):	1 ppm = 5,82 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,172 ppm	1 ppm = 6,39 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,156 ppm

1. METABOLISK MODEL

1.1 Optagelse

Der er ikke fundet materiale om n-decans og n-undecans optagelse gennem hud, lunger og slimhinder. Indirekte bevis for hudoptagelse ses i en undersøgelse (30), hvor der findes skader på milt, nyrer og lunger hos mus efter applikation af 100-150 mg n-decan på huden, 3 gange ugentligt i 50 uger.

Da eksponeringen oftest vil være i form af dampe, vil stofferne i lighed med de øvrige n-alkaner (1, 25, 38) under normale arbejdsmiljøbetingelser hovedsageligt optages via lungerne.

1.2 Fordeling (distribution)

n-Decans optagelse og fordeling fra blodfasen og ud i vævene hos kaniner er undersøgt ved intravenøs injektion af radioaktivt mærket n-decan i en paraffin-emulsion (4). I løbet af en time skete en hurtig optagelse i leveren, hvorfra omfordeling til milt og binyrer forekom. Radioaktiviteten i organerne reduceredes derefter i løbet af en måned. Det blev ikke vurderet, om aktiviteten skyldtes den oprindelige n-decan eller metabolitter heraf. Den anvendte doseringsmåde vil sandsynligvis medføre en anden fordeling end den ved inhalation forekommende, idet partiklernes fordeling til og optagelse i de forskellige organer vil være afgørende.

1.3 Biotransformation

n-Decan oxideres til n-decanol ved det mikrosomale cytochrom p-450 enzym-system (17, 26).

Metabolitter ved oxidation (in vitro) i muselever-mikrosomer var hovedsageligt 1-decanol, n-decansyre, 1,10-decandiol samt et uidentificeret polært stof (17). Carboxylsyren kan ved β -oxidation oxideres videre til CO_2 .

En alternativ nedbrydning er påvist i rottelever, hvor decansyre kan videreoxideres af det mikrosomale P-450-system til 10-hydroxydecansyre, som ved kombineret cytosol- og mikrosomfunktion oxideres til dicarboxylsyre. Denne syre forventes at undergå β -oxidation til CO_2 (16).

Oxidering af n-decan ved mikrosomalt cytochrom P-450 sker primært i leveren. Hos mus, kanin og okse er der endvidere fundet relativ stor aktivitet i lungevæv (16, 17).

1.4 Udskillelse

Der foreligger ikke relevante data om udskillelse, men udskillelse af alkanerne og deres metabolitter foregår sandsynligvis primært ved udånding dels i uændret form dels som CO_2 og andre flygtige metabolitter.

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Undersøgelse af alkanerne og deres toksiske virkemåde er særligt koncentreret omkring deres indvirkning på cellemembranen. Dette skyldes bl.a., at alkanerne er stærkt lipofile - samt for de middel- og langkædedes vedkommende - næsten uopløselige i vand.

Mekanismerne er hovedsageligt undersøgt i forbindelse med alkanernes indvirkning på nervesystemet.

For nervers vedkommende er det vist, at de anaesthetiske alkaner kan virke ved at blokere Na/K-strømmene, som er afgørende for nerveimpulsens forløb (13). Mekanismen er den, at de proteiner, som leder Na/K-strømmen over cellemembranen påvirkes således, at nervens ledningsevne mindskes.

Det er ved modelforsøg vist, at n-decan kan give fortykkelse af cellemembraner og samtidigt mindske en membranbundet ATP-ase's aktivitet (19). Dette forhold og en lignende effekt af n-pentan på nerveceller har medført en hypotese om at alkanerne virker ved at membranerne fortykkes og membranbundne enzymeres funktion forstyrres (12, 19). Om noget tilsvarende er tilfældet ved in vivo eksponering diskuteres i litteraturen (9, 20, 28, 37, 39).

n-Decans effekt på det sarcoplasmatiske reticulums Ca^{++} - og Mg^{++} -afhængige ATP-ase beror på membranlipidmolekylernes længde og dermed på membrantykkelse (19). Under forudsætning af, at det sarcoplasmatiske reticulum normalt har en struktur, der er optimal for funktionen af ATP-asen, vil n-decan formodentligt have en udelukkende negativ virkning på aktiviteten af denne ATP-ase og dermed på muskelfunktionen.

Eksponering af dyrkede humane lungefibroblaster for n-decan emulsioner i meget høj koncentration, 25 mmol/l, medførte 6% forøgelse af membran-gennemtrængeligheden målt ved tab af radioaktivt mærkede nucleotider. Metabolitterne n-decanol, n-decanal, n-undecanal og n-decansyre og n-undecansyre var særdeles aktive i vandige emulsioner på 25 mmol/l (42).

3. ORGANEEFFEKTER

3.1 Hud og slimhinder

Ved et preliminært forstudie til et stort carcinogen forsøg (2-4 uger) angives 25 mg n-decan henholdsvis n-undecan opløst i acetone og påført tre gange pr. uge som den højeste dosis med minimale hudskader hos mus. Koncentrationen anføres ikke (43). Ved denne ovennævnte undersøgelse er betydningen af det anvendte opløsningsmiddel (acetone) ikke beskrevet. Det vil dog meget hurtigt fordampe. Endvidere er der intet angivet om størrelsen af det eksponerede areal. Dette pilotforsøg er således ikke optimalt beskrevet, hverken med hensyn til effekter eller med hensyn til dosering.

65 mus blev påført 0,10-0,15 g n-decan tre gange pr. uge i 50 uger eller 16,53 g ialt pr. mus. Dette medførte hudskader såvel som organskader. Effekterne på huden var makroskopisk fortykkelse, tørhed og afskalning. Mikroskopisk sås sårddannelse, dermal fibrosis, pigmentation samt hyper- og perikeratosis svarende til forhorning på og omkring applikationsområdet. Det eksponerede areal og forsøgsbetingelserne angives ikke (30).

n-Decans hudirriterende virkning er testet på kaniner (21). Et hudareal på $8 \times 10 \text{ cm}^2$ påførtes 0,2 ml n-decan og tildækkedes med japansk papir i en time. Efter aftagning blev effekterne fulgt i 14 dage. Makroskopisk observeredes på 1.-2. dagen blødning og stærkt erythem, på 3.-7. dagen

skorpedannelse, mindsket elasticitet og revner. Efter 14 dage virkede huden normal. Histologiske undersøgelser viste stærk cellevækst, ufuldstændig forhorning samt skorpedannelse. Den forøgede cellevækst fortsatte i lettere grad indtil 14 dage efter ekspositionen. Biokemisk sker på 3. dagen en reduktion af hudens indhold af DNA og RNA på henholdsvis 50% og 25% i forhold til kontrollen. Samtidigt nedsættes biosyntesen af DNA, RNA og fosfolipider til omtrent nul. Syntese og koncentration stiger herefter til over normalen for derefter at falde mod normalværdien.

3.2 Åndedrætsorganer

Der er meget få undersøgelser af n-decan og n-undecans effekter på åndedrætsorganerne.

Ved påsmøring af 100-150 mg n-decan på huden af mus 3 gange pr. uge i 50 uger fremkom patologiske effekter på lungevævet i form af blødninger (30).

Inhalationseksponering af rotter med 3140 mg/m^3 (540 ppm) n-decan i op til 91 dage, 18 timer pr. dag, 7 dage pr. uge, gav ingen mikro- eller makroskopiske effekter på åndedrætsorganerne (30).

Aspiration af 0,2 ml n-decan medførte lungeødem, blødninger og forøget lungevægt for 5 af 5 eksponerede rotter. Dosis var dødelig indenfor 24 timer (11).

n-Decanal, n-undecanal og n-decansyre, som må forventes at være metabolitter af n-decan og n-undecan var i stand til at blokere ciliebevægelserne i kulturer af embryonale kyllingeluftrør ved en koncentration på 5 mmol/l. n-Decanol var uden effekt, og n-decan blev ikke testet (35). Sådanne effekter kan betyde, at der er risiko for ødelæggelse af luftvejenes rensningsmekanismer.

Lungeirritation af n-alkaner forøges med antallet af kulstofatomer i stoffet (41). For n-pentan til n-heptan ses hos mus en øget luftvejsirritation målt ved respiratorisk rate, dybde og konfiguration, omend ved

høje koncentrationer relativt til mætnings koncentrationen (41). Ved sammenligning må det forventes, at n-decan og n-undecan ligeledes kan påvirke lungefunktionen hos mus.

3.3 Lever

Der er ikke fundet oplysninger vedrørende leverskader i litteraturen.

3.4 Nyrer

Et subkronisk inhalationsstudie 6 timer pr. dag, 5 dage ugentligt i 3 uger med forskellige petroleumsdestillater indikerer at middel og langkædede alkaner er blandt de mest potente nyretoksiske opløsningsmidler (14). Ved undersøgelsen fandtes størst effekt for de højstkogende destillater og blandt disse særligt blandt dem med et højt indhold af alkaner eller alkener. Toksiciteten var ifølge forfatterne sandsynligvis størst for de forgrenede alkaner, men en skarp adskillelse var ikke mulig. De anførte kogepunktsintervaller antyder at koncentrationen af n-decan og n-undecan næppe har været stor i de undersøgte destillater men resultaterne antyder at alkanerne har større virkning jo længere kæden er. Der var dosisrelaterede effekter ved koncentrationer mellem 30 og 4000 ppm. For det mest alkanholdige højt kogende destillat sås tubulær degeneration ved koncentrationer ned til 34 ppm. Effekter på rotterne var hyalin dråbedannelse, degenerative forandringer i den proximale tubulære cortex, tubulær dilatation og nekrose i den cortico-medullære del.

Ved eksponering af rotter for dearomatiseret mineralisk terpentin eller for en blanding bestående af 100% isoalkaner, det vil sige såvel forgrenede decaner og undecaner som n-decan og n-undecan, ses formindsket vækst og forandringer i nyrerne hos hanrotter eksponeret for 1900 og 5610 mg/m³, 6 timer dagligt i op til 12 uger. Nyreeffekterne bestod i tubulær celleregeneration i cortex, samt tubulær dilatation med protein udfældning, sandsynligvis nedbrudt cellemateriale i den cortico-medullære del (36). Mange forfattere er af den overbevisning, at særligt hanrotter er følsomme overfor carbonhydrider og at sådanne effekter ikke ses hos andre dyrearter. Effekterne er derfor muligvis ikke relevante for mennesker.

Jet-brændstoffer, som hovedsagligt består af ligekædede C₁₀-C₁₅-forbindelser, medførte ved oral enkeltdosering af 24 ml/kg skader på nyrerne hos rotter i form af hyalin dråbedannelse og i serum i form af øget creatininkoncentration, øget lactatdehydrogenase aktivitet og øget glutaminpyruvattransaminaseaktivitet (33).

Et langtidsforsøg (50 uger) med hudapplikation af 100-150 mg n-decan, 3 gange ugentlig, på mus gav patologiske effekter på nyrer i form af blødninger, inflammation og pigmentering (30). Dette svarer for en 30 grams mus til en dosis på 5 g/kg per applikation.

3.5 Blod og bloddannende organer

En enkelt stor dosis C₁₀-C₁₅-holdig jet-brændstof på 24 ml/kg tilført pr. os medførte hos rotter et reversibelt fald i leukocytaltal og en stigning i erythrocyttallet. Det sidste blev tilskrevet en dehydrering (33).

3.6 Mave-tarmkanal, hjerte og blodkar

Der foreligger ikke litteratur om effekter på disse organer.

3.7 Det centrale og perifere nervesystem

De i litteraturen opgivne lugtgrænser for n-decan og n-undecan er vist i nedenstående tabel.

Tabel 2. Lugttærskel for n-decan og n-undecan.

<u>n-Decan</u>	detektionsgrænse:	11,3 mg/m ³	(44)
		1,6 mg/m ³	(34)
<u>n-Undecan</u>	detektionsgrænse:	23,0 mg/m ³	(44)
		3,5 mg/m ³	(34)
<u>n-Undecan</u>	genkendelsesgrænse:	376,0 mg/m ³	(44)

De to lave detektionsgrænser fra reference (34) er et vægtet gennemsnit af værdier fra en række eksperimenter, hvor de enkelte eksperimenter er vægtet efter deres indbyrdes korrelation.

Detektionsgrænsen angiver den koncentration, hvor 50% af forsøgspersonerne kan erkende en lugt, genkendelsesgrænsen er den koncentration, hvor forsøgspersonerne kan identificere den pågældende lugt.

n-Decan er sandsynligvis ikke anaestetisk ved inhalation af dampe (29). Dette underbygges ved sammenligning med det anaestetiske potentiale hos de øvrige flydende alkaner, hvor den thermodynamiske aktivitet udtrykt som p_t/p_s er faldende med stigende kulstofnummer (8, 29, 39), hvor p_t er partialtrykket ved anaestesi, p_s er partialtrykket ved mættet damp og p_t/p_s angiver det anaestetiske potentiale af stoffet. Dog er den anaestetiske virkning udtrykt ved koncentrationen stigende med stigende kulstofnummer (10), da p_s samtidig falder.

Ved intravenøs infusion 30 mg/min (0.04 ml/min) af en emulsion er n-decan og n-undecan blandt de kraftigst virkende anaestetiske alkaner. Gennemsnitlig anæsthesidosis for 10 mus for n-decan og n-undecan var henholdsvis 582 mg/kg og 100 mg/kg (18).

En række in vitro forsøg med isolerede nerver eller axoner har vist mindre effekter af n-decan. En mættet Ringer opløsning af n-decan 0.30 $\mu\text{mol/l}$ (0.042 mg/l) medfører 10% formindskelse af nerveimpulsen på isolerede frønerver efter ca. 4. timers eksponering (12). 20 timers eksponering medførte en blokering af nerveimpulsen (32). Alle undersøgte alkaner forøgede den hastighed, hvormed nervepræparationen henfaldt. Der var en tendens til, at emulsioner af n-alkanerne producerede irreversible formindskelser i nerveimpulsen (12). Effekten korrelerer tidsmæssigt med strukturændringer i myelinskederne målt ved røntgendiffraction for de undersøgte alkaner. Ved forlænget eksponering var effekten på myelinstrukturen irreversibel (32).

De to forventede primære metabolitter af n-decan og n-undecan, henholdsvis n-decanol og n-undecanol, har ved in vitro forsøg vist sig at blokere nerveimpulser (37). 1 mmol/l n-decanol giver blokering af nerveimpulsen i en præparation af den laterale olfaktoriske tragt (lugtenerven) fra mar-

svin efter 100 minutters eksponering. En tilsvarende effekt ses for 0,5 mmol/l n-undecanol efter 300 minutter. Nerveblokeringen var i begge tilfælde reversibel.

3.8 Reproduktionsorganer og fostre

Der er ikke kendskab til virkninger på reproduktionen.

3.9 Øvrige organer

Nogle undersøgelser med alkanmetabolitter, bl.a. n-decansyre, har vist, at disse kan påvirke muskelfunktionen hos frøer og rotter (in vitro) (5, 22, 23). Disse undersøgelser viste, at virkningen er stigende for stigende kulstofindhold, at kontraktionen formindskes, membranpotentialet samt aktionspotentialet ændres.

Længere tids (50 uger) hudapplikation af 100-150 mg n-decan, 3 gange om ugen, på mus medførte patologiske effekter på milten i form af amyloidosis (30).

Det er ved in vitro forsøg påvist, at n-decan har en comitogen virkning på miltlymfocytter (2). n-Decan alene har ingen mitogen effekt, men ved samtidig tilsætning af phytohemagglutinin observeredes en synergistisk effekt. n-Tetradecan gav kraftigere respons, hvilket kan indikere, at n-undecan, som ikke blev undersøgt, har større effekt end n-decan. Den mitogene effekt på lymfocytter anses for en immun reaktion.

4. ALLERGI

Der foreligger ingen oplysninger om allergi efter udsættelse for n-decan eller n-undecan.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER

5.1 Mutationer i modelsystemer

n-Decan virker ikke direkte mutagen ved in vitro forsøg med henholdsvis V79 Chinese Hamster cells og Salmonella typhimurium TA-100 (7, 24).

Ved behandling af kinesiske hamsterceller med n-decan efter behandling med et kendt muta- og carcinogen, methylazoxymethanol acetate (MAM), fandtes en signifikant forøgelse af ouabain resistente mutanter på 24% i forhold til MAM alene (24). n-Decan bevirker således øget mutagenicitet af MAM.

n-Decan forøger også den mutagene effekt af carcinogenet N-methyl-N¹-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) ved samtidig applikation i et modificeret 8-azaguanin resistens forsøg med S. typhimurium TA-100 (7).

n-Undecan er ikke undersøgt for mutagene egenskaber, men da dodecan og tetradecan ligesom n-decan forøger den mutagene effekt af MAM på V79 Chinese Hamster cells, må n-undecan forventes at have tilsvarende virkning.

5.2 Kromosomskader

Der er ikke fundet publiceret materiale om kromosomskader.

6. CARCINOGEN EFFEKT

Tumor promotor aktivitet af alkaner og alkanoler er undersøgt på mus (40). En uge efter initiering med 7.12-dimethylbenz(a)antracene påførtes ca. 4 mg teststof tre gange om ugen i 60 uger (ialt 720 mg). For n-decan fandtes to tumorbærende mus af 30 eksponerede (uge 52, 53), mens den forventede metabolit n-decanol gav seks tumorbærende mus af 30 eksponerede (uge 25-36).

Der observeredes ingen tumorer i de to kontrolgrupper. Effekten for n-decan var ikke signifikant. n-Decanol er den primære metabolit af n-decan.

I et stort studie over cocarcinogener og tumor promotorer i tobaksrøg undersøgte n-decans og n-undecans cocarcinogene virkning med benzo(a)pyrene (B(a)P). 50 mus påførtes 25 mg teststof + 5 µg B(a)P i 0,1 ml acetone tre gange pr. uge i 440 dage (ialt 4,7 g teststof og 0,9 mg B(a)P). Hverken n-decan eller n-undecan inducerede i sig selv papillomer på huden. Både n-undecan og n-decan var potente cocarcinogener, idet henholdsvis 44 og 38 af 50 mus havde udviklet papillomer, heraf henholdsvis 41 og 34 squamøse carcinomer. I kontrolgruppen, som kun var behandlet med B(a)P observeredes 16 mus med papillomer heraf 12 med squamøse carcinomer (43).

n-Decans cocarcinogene virkning er endvidere demonstreret ved samtidig påføring af n-decan og eksposition for ultraviolet lys (3).

7. EKSPONERINGSINDIKATORER

7.1 Luftkoncentration

Koncentrationen i indåndingsluft anvendes som mål for eksponeringen. Metoder og analyser til bestemmelse heraf er angivet i Appendix II.

7.2 Biologiske indikatorer

Der foreligger intet vedrørende biologiske dosismål.

8. SAMMENHÆNG MELLEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

8.1 Effekter af kortvarig eksponering

8.1.1 Akutte reversible effekter

100% n-decan i en time bevirker akutte reversible hudskader på kaniner (21).

8.1.2 Irreversible skader

Intravenøs bolus-dosering hos mus af en emulsion af n-undecan medførte en LD₅₀ værdi på 517 mg/kg.

Ved en konstant infusionsdosering i venen hos mus var den gennemsnitlige højst tolererede dosis før respirationsstop på 912 mg/kg for n-decan og 1637 mg/kg for n-undecan (18).

8.2 Effekter af langvarig eksponering

8.2.1 Reversible effekter

100-150 mg n-decan påført huden af mus 3 gange/uge i 50 uger giver såvel skader på huden som på nyrer, lunger og milt. Effekterne på huden var skorpedannelse, fibrose, øget pigmentering, sår dannelse, hyper- og perikeratosis, på nyrerne sås inflammation, øget pigmentering, og blødninger og på milten var effekten amyloidosis. I lungerne observeredes, mikroskopiske blødninger, øget pigmentering, inflammation, og vævsdød (30).

8.2.2 Varige skader

Det er påvist, at n-decan og n-undecan er cocarcinogener ved påføring på huden af mus. Informationerne er ikke tilstrækkelige til en vurdering af dosis-response forhold.

9. FORSKNINGSBEHOV

Der er meget lidt information om de to stoffers virkninger på mennesker.

En række undersøgelser vil være relevante for at kunne vurdere betydningen af de mistanker om skadelige effekter, som er fundet i litteraturen. På grund af stærke beviser for cocarcinogene og comutagene virkninger bør

dette undersøges yderligere. Endvidere bør effekter på nervesystemet beskrives på baggrund af de foreliggende forsøgsresultater. Endelig bør effekterne på lunge-, muskel- og nyrefunktion undersøges på grund af mistanker om virkning på netop disse organer.

Ovennævnte undersøgelser er særligt vigtige for n-undecan, som generelt ikke er undersøgt.

10. DISKUSSION OG VURDERING

Der foreligger ikke relevant materiale om effekter af n-decan og n-undecan på mennesker.

Med baggrund i den refererede litteratur og kendskabet til tilsvarende organiske opløsningsmidler er det givet, at n-decan og n-undecan kan optages via lungerne og transporteres via blodets fedtstofkomponenter til forskellige målorganer, som f.eks. lever og nervesystem.

Endvidere er der holdepunkter for at de to stoffer hovedsagligt nedbrydes til CO₂ i lever, nyrer og lunger. Udskillelsen foregår sandsynligvis udelukkende via lungerne.

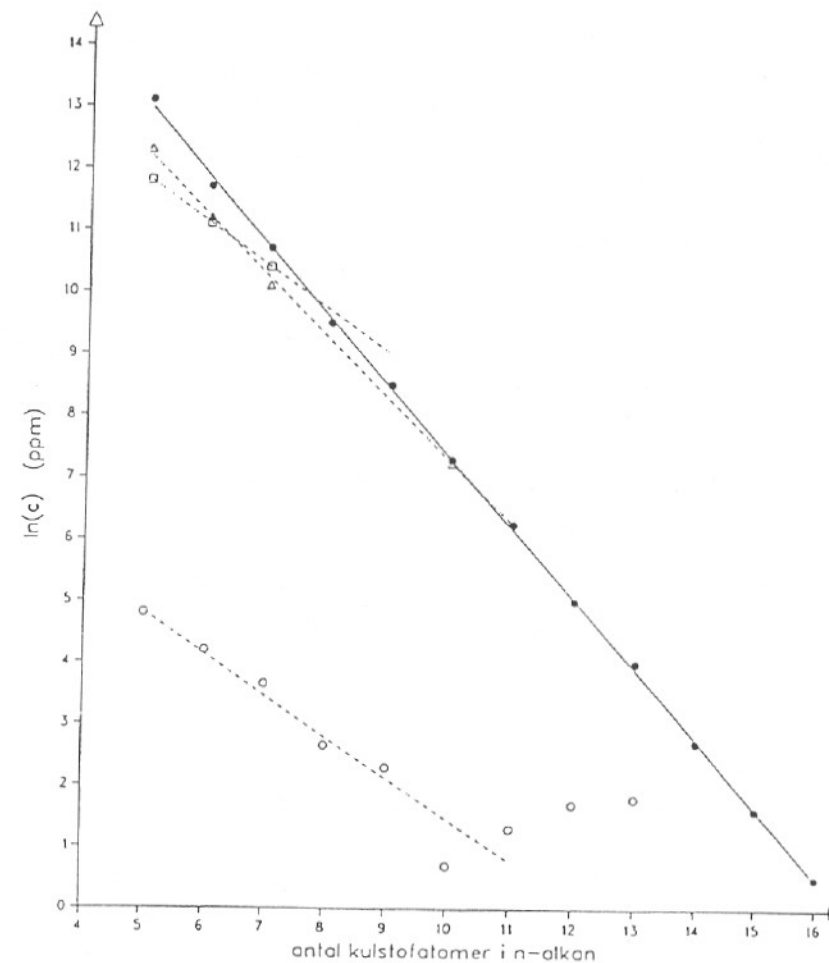
To typer af effekter er veldokumenterede. Hudirritation ved påføring af n-decan på huden (kaniner og mus) samt cocarcinogen virkning på mus af begge stoffer ved påføring på huden.

Dosis for samme virkning bliver sandsynligvis mindre for stigende antal kulstofatomer i alkanmolekylet. Forholdet er illustreret i figur 1, hvor der ses en lineær sammenhæng mellem den naturlige logaritme til ensvirkende doser og antallet af kulstofatomer i alkanmolekylet. Figuren kan forforklare, at n-decan og n-undecan ikke har bedøvende virkning ved indånding, idet linierne for ensvirkende doser skærer linien for mættede dampes koncentration ved stuetemperatur. Dette betyder, at det ikke er muligt at frembringe en luft koncentration af tilstrækkelig størrelse for den søgte effekt. Således vil det næppe være muligt at fremprovokere respirationsstop hos mus med dampe af n-nonan, n-decan og højere alkaner. Derimod vil det ved eksponering med tilstrækkeligt høje koncentrationer af aerosoler sandsynligvis kunne lade sig gøre.

Anvendelse af n-decan og n-undecan vil oftest forekomme i blandinger med andre mere flygtige opløsningsmidler, og disse andre vil derfor umiddelbart have størst effekt. Dog vil der over længere tid kunne forekomme en afgasning af n-decan og n-undecan fra materialer behandlet med eller indeholdende sådanne opløsningsmidler.

De cocarcinogene virkninger og de eventuelle kroniske effekter på nyrer og nervesystemet bør lægges til grund for en eventuel grænseværdi, men manglende kendskab til dosis-effekt relationerne vanskeliggør vurderingerne. På baggrund af kendskabet til de organiske opløsningsmidlers virkning på nervesystemet bør denne form for effekter inddrages i overvejelserne. Dette underbygges af de refererede in vitro forsøg med nervepræparationer. Det sparsomme materiale og det manglende kendskab til virkningen på mennesker gør det vanskeligt at foreslå en grænseværdi.

Figur 1 Den naturlige logaritme til ensvirkende koncentrationer i ppm imod antallet af kulstofatomer i n-alkanerne (C_4-C_{16}).



- Detektionslugtgrænse (44)
- △ LC50 for kornsnudebille (8)
- Respirationsstop hos mus (41)
- Mættede dampe ved 25°C (38, 27)

11. SAMMENFATNING

n-Decan og n-undecan, Nordisk ekspertgruppe for grænseværdidokumentation. *Arbete och Hälsa* 1987: 25

Kritisk gennemgang af den litteratur, som er fundet relevant for fastsættelse af en grænseværdi for henholdsvis n-decan og n-undecan.

Der foreligger ikke relevante oplysninger om effekter på mennesker.

Ved dyreforsøg med hanrotter er der set skader på nyrer ved carbonhydridblandinger indeholdende n-decan og n-undecan. I dyreforsøgene er endvidere demonstreret cocarcinogenicitet af begge stoffer og i store doser letale effekter. Nervepåvirkninger er set i in vitro forsøg.

Det foreliggende materiale giver ikke noget sikkert grundlag for en grænseværdifastsættelse.

Nøgleord: n-Decan, n-undecan, paraffiner, carbonhydridblandinger, grænseværdi, neurotoksicitet, cocarcinogenicitet, nyreeffekter, hudtoksicitet.

12. SUMMARY

n-Decane and n-undecane, Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. *Arbete och Hälsa* 1987: 25

A survey and evaluation of literature useful as a basis to point out effects on which an occupational exposure limit should be based.

No relevant human dose-effect or dose-response curves are established.

Male rats show kidney damage when exposed to solvent mixtures containing n-decane and n-undecane. In animal studies both substances are cocarcinogenic and in very large doses they are lethal. Nerve function is diminished in in vitro experiments.

It is impossible to recommend any threshold limits on the existing knowledge, and the need for further investigations is pointed out.

In Danish, 45 references.

Keywords: Occupational exposure limits, n-decane, n-undecane, paraffins, carbonhydridemixtures, effects on central nervous system, cocarcinogenicity, kidneys.

13. LITTERATURFORTEGNELSE

- K 1. Baker T S, Rickert D E. Dose-dependent uptake, distribution, and elimination of inhaled n-hexane in the Fischer-344 rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 61 (1981), 412-422.
- K 2. Baxter C S, Fish I. A, Bash J A. Comitogenic Activity of n-Alkane and Related Tumor Promoters in Murine Lymphocytes. *Teratogen Carcinogen Mutagen*, 1 (1981), 345-351.
- K 3. Bingham E, Nord P J. Cocarcinogenic Effects of n-Alkanes and Ultra-violet Light on Mice. *J Nat Cancer Inst*, 58 (1977), 1099-1101.
- K 4. Buhner G, Widgren S. Effets de la paraffine chez le lapin. *Arch Inf Pharmacodyn*, 144 (1963), 355-361.
- K 5. Caffier G, Kössler F, Kuchler G. Einfluss homologer n-Alkansäuren auf funktionelle Eigenschaften isolierter Skelettmuskeln. II. *Acta Biol Med Germ*, 35 (1976), 1335-1340.
- K 6. *K. B. H. H. H.* Cohr K-H, Stokholm J. Eksponering af mennesker for mineralisk terpentin. Arbejdsmiljøinstituttet, rapport nr. 3/1979, København 1979.
- K 7. *K. B. H. H.* Feng Z, Seed J L. Cocarcinogen and Praziquantel Enhance the Mutagenic Activity of Direct Acting Carcinogens and Mutagens in 8-Azaguanine Resistance Assays in *Salmonella typhimurium*. *Environ Mutagen*, 3 (1981), 290.
- K 8. Ferguson J, Pirie H. The Toxicity of Vapours to the Grain Weevil. *Ann Appl Biol*, 35 (1948), 532-550.
- K 9. Franks N P, Lieb W R. Molecular Mechanisms of General Anaesthesia. *Nature*, 300 (1982), 487-493.
- K 10. Fühner H. Die narkotische Wirkung des Benzins und seiner Bestandteile (Pentan, Hexan, Heptan, Octan). *Biochem Z*, 115 (1921), 235-261.

- K 11. Gerarde H W. Toxicological studies on Hydrocarbons. IX. The Aspiration Hazard and Toxicity of Hydrocarbons and Hydrocarbon Mixtures. *Arch Environ Health*, 6 (1963), 329-341.
- K 12. Haydon D A, Hendry B M, Levinson S R, 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.
- K 13. Haydon D A, Hendry B M. Nerve Impulse Blockage in Squid Axons by n-Alkanes: The Effect of Axon Diameter. *J Physiol (Lond.)*, 333 (1982), 393-403.
- K 14. Halder C A, Warne T M, Hatoun. Renal toxicity of gasoline and related petroleum naphthas in male rats. *Adv Med Environ Toxicol*, 7 (1984), 73-88.
- K 15. *K. B. H. H.* Henriksen H R. Kemiske faktorer ved bygningsmalearbejde: Mineralisk terpentin, kemisk sammensætning. Arbejdsmiljøinstituttet, 1980.
- K 16. Ichihara K, Kusunose E, Kusunose M. Some Properties and Distribution of the ω -Hydroxylation System of Medium-Chain Fatty Acids. *Biochim Biophys Acta*, 176 (1969), 704-712.
- K 17. Ichihara K, Kusunose E, Kusunose M. Microsomal Hydroxylation of Decane. *Biochim Biophys Acta*, 176 (1969), 713-719.
- K 18. Jeppson R. Parabolic Relationship Between Lipophilicity and Biological Activity of Aliphatic Hydrocarbons, Ethers and Ketones after Intravenous Injection of Emulsion Formulations into Mice. *Acta Pharmacol Toxicol*, 37 (1975), 56-64.
- K 19. Johannsson A, Keightley C A, Smith G A, Richards C D, Hesketh T R, Metcalfe J C. The Effect of Bilayer Thickness and n-Alkanes on the Activity of the $(Ca^{2+} + Mg^{2+})$ -Dependent ATPase of Sarcoplasmic Reticulum. *J Biol Chem*, 256 (1981), 1643-1650.

- K 20. Judge S E. Effect of General Anaesthetics on Synaptic Ion Channels. Br J Anaesth, 55 (1983), 191-200.
- K 21. Komatsu H, Asaba K, Suzuki M. Some Biochemical Effects of Isopropyl Myristate and Squalane on Rabbit Skin. J Soc Cosmet Chem, 30 (1979), 263-278.
- K 22. Kössler F, Caffier G, Küchler G. Einfluss homologer n-Alkansäuren auf funktionelle Eigenschaften isolierter Skelettmuskeln. I. Acta Biol Med Germ, 35 (1976), 1327-1335.
- K 23. Kössler F, Küchler G. Einfluss homologer n-Alkansäuren auf funktionelle Eigenschaften isolierter skelettmuskeln. III. Acta Biol Med Germ, 36 (1977), 1085-1095.
- K 24. Lankas G R, Baxter C S, Christian R T. Effect of Alkane Tumor-Promoting Agents on Chemically Induced Mutagenesis in Cultured V79 Chinese Hamster Cells. J Toxicol Environ Health, 4 (1978), 37-41.
- K 25. Lester D E. Normal Paraffins in Living Matter - Occurrence, Metabolism, and Pathology. Prog Fd Nutr Sci, 3 (1979), 1-66.
- K 26. Lu A Y H, Strobel H W, Coon M J. Properties of a Solubilized Form of the Cytochrome P-450 Containing Mixed-Function Oxidase of Liver Mitochondria. Molecular Pharmacology, 6 (1970), 213-220.
- K 27. Mackay D, Bobra A, Chan D W, Shiu W Y. Vapour Pressure Correlations for Low-Volatility Environmental Chemicals. Environ Sci Technol 16 (1982), 645-649.
- K 28. McIntosh T J, Costello M J. Effects of n-Alkanes on the Morphology of Lipid Bilayers. A Freeze-Fracture and Negative Stain Analysis. Biochim Biophys Acta, 645 (1981), 318-326.
- K 29. Mullins L J. Anaesthetics. In: Handbook of Neurochemistry, VI: 395-421. Ed.: Lajtha, A. (1971) Plenum Press, New York.

- K 30. Nau C A, Neal J, Thornton M. C₉-C₁₂ Fractions Obtained from Petroleum Distillates. Arch Environ Health, 12 (1966), 382-393.
- K 31. NIOSH: Criteria for a Recommended Standard. Occupational Exposure to Alkanes (C₅-C₈). U.S. Department of Health, Education, and Welfare, NIOSH 77-151.
- K 32. Padron R, Mateu L, Requena J. A Dynamic X-Ray Diffraction Study of Anaesthesia Action. - Changes in Myelin Structure and Electrical Activity Recorded Simultaneously from Frog Sciatic Nerves Treated with n-alkanes. Biochim Biophys Acta, 602 (1980), 221-233.
- K 33. Parker G A, Bogo V, Young R W. Acute Toxicity of Conventional Versus Shale-Derived JP5 Jet Fuel: Light Microscopic, Hematologic, and Serum Chemistry Studies. Toxicol Appl Pharmacol, 57 (1981), 302-317.
- K 34. Patte F, Etcheto M, Laffort P. Selected and Standardized Values of Suprathreshold Odour Intensities for 110 Substances. Chemical Senses and Flavour, 1, (1975), 283-305.
- K 35. Pettersson B, Curvall M, Enzell C R. Effects of Tobacco Smoke Compounds on the Ciliary Activity of the Embryo Chicken Trachea in Vitro. Toxicology, 23 (1982), 41-55.
- K 36. Phillips R D, Egan G F. Subchronic inhalation exposure of dearomatized white spirit and C₁₀-C₁₁ isoparaffinic hydrocarbon in Sprague-Dawley rats. Fundam Appl Toxicol, 4 (1984), 808-818.
- K 37. Richards C D, Martin K, Gregory S, Keightley C A, Hesketh T R, Smith G A, Warren G B & Metcalfe J C. Degenerate Perturbations of Protein Structure as the Mechanism of Anaesthetic Action. Nature, 276 (1979), 775-779.
- K 38. Sandmeyer E E. Aliphatic Hydrocarbons. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. 3175-3220. Ed.: Clayton G D & Clayton F B, 2B (1981), Wiley Interscience, USA.

39. Seeman P. The Membrane Actions of Anaesthetics and Tranquilizers. *Parmacol Rev*, 24 (1972), 583-655.
40. Sicé J. Tumor-Promoting Activity of n-Alkanes and l-Alkanols. *Toxicol Appl Pharmacol*, 9 (1966), 70-74.
41. Swann H E, Kwon B K, Hogan G K, Snellings W M. Acute Inhalation Toxicology of Volatile Hydrocarbons. *Am Ind Hyg Assoc J*, 35 (1974), 511-518.
42. Thelestam M, Curvall M, Enzell C R. Effects of Tobacco Smoke Compounds on the Plasma Membrane of Cultured Human Lung Fibroblasts. *Toxicology*, 15 (1980), 203-217.
43. Van Duuren B I., Goldschmidt B M. Cocarcinogenic and Tumorpromoting Agents in Tobacco Carcinogenesis. *J Nat Cancer Inst*, 56 (1976), 1237-1242.
44. Van Gemert I. H., Nettenbreijer A H. Compilation of Odour Threshold Values in Air and Water. National Institute for Water Supply, Voorborg, Netherlands, June 1977.
45. Weast R C (ed). *Handbook of Chemistry and Physics*. 60th edition. CRC Press, USA 1981.

APPENDIX I Liste over tilladte eller anbefalede grænser for luftens indhold af n-decan-, n-undecandampe og lignende alkaner.

Land	mg/m ³	År	Emne	Anm.	Ref.
Rumænien	1000	1975	Alifatiske carbonhydrider		3
Sovjetunionen	300	1978	Mættede alifatiske carbonhydrider C ₁ -C ₁₀	g	2
Sverige	500	1985	Dekaner og højere alifatiske carbonhydrider	KTV	1

g = gas

KTV = korttidsværdi.

REFERENCER

1. Arbetskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1984:5, Liber Tryck, Stockholm (1984).
2. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt Luft 39 (1979), 56-62.
3. 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). (ISBN 92-2 - 102326-5).

APPENDIX II Prøvetagning og analyse af n-decan og n-undecan i luft.

Udtagning af korttidsprøver af n-decan og n-undecan kan foretages enten i Douglassæk, Tedlar-, Mylar- eller Saran-poser, glasrør eller gaspipetter (1, 2, 4).

Udtagning af prøver over længere tid kan foretages enten ved adsorption i kul eller silikarør. Carbonhydriderne kan desorberes fra silikarørende ved varmedesorption eller med hexan (3, 4), og fra kulrørene med N,N-dimethylformamid (2) eller hexan (3).

Analysen foretages ved gachromatografi eventuelt kombineret med massepektroskopi eller ved højtryksvæskechromatografi med ultraviolet eller fluorescens detektor.

REFERENCER

1. Cohr K-H, Stockholm J. Eksponering af mennesker for mineralsk terpentin. II. Analysemetoder. Rapport nr. 2/1979, pp 23-44. Arbejdstilsynet, Arbejds miljøinstituttet, København 1979
2. Cohr K-H, Stockholm J. Eksponering af mennesker for mineralsk terpentin. IV. Koncentrationer i alveoleluft og veneblod under bygningsarbejde. Rapport nr. 3/1979, pp 27-51. Arbejdstilsynet, Arbejds miljøinstituttet, København 1979
3. McDermott HJ, Killiany SE. Quest for a gasoline TLV. Am Ind Hyg Assoc J 39 (1978) 110-117.
4. WHO. Environmental health Criteria 20: Selected petroleum products. World Health Organization, Geneva 1982

Appendix III Dokumenter publiceret af Nordisk Ekspertgruppe:

1.	Formaldehyd (erstattes af dok.nr. 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2.	Toluen	"	1979:5
3.	Trikloretylen	"	1979:13
4.	Styren	"	1979:14
5.	Metylenklorid	"	1979:15
6.	Oorganisk bly	"	1979:24
7.	Tetrakloretylen	"	1979:25
8.	Krom	"	1979:33
9.	Diisocyanater (erstattes af dok.nr. 58)	"	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 (erstattes af dok.nr. 68)	"	1980:19
17.	1-Butanol	"	1980:20
18.	Koppar	"	1980:21
19.	Epiklorhydrin	"	1981:10
20.	Bensen	"	1981:11
21.	Metylkloroform (1,1,1-trikloretan)	"	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 metylcyklopentadienylmangantrikarbonyl, MMT	"	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

Arbete och Hälsa

37. Formaldehyd (erstatter dokument nr. 1)	"	1982:27
38. Dimetylformamid	"	1982:28
39. Asbest	"	1982:29
40. Dihydrogensulfid	"	1982:31
41. Hydrogenfluorid	"	1983:7
42. Acrylater och methacrylater	"	1983:21
43. Metyletylketon	"	1983:25
44. Propylenglykol	"	1983:27
45. Nitroösa gaser	"	1983:28
46. Motorbensin	"	1984:7
47. Halotan	"	1984:17
48. Saveldioxid	"	1984:18
49. Furfurylalkohol	"	1984:24
50. Benomyl	"	1984:28
51. Fenol	"	1984:33
52. Klornequatklorid	"	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. Disocyanater (erstatter dokument nr. 9)	"	1985:19
59. Oorganiskt kvicksilver	"	1985:20
60. Propylenoxid	"	1985:23
61. Redestilleret petroleum (Fotogen)	"	1985:24
62. Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater	"	1985:34
63. Cyklohexanon och cyklopentanon	"	1985:42
64. Mineralsk terpentintacknafta	"	1986:1
65. Allylalkohol	"	1986:8
66. Vinylklorid	"	1986:17
67. Etylbenzen	"	1986:19
68. n-Hexan (erstatter dokument nr. 16)	"	1986:20
69. Acetaldehyd	"	1986:25
70. Ozon	"	1986:28
71. Ammoniak	"	1986:31
72. Aceton	"	1986:39
73. Arsin	"	1986:41
74. Metyl bromid	"	1987:18

Indsendt til publicering 1987-05-25

INSTRUKTION FÖR FÖRFATTARE

INNEHÅLL

I Arbete och Hälsa publiceras arbeten som utförts vid institutet för arbetsmiljöforskning eller under medverkan av personal vid institutet för arbetsmiljöforskning samt arbeten som utförts på uppdrag av institutet för arbetsmiljöforskning. Innehållet skall i första hand bestå av vetenskapliga originalarbeten, men även litteraturoversikter och liknande accepteras, om så anses befogat.

Språket i Arbete och Hälsa är svenska. I undantagsfall kan publicering på annat språk beviljas, om särskilda omständigheter föreligger.

MANUSKRIFT

Manuskripten maskinskrivs på A4-papper med ca 2 cm vänster- och 2½ cm högermarginaler, lämpligen med 1½ kuggs radavstånd. Observera att manuskriptet kommer att återges i samma skick som det utskrivits. Manuskriptet inleds med ett titelblad, som på mitten uppstår titeln (med versaler) och därunder författarnamnen. I övre vänstra hörnet skrivs Arbete och Hälsa, följt av årtal och löpnummer, t ex 1987:22. Detta nummer utsätts efter uppgift från informationsenheten (ADI), arbetarskyddsstyrelsen, tel 08-7309358.

På sid 3 skrivs om så är lämpligt ett kort förord som redogör för varför och hur arbetet utförts, t ex om det ingår i ett större projekt. I förordet bör även omnämnas personer som deltagit i arbetet utan att stå som medförfattare. Om många namn måste uppräknas, kan de förtecknas på sid 2 som eljest är tom. Förordet undertecknas av projektledaren/enhets- eller sektionschefen. På sid 4 bör innehållsförteckningen skrivas om inte manuskriptet är mycket kort.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningar på svenska och engelska (Summary) skrivs efter texten. De bör omfatta högst ca 100 ord och inledas med arbetets titel och författare samt löpnummer och uppgifter om sidantal, t ex Arbete och Hälsa 1980:5, sid 1-34. Efter texten utsätts nyckelord på svenska resp engelska (högst 10 per artikel). Språkgranskning av Summary kommer att ske i samband med att arbetet utsänds till referenter.

LITTERATURREFERENSER

Litteraturreferenser sätts under denna rubrik efter sammanfattningarna och anges enligt följande:

- 1 Axelson N O, Sundell L. Mining, lung cancer and smoking. Scand J Work Environ. Health, 4(1978), 45-52.
- 2 Birmingham D J. Occupational dermatoses. In Clayton G D and Clayton F E (Eds), Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Ed, Vol I, pp 203-235. John Wiley Sons, New York 1978.

Referenslistan uppställs alfabetiskt med nummer i ordningsföljd.

Referenser anges i texten genom referenssiffran inom parentes.

Opublicerade data upptas ej i referenslistan utan i texten enligt: Pettersson (opubl 1975).

Förkortningar av tidskrifter anges enligt Index Medicus.

Om originalartikeln ej varit tillgänglig för författaren kan istället någon referattdiskrift citeras.

För artiklar som ej är skrivna på nordiskt språk eller engelska, tyska eller franska, anges i stället titeln på engelska med angivande av originalspråk enligt följande:

- 3 Dautov F F. Hygienic evaluation of air pollution with benzo(a)pyrene and toxic substances in the production of high-pressure polyethylene and organic peroxides. (Original på ryska). Gigiena Truda 22 (1978), h. 2, sid 1-4.

Formuleringen av titel bör tas från artikelns engelska sammanfattning om sådan finns, annars ur lämplig referattdiskrift, t ex Chemical Abstracts.

FIGURER

Figurer sätts in i texten. Figurerna numreras i följd och förses med text, som förklarar innehållet i figurerna oberoende av texten i övrigt.

TABELLER

Tabell numreras löpande och förses med text, som förklarar tabellernas innehåll. Samma data bör ej återges både i tabell- och figurform.

På sista sidan längst ned skall anges dagen då manuskriptet inlämnas till redaktionen "Insänt för publicering 1984-00-00".

REDAKTÖR: Irma Åstrand. Institutet för arbetsmiljöforskning, 171 84 SOLNA, tel 08-7309305.

REDAKTIONSKOMMITTÉ: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz, Olof Vesterberg.