

40. **Bengt Järholm, Håkan Arvidsson, Björn Bake, Gunnar Hillerdal och Claes-Göran Westrin:**  
Pleuraplack – asbest – ohälsa.
41. **Per Löfstedt, Kjell Englund, Asta Lindmark och Ulf Landström:**  
Buller, vibrationer och vakenhet under helikopterflygning.
42. **H. Savolainen:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 63. Cyklohexanon och cyklopentanon.
43. **Ed. Sture Elnäs, Ingvar Holmér och Bjarne W Olesen:**  
Arbetsplatsens klimat. Mätning och bedömning.
- 1986:
1. **Ulla Hass och Mette Boland Prior:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 64. Mineralisk terpentintacknafta.
2. **Gösta Gemne, Lena Ekenvall, Jan-Erik Hansson och Ing-Marie Lidström:**  
Skadlig inverkan av hand-arm-vibrationer. En försäkringsmedicinsk bedömningsmodell.
3. **Urban Kjellén, Ewa Menckel, Jens Lauritsen och Pekka Majjala:**  
Utredning av arbetsolycksfall och tillbud som del i ett lokalt skyddsinformations-system.
4. **Gunnar Rosén och Ing-Marie Andersson:**  
Formaldehyd och lösningsmedelsexponering vid industriell målning med syrahärdade lacker.
5. **Lars Eklund, Jan-Erik Hansson och Steve Kihlberg:**  
Slipskivans inverkan på vibrationsnivån i slipmaskiner.
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 glykoletrar 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 skorstensfejare.
16. **Bengt Sjögren, Carl-Gustaf Elinder, Vita Lids och Giorgio Chang:**  
Upptag och utsöndring av aluminium vid svetsning.
17. **Siri Storetvedt Heldaas:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 66. Vinylklorid.
18. **Rolf Alexandersson, Göran Hedenstierna, Lars Belin, Gunnar Rosén och Kjell Wimander:**  
Sänkt lungfunktion hos justerungsverkare. 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 litteraturstudie.
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 trädgårdsnäringen.
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-Märit Hagner, Mats Hagberg, Ulf Hammarström, Margaretha Johansson och Margaretha Marklund:**  
Fysisk belastning vid golvvård med svivel- och skjutmetod.

## NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

74.

METYLBROMID

av

Åke Swensson

Solna, 1987

ISBN 91-7464-348-7

ISSN 0346-7821

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

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

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

Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Björn Gylseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Ake Swensson, ordf	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Institutionen för arbetslivsforskning Kungl Tekniska Högskolan, Stockholm
Vesa Vaaranen	Institutet för arbetshygien Helsingfors

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

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

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

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

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värdering av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av med dr Åke Swensson, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Referent: U Ulfvarson, Institutionen för arbetslivsforskning, Kungl Tekniska Högskolan, Stockholm.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 1986-08-19 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

	<u>Sid</u>
BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	8
TOXIKOLOGI	8
1. Metabolisk modell	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Andningsorganen	9
1.1.2. Huden	9
1.1.3. Matsmältningskanalen	10
1.2. Distribution	10
1.3. Metabolisering	11
1.4. Eliminering	13
1.4.1. Lungorna	13
1.4.2. Njurarna	13
1.4.3. Mag-tarmkanalen	14
1.4.4. Övriga vägar	14
1.5. Biologiska halveringstider	15
1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen	15
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	16
3. TOXICITET	17
4. ORGANEFFEKTER	18
4.1. Hud och slemhinnor	18
4.2. Andningsorganen	18
4.3. Mag-tarmkanalen	19
4.4. Levern	19
4.5. Njurar	19
4.6. Blod och blodbildande organ	20
4.7. Centrala nervsystemet	20
4.8. Perifera nervsystemet	22
4.9. Ögon	23
4.10. Gonader	23
4.11. Foster	23
5. ALLERGI	23
6. GENOTOXICITET	23
7. CANCER	24
8. EXPONERINGSINDIKATORER	25
8.1. Bestämning av metylbromid i luften	25

8.2.	Biologiska indikatorer	25
9.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	26
10.	FORSKNINGSBEHOV	32
11.	VÄRDERING	32
12.	SAMMANFATTNING	33
13.	SUMMARY	33
	LITTERATUR	35
	APPENDIX I	44
	Referenser till Appendix I	46
	APPENDIX II.	48

## BAKGRUND

Metylbromid framställs genom direkt bromering av metan eller genom hydrobromering av metanol.

Metylbromid har mycket olika användningsområden. I kemisk industri används den som metyleringsmedel. Tidigare har den haft omfattande användning som eldsläckningsmedel men sedan ett stort antal olycksfall inträffat med mycket allvarliga förgiftningstillstånd som följd har den i detta sammanhang ersatts av mindre giftiga haloalkaner. Den har också i stor omfattning använts som bekämpningsmedel och är mycket effektiv mot olika skadedjur. Framför allt har den använts för behandling av livsmedel i lagerlokaler samt för jord-desinfektion. Också vid sådan hantering har ett stort antal allvarliga förgiftningsfall inträffat och användningen har minskat.

På grund av metylobromidens stora giftighet är dess användning omgärdad av speciella föreskrifter.

DANMARK: Behandling får utföras endast av personer med speciellt tillstånd av myndighet. Varje tillfälle av jorddesinfektion skall i förväg anmälas till myndighet.

FINLAND: Metylbromidbehandling får utföras endast av firmor med speciell auktorisation. Varje tillfälle skall rapporteras till medicinalstyrelsen.

ISLAND: Metylbromid användes inte som bekämpningsmedel.

NORGE: Metylbromid får användas endast av speciella desinfektörer, användes inte som jorddesinfektionsmedel.

SVERIGE: Metylbromidmedel får inköpas och hanteras endast av personer med speciell behörighet.

FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn	Metylbromid
CAS-nummer	74-83-9
Synonymer	Brommetan
Formel	CH <sub>3</sub> Br
Allmän beskrivning	Vid rumstemperatur färglös gas med mycket svag, i höga koncentrationer kloroformliknande lukt. Löslighet i vatten 0,9 g/lit vid 20°C. Lättlöslig i etyleter, etanol, kloroform. Stabil i luft. Brinner i oxygen. Pyrolyseras vid 800°C
Molekylvikt	94,95
Kokpunkt (vid 101,3 kPa)	4,5°C
Ångtryck (vid 23,3°C)	203 kPa (2 atm)
Spec. vikt (vid-10,0°C)	1,736
Omräkningsfaktorer (25°C, 101,3 kPa)	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,257ppm 1 ppm = 3,89mg/m <sup>3</sup>

Vid kontakt med öppen eld eller het metall sönderfaller metylobromiden under bildning av bl.a. CO<sub>2</sub> och HBr. HBr är starkt korrosiv och kraftigt irriterande för hud och slemhinnor (38, 46, 58, 62, 80, 82, 84).

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

I arbetsmiljösammanhang är upptaget genom lungorna absolut dominerande. Upptag genom huden kan vara av betydelse vid direktkontakt med vätskan eller vid extremt höga exponeringar.

1.1.1. Andningsorganen

Det föreligger en rad förgiftningsfall där exponeringen skett genom inhalation. (Jämför avsnitt 4.)

I försök med råttor som under 6 tim exponerades för 6-35-660-1170 mg/m<sup>3</sup> (1,6 -9,0 - 170 - 310 ppm = 50 - 300 - 5700 - 10.400 nmol/l) beräknades det totala upptaget genom bestämning av <sup>14</sup>C-aktiviteten i djuren och exkret 66 tim efter exponeringen. Upptaget bestämdes till 8,7 - 40 - 660 - 650 µmol/kg djur. Den inhalerade mängden metylobromid beräknades med hjälp av luftkoncentrationen, andningsfrekvensen och andningsvolymen (tidal volume). Det relativa upptaget i lungorna beräknades till 48 - 48 - 38 - 27 %. Det föreligger alltså ett tak för resorptionen (56). I andra undersökningar har visats att upptaget hos råttor sker med första ordningens kinetik upp till luftkoncentrationer där djuren dör. Koncentrationen i kroppen beror på en mycket snabb nonenzymatisk metabolism (3).

Vid exponering av råttor för 35 mg/m<sup>3</sup> (9,0 ppm = 337 nmol/l) steg <sup>14</sup>C-halten i blodet under den första timmen långsamt, därefter ökade den snabbare och linjärt dock med en viss avflackning av kurvan mot slutet av observationstiden på 6 tim. (12)

1.1.2. Huden

I ett sammanfattande översiktsarbete anges att det är oklart om och i så fall i vilken utsträckning metylobromid kan resorberas genom intakt hud vid massiv exponering. Ett ev. upptag anses i vart fall vara negligibelt och fullgott andningsskydd anses ge tillfredsställande skydd (84).

I försök med människohud har dock visats att metylobromid penetrerar huden (85). För ett upptag genom huden vid exponering för höga koncentrationer/-direktkontakt med metylobromid i vätskeform talar också en klinisk iakttagelse. Tre män arbetade under 1,5 tim med insprutning av gas i en sexvåningars kvarn. Alla använde syrgasmask, en man arbetade på grund av värmen med naken överkropp. Noggrann insprutning av gas i trummor mellan källaren och de olika våningarna var besvärlig, stänk av metylobromid slog tillbaka och träffade arbetarna framför allt på bröst, buk och lår. Ingen märkte några obehag under arbetet men alla fick någon timme efter avslutat arbete

typiska subjektiva symtom på metylbromidförgiftning. Den som arbetat med naken överkropp avled, de övriga tillfrisknade (42). Vid direkt hudkontakt med metylbromid och möjligen också vid exponering av huden för höga koncentrationer av gas synes således risk för upptag genom huden av farliga mängder föreligga. Det är att observera att metylbromid lätt penetrerar kläder vilket framgår av att hudskador ofta iakttas även under kläderna (42).

### 1.1.3. Matsmältningskanalen

Uppgifter för människa saknas.

I ett råttförsök har visats att metylbromid resorberas snabbt och fullständigt vid peroral tillförsel (55).

### 1.2. Distribution

I äldre undersökningar har man inte kunnat påvisa metylbromid i vävnader från förgiftningsfall eller från djur i experimentella studier. Detta har ansetts bero på ett mycket snabbt sönderfall av metylbromiden i organismen. Resultaten har bekräftats i nyare undersökningar av material från förgiftningsfall där döden inträtt 6,5 - 36 tim efter en akut kortvarig exponering. Vid bestämning av metylbromidhalten med masspektrografi har man i ett fall påvisat metylbromid i hjärnan i koncentration omkring metodens detektionsgräns (< 1 ppm) men ej i blod eller andra organ. I ett annat fall där döden inträffade 36 tim efter exponeringen kunde metylbromid inte påvisas varken i blod eller andra organ. I ett tredje fall påvisades halter omkring detektionsgränsen i ögats kammarvatten men ej i blod, fett eller hjärna (53).

I inhalationsförsök med råtta som exponerats för 970 mg metylbromid/m<sup>3</sup> (250 ppm) i 8 tim bestämdes med masspektrografi metylbromidhalten i blodet omedelbart efter exponeringen till 0,1 mg/kg, i fett till 10 mg/kg, i hjärna till 0,01 mg/kg och i lever till 0,006 mg/kg. För alla organen hade man en linjär sänkning över tid och efter 24 tim var metylbromidhalten i samtliga organ ca 0,001 mg/kg. Halten i blod och fett hade halverats inom ½ tim (34).

Eftersom metylbromiden sönderdelas så snabbt har man fr.a. studerat fördelningen av sönderdelningsprodukterna. Vid förgiftningsfall har man

påvisat förhöjda halter av brom i blodet, 28 - 400 mg/l (16, 66). I andra fall noterats att serumhalten av brom i förgiftningsfall varit 20 - 500 mg/l (21, 51, 53, 87). Det är att märka att av helblodets brominnehåll finns ca 30-40% i erythrocyter efter tillförsel av NaBr (79). Efter exponering för metylbromid var halten brom i helblod 28 mg/kg och i serum 66 mg/kg (65).

I förgiftningsfall har bromhalten också bestämts i cerebrospinalvätskan. När bromhalten i serum var 187 mg/l var den i cerebrospinalvätskan 46 mg/l (21).

Vid sektion av metylbromidförgiftningsfall var bromhalten i hjärnan 200 mg/kg, i lungorna 130 mg/kg och i levern 180 mg/kg (31).

I försök har råtta exponerats för 35 mg/m<sup>3</sup> (337 nmol/l) av <sup>14</sup>C-metylbromid under 6 tim. Omedelbart efter exponeringen var aktiviteten högst i lunga, binjure, lever och njure, 250 - 130 µmol metylbromidekvivalenter/kg. Hjärnans halt var 54 µmol/kg. Halten i blod var 30 µmol/kg. De närmaste timmarna sjönk halterna snabbt i alla organ utom i levern, där sänkningen var långsammare under hela observationstiden, 60 tim. Fetttväv anges ha analyserats men några resultat redovisas inte (12).

### 1.3. Metabolisering

Metaboliseringen av metylbromid är inte helt klarlagd. I äldre litteratur har man ansett att metylbromid i organismen hydrolyseras till bl.a. metanol och koldioxid (24, 46), vilket har bekräftats i senare studier (12). Duvoir och medarbetare (24) påvisade små mängder metanol och formaldehyd i hjärnan från letala förgiftningsfall. Viner (81) visade förekomst av metanol i urinen från förgiftningsfall.

I ett försök där råtta fick inhalera 970 mg metylbromid/m<sup>3</sup> (250 ppm) under 8 tim, påvisades omedelbart efter exponeringens slut 22 mg metanol/kg i blodet och <10 mg/kg i hjärna, lever och njure. En timme senare var halten i samtliga organ <10 mg/kg (34).

I vattenlösning hydrolyseras metylbromid långsamt till metanol och HBr, snabbare i alkalisk lösning (46, 82). I in vitro försök har visats att metylbromid reagerar med SH- och H<sub>2</sub>N-grupper i olika aminosyror (23, 50). Reaktion in vitro med fria SH-grupper i t ex reducerad glutation har också

påvisats (50). I djurförsök har också visats att halten i levern av reducerat glutation minskar vid exponering för metylbromid och att minskningen blir större när exponeringsgraden ökar (2).

Det anses att konjugering av metylbromid till glutation är en viktig del i nedbrytningen av metylbromid. Roycroft (69a) visade att metylbromid ökade aktiviteten av S-alkyltransferas samtidigt som halten av icke-protein-SH--halten sjönk, vilket skulle visa en konjugering av metylbromid till sulfhydrylgruppen i glutation. Utöver reaktion med sulfhydrylgrupper kan metylbromid undergå nukleofil substitution med andra substrat, N-metylst substitution med åtskilliga aminosyror inkl glycin, alanin, valin, leucin och glutaminsyra, vilket har visats invitro av Alexeeff och Kilgore (1).

Bond et al (12) förmodar att metylbromid i organismen omsättes på liknande sätt som andra metylhalider. Kornbrust och Bus (47) antar på basen av sina studier att metylklorid reagerar med glutation och bildar S-metylglutation som vidaremetaboliseras och kan utsöndras i urinen. Barnsley och Young (8) anser att metyljodid metaboliseras på flera olika vägar vilket resulterar bl a i S-metylcystein och metylmerkaptursyra, som utsöndras i urinen.

Sänkning av organismens glutationhalt före exposition minskar utsöndringen av aktivitet i såväl urin som genom exhalation (47).

Injektion av cystein på råttor 5 min efter exponering för säkert dödlig dos medförde överlevnad av djuren och väsentlig reduktion av förgiftningssymtom (60).

Det är en allmänt utbredd uppfattning att reaktionen till stor del sker non-enzymatiskt (3, 23).

Metylbromid spaltas mycket snabbt i olika organ. Vid exponering av råttor för 970 mg/m<sup>3</sup> metylbromid (250 ppm) under 8 tim steg halten av metylbromid i organen snabbt under den första timmen men låg därefter i stort sett konstant. Halten av brom steg hela tiden. Efter exponeringens slut halverades halten av metylbromid i blod och fett inom 30 min (34).

#### 1.4. Eliminering

##### 1.4.1. Lungorna

Det finns inga uppgifter om eliminering av metylbromid via lungorna hos människa.

Vid tillförsel till råttor av <sup>14</sup>C-metylbromid intraperitonealt eller peroralt i dosen 23,7 mg/kg (250 µmol/kg) exhaleras inom 72 tim 20 resp 4 % av aktiviteten som oförändrad metylbromid. 45 resp 32 % av aktiviteten exhalerades i form av CO<sub>2</sub>. Halva den exhalerade mängden aktivitet hade exhalerats inom 3 - 4 tim och praktiskt taget hela mängden inom 24 tim. Ingen oförändrad metylbromid exhalerades senare än 7 tim efter intraperitoneal tillförsel. Efter peroral tillförsel skedde exhaleringen av aktivitet initialt något mindre snabbt än efter intraperitoneal tillförsel (55).

I försök med råttor som under 6 tim fick inhalera <sup>14</sup>C-metylbromid i koncentrationer mellan 6 och 1170 mg/m<sup>3</sup> exhalerades under 65 tim 47 - 50 % av aktiviteten som CO<sub>2</sub>. Utvädringen av aktivitet som CO<sub>2</sub> var i stort sett avslutad efter de 10 första tim. Som oförändrad metylbromid exhalerades 0,4 - 4% av aktiviteten, större procentandel ju större exponeringen varit (12, 56).

##### 1.4.2. Njurarna

Det finns i litteraturen inga uppgifter om utsöndring i urinen av oförändrad metylbromid.

Vid förgiftningsfall har ökad bromutsöndring i urinen konstaterats (66). Hos personer som arbetat med metylbromid som bekämpningsmedel har konstaterats högre halter av brom i urinen än hos icke exponerade personer, 9 mg/l mot 6,3 mg/l. De exponerade hade inte haft några förgiftningssymtom (36). Alkalibromiden elimineras huvudsakligen genom njurarna (78, 79).

Vid tillförsel av <sup>14</sup>C-metylbromid till råttor i dosen 23,7 mg/kg (250 µmol/kg) intraperitonealt eller peroralt eliminerades inom 72 tim, 16 resp 43 % av aktiviteten i urinen. Utsöndringen kom igång långsammare vid peroral än vid intraperitoneal tillförsel (55).

Vid inhalationsförsök med råtta med 35 mg  $^{14}\text{C}$ -metylbromid/ $\text{m}^3$  (337 nmol/l) under 6 tim utsöndrades 23 % av aktiviteten i urinen inom 65 tim (12). Vid exponering på samma sätt med olika koncentrationer, 6 -1170 mg/ $\text{m}^3$ , under 6 tim noterades att 18 - 23 % av den upptagna aktiviteten utsöndrades inom 20 tim (56). Ingen oförändrad metylobromid kunde påvisas i urinen (12).

Utsöndringen i urinen av brom är i hög grad beroende av tillförseln av kok-salt. I råttförsök ökade bromutsöndringen 10 ggr om kloridintaget ökade från 10 till 150 mg/dag och djur (12).

#### 1.4.3. Mag-tarmkanalen

Det finns inga uppgifter för människa om utsöndring i faeces av metylobromid eller metaboliter efter exponering för metylobromid.

Brom utsöndras via ventrikelslemhinnan men återresorberas snabbt och effektivt i tarmen (77, 78).

I försök med råtta har någon oförändrad metylobromid icke påvisats i faeces (12). Vid intraperitoneal eller peroral tillförsel till råtta av  $^{14}\text{C}$ -metylobromid i dosen 250 mg/kg utsöndrades via gallan 26 % av aktiviteten inom 4 tim men återresorberades snabbt i tarmen. Aktiviteten i faeces var endast 1 - 2 % av tillförd mängd under 72 tim (55). Efter inhalationsförsök med  $^{14}\text{C}$ -metylobromid med exponering av råtta för 6 -1170 mg/ $\text{m}^3$  under 6 tim påträffades endast ca 2 % av den upptagna aktiviteten i faeces inom 65 tim (12, 56).

#### 1.4.4. Övriga vägar

Hos en grupp arbetare som var exponerade för metylobromid men ej företedde några förgiftningssymtom var halten av brom i hår ca tre gånger så hög som hos icke-exponerade (11,2 mot 4,2  $\mu\text{g/g}$ ). Hos en arbetare med misstänkt metylobromidförgiftning var halten i hår 400  $\mu\text{g/g}$ . När han 1,5 år senare återgått i arbete, var halten 11,5  $\mu\text{g/g}$  (65).

#### 1.5. Biologiska halveringstider

Beträffande metylobromid finns inga uppgifter för människa.

Vid försök på råtta med inhalation av metylobromid i koncentrationen 970 mg/ $\text{m}^3$  (250 ppm) under 8 tim kunde omedelbart efter exponeringens slut metylobromid påvisas i blod, fettväv, hjärna, lever, njure och muskel (p. 1.2). I blod och fettväv sjönk koncentrationen till hälften inom 30 min. Den mycket låga koncentrationen i hjärna och lever sjönk något långsammare (34).

För människa anges efter tillförsel av alkalibromider halveringstiden för blodkoncentrationen av brom vara ca 12 dygn (79). Vid allvarliga fall av metylobromidförgiftning anges halveringstiden för S-Br-koncentrationen vara ca 16 dygn (65). Utsöndring av brom i urinen är starkt beroende av kloridintaget och ökas med stegrat kloridintag (67).

Efter inhalation av  $^{14}\text{C}$ -metylobromid var exhalationen av aktiviteten i form av  $\text{CO}_2$  hos råtta tvåfasig med halveringstiderna 4,1 och 17 tim. Halveringstiden för koncentrationen av aktivitet i urinen 9,9 tim och halveringstiderna för koncentrationen av aktivitet i blod 8 tim, i lever 33 tim, i hjärna 5 tim (56).

#### 1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen

I cellodling verkar tillsats av GSH hämmande på toxiciteten av metylobromid (64).

I försök på råtta visades att minskning av GSH mängden i kroppen minskar metaboliseringen av metylklorid mätt som eliminering av  $^{14}\text{C}$  i urinen och exhalering som  $\text{CO}_2$  (47).

Kloridintaget påverkar utsöndringen av brom så att ökat kloridintag ger ökad bromidutsöndring (67).



## 2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

De toxikologiska mekanismerna för metylbromidverkan är inte helt klarlagda (34).

Miller och Haggard (59) ansåg effekten bero på att metylbromid till skillnad från bromjoner kan passera cellmembranen. Den skulle sedan hydrolyseras intracellulärt, en intracellulär bromism. Teorin har diskuterats och gjorts osannolik i senare arbeten (16, 17). Metanol har påvisats i blod och urin vid metylbromidförgiftning (24, 81). I djurförsök har metanol påvisats i blodet efter förgiftning med metylbromid men halterna var mycket låga i olika organ, sjönk därtill mycket snabbt efter avslutad exponering. Tidigare ansågs metanol kunna vara orsak till förgiftningen, men detta anses numera icke vara fallet. Den bildade mängden metanol är för liten och därtill stämmer förgiftningsbilden inte alls (1). Den allmänna uppfattningen är att toxiciteten är att hänföra till metylbromidmolekylen själv och inte till någon av dess metaboliter (34, 39a).

I in vitro-försök har visats att metylbromid i vattenlösning reagerar med olika aminosyrors NH<sub>2</sub>- och SH-grupper (23, 50). I vävnadsodlingsförsök har visats att metylbromid kan reagera med äggvitor och andra cellkomponenter. Metaboliter har inte samma effekt (64). I djurförsök har visats att exponering för metylbromid ger en sänkning av noradrenalinhalten i hypotalamus och av cAMP i cerebellum men ej i striatum (34).

## 3. TOXICITET

Systematiska provningar av toxiciteten är sparsamt förekommande.

Tabell 1 Uppgifter om LD<sub>50</sub> och MLD\* för olika djurslag.

Djurart	Tillförselsätt	mg/kg	Ref
Råtta	Peroralt i jordnötsolja	LD <sub>50</sub> = 214	(18)
Råtta	Peroralt i olivolja Obs.tid 7 tim	LD <sub>50</sub> = <100	(59)
Kanin	Peroralt i olivolja	MLD = 130	(43)
Kanin	Peroralt i olivolja	MLD = 60-65	(22)

\*MLD = minsta dödliga dos

Tabell 2. Bestämning av LC<sub>50</sub> för olika djurslag.

Djurslag	Exponeringstid	mg/m <sup>3</sup>	ppm	Ref.
Mus	1 tim	4680	1200	(2)
	0,5 "	6600	1700	(7)
Råtta	8 "	1200	302	(34)
	0,5 "	11000	2900	(7)

Dosresponskurvan vid bestämning av LC på mus är mycket brant. Skillnaden mellan LC<sub>10</sub> och LC<sub>90</sub> motsvarar en fördubbling av dosen (2). Beträffande toxiciteten vid upprepad tillförsel jfr punkt 10 och tabell 4.

#### 4. ORGANEFFEKTER

##### 4.1. Hud och slemhinnor

Vid exponering för höga halter av metylbromid, vid olycksfallsexponeringar, uppkommer ofta men ej alltid hudskador. Dessa kommer i allmänhet med flera timmars latenstid, inleds med stickningar och en brännande känsla i huden, klåda. Senare tillkommer rodnad och blåsbildning (9, 10, 13, 14, 42, 68). I allmänhet är hudreaktionerna förenade med påtagliga allmänsymtom, men ej alltid. Även kraftiga hudreaktioner med bullösa blåsbildningar kan vara förenade med endast obetydliga allmänsymtom (32). Också en kraftig akut-exponering vid direkt sprut mot huden behöver inte ge någon hudreaktion (15, 51). Å andra sidan finns iakttagelser att även relativt små upprepade exponeringar kan ge hudirritation även då de enstaka exponeringarna inte gett någon effekt (13). Detta stämmer väl med uppgifter från en enkätstudie bland personal som arbetat med förpackning av metylbromid vid en fabrik. Här uppgav sig 25 % av de tillfrågade ha haft hudskador i form av irritation, rodnad och blåsbildning. De hade inte haft några allmänsymtom (83). Av en japansk översikt framgår att hudskador inte är särskilt vanliga vid allmänförgiftningar (6). Detta stämmer väl med den uppfattning man får vid genomgång av publikationer om akuta allmänförgiftningar.

Smärtor och irritation i ögats bindehinna beskrivs ibland i samband med exponering för höga lufthalter, dock långt ifrån i alla fall (15, 16, 27, 28, 51, 53). Symtomen från bindhinnorna är inte särskilt framträdande vid akuta förgiftningar. Även för bindhinnan har symtomen varit ringa i fall av sprut mot ansiktet (15, 51).

##### 4.2. Andningsorganen

I allvarliga akuta förgiftningsfall utvecklas ofta, men ej alltid, lungödem (6, 16, 27, 51, 53, 65a, 69, 73, 74). Endast i något enstaka av dessa förgiftningsfall rapporteras irritation i näsa, trachea och bronker.

I lindrigare fall, dock fortfarande med mycket allvarliga neurologiska symtom, finns inga iakttagelser av inverkan på andningsorganen (6, 16, 53, 65a). Här finns inte heller några uppgifter om irritation i näsa, svalg eller trachea-bronker.

I djurförsök har lungödem noterats först vid exponering för höga koncentrationer  $3100 \text{ mg/m}^3$  (800 ppm) eller mer (2, 39).

I ett försök med kontinuerlig exponering av råttor under tre veckor för  $40 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) noterades ökad relativ lungvikt, (huvudsakligen beroende på sjunkande kroppsvikt) och blödningar i lungorna. Exponering på samma sätt för  $3,9 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm) eller  $20 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm) gav inga iakttagbara effekter på lungorna (71).

##### 4.3. Mag-tarmkanalen

I akuta förgiftningsfall förekommer initialt illamående och kräkningar, som torde vara centralt utlösta, jfr p. 4.7. I litteraturen finns något enstaka akut förgiftningsfall där man noterat magsmärtor och vattentunna diarrer (53).

I djurförsök har hos möss konstaterats blödningar i colon vid exponering för letala koncentrationer (2). Vid peroral tillförsel av 56-70 mg/kg i olivolja uppkom hos kanin slemhinneskador i magsäck och tolvfingertarm med blodöversyllnad och blödningar (22).

##### 4.4. Levern

Levern är inte något framträdande målorgan vid metylbromidförgiftning. För människa anges i allmänhet inga förändringar i levern vid letala akuta förgiftningsfall (27, 51, 53, 54, 66, 69, 74, 86).

I djurförsök har visats att exponering av möss för  $4700 \text{ mg/m}^3$  (1200 ppm) under 1 tim gav leverskador.  $LC_{50}$  angavs till  $4680 \text{ mg/m}^3$  (1200 ppm) (2). Kontinuerlig exponering av råttor under 3 veckor för  $40 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) gav minskning av absoluta och relativa levervikten, ökning av S-ASAT och S-LDH samt minskning av kolinesterasaktiviteten (71).

##### 4.5. Njurar

Vid akuta förgiftningar med letal utgång har oliguri - anuri ofta iakttagits. Vid sektionen har tubulusnekroser iakttagits (16, 19, 26, 53, 65a, 69). Dock har också i sådana svåra letalt förlöpande fall ibland noterats att njurfunktionen varit normal. I de fall sektion gjorts har tubuli då

visats vara normala (51, 53, 54, 58).

I allvarliga fall, som efter längre eller kortare tids sjukdom gått till defektläkning har ibland i det akuta skedet noterats oliguri, proteinuri, hematuri. Skadorna har varit reversibla och njurfunktionen helt normaliserats (4, 9, 16, 27, 53, 65a, 74).

I lindriga fall utan väsentliga neurologiska symtom har några njurskador inte observerats.

I djurförsök har njurskador konstaterats först vid exponering för mycket höga, subletala doser. Hos mus har påvisats njurskador efter exponering för  $3500 \text{ mg/m}^3$  (900 ppm) under en timme.  $LC_{50}$  angavs till  $4680 \text{ mg/m}^3$  (1200 ppm) (2).

#### 4.6. Blod och blodbildande organ

I allvarliga, akuta fall har ofta noterats leukocytos i det initiala skedet (43). Detta uppfattas rimligen vara en sekundäreffekt till lungskada, ofta utvecklas lungödem och bronkopneumonier i det tidiga förloppet.

#### 4.7. Centrala nervsystemet

I akuta förgiftningsfall ger sig förgiftningen först tillkänna med yrselkänsla, illamående och kräkningar, som vid perakut förgiftning kan inställa sig under pågående exponering efter några minuter. I mindre akuta fall kommer symtomen efter några timmar i arbetet till något tiotal timmar efter exponeringens slut. Efter längre eller kortare intervall eller i perakuta fall praktiskt taget samtidigt utvecklas neurologiska symtom. Först kommer stelhetskänsla eller okontrollerbara ryckningar i någon muskel eller lem. Symtomen utvecklas mer och mer till kontinuerliga myoklonier, generella epileptiska anfall som kan övergå i status epilepticus och koma. Dödligheten är hög och den omedelbara dödsorsaken är ofta lungödem och andningsinsufficiens. I överlevande fall sker en långsam till mycket långsam mer eller mindre långt gående regress av symtomen under månader till år. Efter de allvarliga förgiftningarna kvarstår mer eller mindre invalidiserande resttillstånd fr a i form av kraftig tremor, intensiv intentionstremor, koordinationsrubbningsar, myoklonier, epileptiska anfall (4, 16, 19, 26, 27, 51, 53, 54, 57, 65a, 66, 86).

Den neurologiska bilden är mycket varierande men domineras helt av motoriska symtom. Sensibilitetsrubbningsar omnämnes sällan i beskrivningar av dessa svåra akuta förgiftningsfall. Fr a har man symtom på skador i lillhjärnan och i centrala ganglier. I enstaka fall omnämnes hjärnatrofi som följd av förgiftningen (6). Andersen och medarbetare (4) relaterar ett mycket allvarligt förgiftningsfall där man vid CT-scanning påvisade en progredierande hjärnatrofi som blev stationär 35 dygn efter sjukdomsdebuten. Ingående undersökningar av centrala nervsystemet vid sektion av akuta förgiftningsfall har visat diffusa förändringar i storhjärnan med neuronbortfall. Vidare har man iakttagit mycket allvarliga skador med massiva neuronbortfall fr a i lillhjärnan och i olika centrala ganglier (26, 27, 69).

Vid mera låggradig exponering under längre tid utvecklas symtomen smygande under veckor till månader och symtombilden får en något annan utformning med trötthet, huvudvärk, konvergens- och ackommodationssvårigheter, domningar fr a i fötter och händer, hypestesier, minnessvårigheter, sluddrande tal, bredspårig gång (14, 16, 17, 40, 41, 45, 87). I en del fall har man iakttagit hallucinationer för syn och hörsel, förvirringstillstånd, psykisk agitation till klart maniska tillstånd (6, 14, 37, 40, 54, 74, 87). Om exponeringen avbrytes behöver symtomen ej utvecklas vidare utan går tillbaka inom några månader. Vid fortsatt exponering utvecklas symtombilder som vid den akuta förgiftningen.

Watrous (83) undersökte 90 personer som under två veckor varit exponerade för mindre än  $140 \text{ mg metylbromid/m}^3$  (35ppm) i en fabrik. Av dessa hade 31 lätta och vaga symtom som huvudvärk, yrselkänsla, fokuseringssvårigheter och ibland synsvårigheter med dimsyn, muskelsmärter. Vid neurologisk undersökning noterades intet anmärkningsvärt. Alla besvär gick tillbaka inom två veckor sedan exponeringen upphört. Clarke och medarbetare (16) anger att vid exponering under längre tid för koncentrationer upp till  $140 \text{ mg/m}^3$  (35ppm) domineras symtombilden av illamående, matleda, huvudvärk, muskelsmärter. Alla besvär gick snabbt tillbaka när exponeringen upphörde. Liknande erfarenheter rapporteras av andra författare (6, 45).

I djurförsök domineras den neurologiska sjukdomsbilden av motoriska symtom, förlamningar och kremper (1, 2, 5, 39).

#### 4.8. Perifera nervsystemet

Vid metylbromidförgiftning till följd av låggradig långvarig exponering har beskrivits symtom från perifera nervsystemet, domningar, parestesier och pareser från extremiteterna (14, 15, 25, 45, 72). I en del fall anges nedsättning av hudsensibilitetens olika kvaliteter i händer och fötter av typen handsk-strumpanestesi (14, 72). Enstaka beskrivningar finns av nedsättning av vibrationssinnet i fötter och ben upp till knäna (6, 25, 45). I beskrivningar av akuta, svåra förgiftningsfall saknas dessa symtom.

Ledningshastigheten i perifera nerver har undersökts endast i ett fåtal fall. Schaumberg och Spencer (72) har noterat nedsatt ledningshastighet. Chavez och medarbetare (15) noterade i n. peroneus normal ledningshastighet men låga amplituder.

Vid exponering av kaniner för 250 mg metylbromid/m<sup>3</sup> (65 ppm) 7,5 tim/dag 4 dgr/vecka under 4 veckor, sammanlagt 100 tim, började djuren förlora i vikt efter andra veckan och vid slutet av försöket hade de pareser. Ledningshastigheten var reducerad i nn. ischiadicus och ulnaris jämfört med resultat före exponeringen (5). Förändringarna gick långsamt tillbaka efter exponeringens slut (70). Kaniner som exponerades för 105 mg/m<sup>3</sup> (27 ppm) 7,5 tim/dag 4 dgr/vecka, sammanlagt 900 tim under en period av 8 mån, visade något lägre tillväxt än kontrolldjuren men företedde inga beteenderubbningar. Ledningshastigheten i perifera nerverna var inte påtagligt förändrad (70). I äldre försök noterade Irish et al (39) pareser hos kanin efter långvarig exponering för 130 mg/m<sup>3</sup> (33 ppm). Om gränsen för nervskada hos kanin ligger i området 105-130 mg/m<sup>3</sup> eller om skillnaden i resultat kan bero på detaljskillnader i exponering eller analysmetoder kan inte avgöras.

Vid försök med råttor som exponerades för 250 mg/m<sup>3</sup> (65 ppm) 7,5 tim/dag 4 dgr/vecka under 4 veckor, noterades inga allmänreaktioner och ingen påverkan på ledningshastigheten i perifera nerver (5). Råttor som exponerades för 215 mg/m<sup>3</sup> (55 ppm) 6 tim/dag 5 dgr/vecka under 36 veckor fördelade på ett år, sammanlagt 1080 tim, visade ingen påverkan på viktutveckling, beteende och ledningshastighet i perifera nerver (70).

#### 4.9. Ögon

Konvergens och ackommodationssvårigheter är inte sällan förekommande speciellt vid långvarig låggradig exponering. Besvären är reversibla. Mera sällan utvecklas nedsättning av synskärpan (reversibelt), nedsättningen av synskärpan kan utvecklas långsamt till blindhet efter några veckor men även dessa symtom går tillbaka på veckor, abnormiteter i retinogrammet, synfältsinskränkningar och centrala skotom, som kan gå tillbaka, rubbningar i färgseendet. I ett fall beskrevs inte endast diplopi utan vederbörande såg 4-5-dubbelt (14, 15, 28, 44).

#### 4.10. Gonader

Uppgifter saknas om inverkan av metylbromid på gonaderna hos människa.

#### 4.11. Foster

Exponering av råttor under gestationsdagarna 1-19 för 80 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm) eller 270 mg/m<sup>3</sup> (70 ppm) 6 tim/dag hade ingen negativ effekt på honorna, gav ingen fetotoxicitet och hade ingen teratogen effekt. Kaniner som exponerades för 80 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm) under gestationsdagarna 1 - 15 företedde inga tecken på förgiftning. Dosen hade inga fetotoxiska eller teratogena effekter (29, 75).

#### 5. ALLERGI

Inga uppgifter påträffade.

#### 6. GENOTOXICITET

I Ames test med Salmonella typhimuriumstammarna TA 100 och TA 1535 konstaterades ökad mutationsfrekvens. Test med stammarna TA 1537, TA 1538 och TA 98 gav ingen ökning av mutationsfrekvensen. I test med TA 100 var mutationsfrekvensen dosberoende och steg med dosen till en lufthalt av 5000 mg metylbromid/m<sup>3</sup> för att därefter falla abrupt när dosen blev toxisk och ledde till celledöd (61). I andra studier noterades för TA 100 ökad mutationsfrekvens vid lufthalter om 1,9 x 10<sup>3</sup>mg/m<sup>3</sup> och högre. Tillsats av S 9 mix från Aroclor 1254-inducerad råttor påverkade ej resultatet. I test med TA 98 på samma sätt noterades ingen ökning av mutationsfrekvensen (48).

I ett forward mutation system med Escherichia coli visade sig toxiciteten av metylbromid vara hög och mutationsfrekvensen låg (20). I ett annat arbete konstaterades ökad mutationsfrekvens (61).

I ett fluktuationstest med Klebsiella pneumoniae noterades positivt utfall vid koncentrationen 4,75 mg metylbromid/m<sup>3</sup> luft och högre koncentrationer. Mutationsfrekvensen steg med stigande halt i luften av metylbromid (48).

I ett muslymfomtest inducerades mutationer i L51784 muslymfoceller i både TK och HPRT lokus. Mutationsfrekvensen var dosrelaterad och iaktogs redan i det nontoxiska området, 0,03 - 0,3 mg/l medium (48).

I undersökningar med Drosophila över inverkan av metylbromid på frekvensen av könsbundna recessiva letaler påbörjades exponeringen av hanar när de var en dag gamla. Efter exponeringen parades de med obehandlade honor. Därefter ny parning med nya honor med 2-3 dagars intervall.

<u>Lufthalt</u>	<u>Exponering</u>	
600 mg/m <sup>3</sup>	Kontinuerligt	Djuren dog på dag 4.
600 "	6 tim	Ingen ökning av mutationer.
600 "	6 tim x 5	Djuren dog.
478 "	"	Ökad mutationsfrekvens.
375 "	"	Ökad mutationsfrekvens
287 "	"	Ingen ökning av mutationsfrekvensen.
200 "	6 tim x 15	Ökad mutationsfrekvens.
70 "	"	Ingen ökning av mutationsfrekvensen.

Författarna sammanfattar att man funnit en signifikant ökning av mutationsfrekvensen vid de höga men icke letala exponeringarna (48).

## 7. CANCER

Uppgifter för människa saknas.

I försök med råttor tillfördes peroralt 0 - 0,4 - 2 - 10 - 50 mg metylbromid/kg, 5 dagar per vecka i 13 veckor. Dosen var löst i 10 ml jordnötsolja. Djuren avlivades efter 90 dagar. På dosen 50 mg/kg hade 13 av 20 djur skivepitelcancer i oesophagala delen av ventrikeln, de flesta hade inte infiltrat. Alla djuren hade diffus cellhyperplasi. I de lägre dosgrupperna

förekom inga cancerfall. I de båda mellersta dosgrupperna förekom dosrelaterad lätt cellhyperplasi. Inga metastaser förekom i lever eller lungor. På den högsta dosen hade djuren lätt anemi och lätt leukocytos (18).

I ett försök med virustransformation av syrisk hamsterembryoceller var metylbromid utan effekt (30).

## 8. EXPONERINGSINDIKATORER

### 8.1. Bestämning av metylbromid i luften

Metylbromid bestäms i luft genom provtagning på kolrör, eluering med koldisulfid och gaskromatografisk analys på rostfri stålkolonn packad med 10% fri fettsyrapolymer (FFAP) på Chromosorb WHP (63). Provtagningsmetoden saknade signifikant bias i området 71-160 mg/m<sup>3</sup> och hade en total precision (medelavvikelse) på 0,103. Vid 30 mg/m<sup>3</sup> var bias -13%. Analysmetodens precision (medelavvikelse) var 0,053. Med en provtagen volym på 5 l luft var det tillämpliga koncentrationsområdet för metoden 40-400 mg/m<sup>3</sup> (10-100 ppm). Så vitt känt finns inga interfererande ämnen.

### 8.2. Biologiska indikatorer

Det finns f.n. ingen erfarenhet av halten av metylbromid i blodet hos människa vid exponering för metylbromid. Med hänsyn till den korta halveringstiden förefaller det mindre sannolikt att blodhalten skulle kunna komma till användning som indikator på exponering. I djurförsök har metylbromidhalten i blodet visat sig vara associerad med halten i inandningsluften. Halveringstiden är kort. Metylbromid i blod kan bestämmas med kombinerad gaskromatografi-masspektrometri (34)

En del av den resorberade metylbromiden exhaleras igen. Det finns emellertid inget underlag för diskussion av denna utsöndring som underlag för biologisk riskvärdering. Halveringstiden är så kort att exhalationen sannolikt inte kan utnyttjas för riskindikering.

En stor del av metylbromiden biotransformeras i organismen och halten av brom i kroppen stiger med exponeringen. Halveringstiden för brom anges hos människa till 12 dagar (49, 79). Man har därför försökt använda bromhalten i serum som exponeringsindikator. Den normala interindividuelle variationen är

emellertid stor, 3,8-7,5 mg/l, medianvärdet 6,1 mg/l (65). Litteraturens uppgifter om normal halt av brom i serum hos människa varierar enligt en sammanställning mellan 1,0 och 7,5 mg/l (65). I litteraturen anges ibland bromhalten i blod och ibland bromhalten i serum. Skillnaden är av viss betydelse eftersom endast en mindre del passerar in i erythrocyterna. Kvoten mellan koncentrationerna i helblod och i serum vid tillförsel av alkali-bromider anges till 0,45 (79). Eftersom metylbromid passerar in i erythrocyterna borde kvoten förändras vid exponering för metylbromid. Detta har ej belysts i litteraturen.

Hos personer som utsatts för metylbromidexponering i arbetet bestämdes S-Br halten till 44-85 mg/l och hos en person med icke letal metylbromidförgiftning till 400 mg/l (65). En sammanställning av litteraturens uppgifter ger att i lätta till medelsvåra förgiftningsfall ligger blodhalten av brom i medeltal på 69 µg/g och i svåra förgiftningsfall på 157 µg/g mot 6,7 µg/g för kontroller. De interindividuella variationerna är mycket stora.

Bestämningen av bromhalten i blod tycks kunna ge underlag för bedömning av upptaget hos exponerade. Detta är dock möjligt endast om tillförsel av brom på andra vägar kan uteslutas. För detta ändamål kan vilka som helst av kliniskt använda metoder vara till fyllest.

Ohmori et al (65) har studerat halten av brom i hår hos exponerade utan förgiftningssymtom och funnit en klar ökning jämfört med kontroller. Detta kan ge en möjlighet för långtidskontroll av exponeringen men metoden kan ej användas för daglig rutinkontroll. Risken för extern kontaminering måste beaktas.

#### 9. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Det är svårt att ur litteraturen få någon säker uppfattning om dos-effekt och dos-respons-förhållandena hos människa då effekterna i de flesta beskrivningar av förgiftningsfall är ofullständiga. Man har fr a ägnat sig åt detaljuppgifter om symtomen från centrala nervsystemet. Vid exponering för låga doser över längre tid överväger tämligen vaga och ospecifika symtom som huvudvärk, yrselkänsla, matleda, illamående, kräkningar, synrubbingar som konvergens och ackommodationssvårigheter, muskelsvagheter och sensibilitetsnedsättning, domningar i extremiteterna. Vid höga doser som ger

akuta förgiftningar kommer med längre eller kortare latenstid illamående och kräkningar och därefter utvecklas snabbt neurologiska symtom med muskelryckningar, myoklonier, epileptiska anfall och koma. Symtom från andra organ som lever och njurar finns endast sporadiskt omnämnda i beskrivningarna. Dock är det klart att i ett flertal letala förgiftningsfall skador på njurar och lever konstaterats vid sektion, dock ej alltid. Vid sektion har också ofta konstaterats förekomst av lungödem och bronkopneumonier. Även hos en del svåra akuta förgiftningsfall, som överlevt, har lungödem konstaterats tidigt i förloppet. För de beskrivna förgiftningsfall finns i allmänhet endast skattade exponeringsnivåer angivna och dessa varierar från 230.000 mg/m<sup>3</sup> (60.000 ppm) under 1 min (86) till 31.000 mg/m<sup>3</sup> (8000 ppm) under några min (59) till att mer än 4000 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) ger mycket allvarlig förgiftning som sällan leder till tillfrisknande (52). Flera författare har försökt att på grundval av beskrivna förgiftningsfall bedöma dos-effektrelationen för centralnervösa symtombilden. Exponering för 4000 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm) och högre ger efter de vanliga initialsymtomen den allvarliga neurologiska bilden och sällan överlevnad. 800-1600 mg/m<sup>3</sup> (200-400 ppm) ger långsammare insjuknande med huvudvärk, illamående, kräkningar, muskelsmärter, synbesvär. Förgiftningarna blir sällan fatala (16, 19, 52, 58, 62).

Watrous (83) undersökte 90 personer som under två veckor arbetat på en fabrik, där exponeringen ofta kunde stiga till 140 mg/m<sup>3</sup> (35 ppm). Av denna grupp uppgav sig 31 personer under denna tid ha haft lätta subjektiva besvär som huvudvärk, vertigo, fokuseringssvårigheter, muskelsmärter, synskärpa. Neurologisk undersökning gav inga positiva fynd. Alla symtomen gick tillbaka inom två månader sedan exponeringen avbrutits. Vid ett sorteringsband för frukt, som behandlats med metylbromid, inträffade ett förgiftningsfall med typisk symtombild, som läktes helt. Vid undersökning på platsen framkom att ytterligare en person haft sjukdomskänsla och illamående medan två inte haft några besvär. Lufthalterna av metylbromid uppmättes vid detta senare tillfälle till omkring 390 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) (33). Exponeringsnivån kan ha varierat.

I en omfattande studie på mus belyses de diskuterade relationerna, tabell 3. Hos mus förekommer inte lungödem. Dos-responskurvan för mortalitet är så brant att avståndet mellan LC<sub>10</sub> och LC<sub>90</sub> täcks av en fördubbling av koncentrationen. Dos-responskurvan för njurskada går helt parallellt med kurvan

för mortalitet, endast obetydligt t.v. om den. Det framgår klart att skador på centrala nervsystemet, lever och njurar uppkommer först vid nära letala doser (2). Inverkan av upprepad inhalation av olika koncentrationer av metylbromid i luften har studerats på olika djurarter, tabell 4. Det föreligger betydande skillnader i känslighet mellan olika djurarter. Även i dessa försök dominerar symtom från centrala nervsystemet. Lever- och njurskador påvisas först vid exponering för doser som ligger inom det område som ger större eller mindre dödlighet.

Tabell 3. Effekten av exponering av mus under 1 tim för olika koncentrationer av metylbromid i luften (2).

mg/m <sup>3</sup>	ppm	Effekt
2200	570	Vekade helt normala.
2720	700	Hyperaktiva de första 20 tim efter exp.
3500	900	Signif. mindre viktökning. Gångrubbing. Slöa, slutat putsa sig 20 tim efter exp. Njurar förstörade.
3820	980	Ökat andningsdjup och minskad andningsfrekvens, tremor 20 tim efter exp. slut. Blödningar i cerebrum.
3870	990	Hälften av djuren får njurskador.
4680	1200	LC <sub>50</sub>
4700	1200	Före mors fasciculationer, kan inte hålla sig upprätta, inkoordination. Nedsatt GSH-halt i levern. Blödning i lever och hjärna.
5770	1480	Symtomen kommer snabbare, inom 3 tim efter exp. Blödning i colon.

I undersökningar över genotoxiska effekter har påvisats mutagena effekter vid exponering för höga doser, i Drosophila försök med doser inom letal-området. Vid peroral tillförsel har hos råttor konstaterats ökad frekvens av ventrikeltumörer. Den dagliga dosen var 0,23xLD<sub>50</sub> eller 0,5xMLD. Den dos som var 0,05 x LD<sub>50</sub> gav liksom lägre doser ingen cancer utan endast diffus lokal cellhyperplasi.

Tabell 4. Långtids djurförsök med inhalation av metylbromid.

mg/m <sup>3</sup> ppm	Exponeringssätt	Tid	Råtta	Marsvin	Kanin	Apa	Ref.
1170 300	4 tim/d, 5 d/v	3 veckor	3/12 dog. 1 flock krampor	-	-	-	35
850 220	7,5 tim/d, 5 d/v		Dog efter 3-4 exp. Sektion gav intet	Dog efter 1-3 exp. Lungskador vid sektion	-	-	39
780 200	4 tim/d, 5 d/v	3 veckor	Alla överlevde Sämre viktökning än kontroller	-	-	-	35
420 110	7,5 tim/d, 5 d/v	6 mån	Dåliga. Krampor, en del efter 6- 14 exp.; andra efter 16 - 58. 5 överlevde. Tillväxthämning. Flerparten lung- skador vid sekt.	4/11 dog efter 64-91 exp. Intet säkert patol. vid sekt.	-	1 apa dog efter 11 exp.	39
270 70	6-7 tim/dag	15 dagar	Ingen påtaglig effekt. Foster u.a.	-	24/25 dog före dag 25. De första dog dag 9.	-	29
250 62	7,5 tim/d, 5 d/v	6 mån	Ingen påtaglig effekt	Ingen påtaglig effekt	4 dog. 38/42 pareser. Resti- tution om exp. avbröts	3/6 pareser efter 19-45 exp.	39

mg/m <sup>3</sup>	ppm	Exponeringsätt	Tid	Råtta	Marsvin	Kanin	Apa	Ref.
250	65	7,5 tim/d, 4 d/v	Totalt 100 tim på 1 mån	Ingen inv. på ledn.hastighet i perifer nerv. Ingen koordina- tionsrubbnig. Ingen påverkan på allmän motit. Ingen påverkan på open field test.	-	Neg viktutveck- ling efter v.2. Vid slutvikt mindre än be- gynnelsevikt.  Nedsatt ledn.- hastighet i nn ulnaris och ischiadicus, vid slutet	-	5
210	55	6 tim/d, 5 d/v	under 1 år 1080 tim	Ingen inverkan i något test	-	-	-	5
130	33	7,5 tim/d, 5 d/v	6 mån	-	-	34/58 pareser i bakbenen	-	39
105	27	7,5 tim/d, 4 d/v	900 tim under 8 mån	-	-	Trögare vikt- utveckling än kontroller Neg i alla test.	-	70
78	20	6-7 tim/d	15 dagar	-	-	Ingen påtaglig effekt.Foster ua.	-	29
65	17	7,5 tim/d,	6 mån	-	-	Ingen påverkan	Ingen påverkan	39

mg/m <sup>3</sup>	ppm	Exponeringsätt	Tid	Råtta	Marsvin	Kanin	Apa	Ref.
40	10	Kontinuerligt	3 veckor	2/5 dog. Nedsatt absolut levervikt Minskning av kroppsvikt. Ökning av S-ASAT S-LDH, S-GSH. Minskning S-ChE.	-	-	-	71
20	5	Kontinuerligt	3 veckor	Ingen allmän- reaktion. Obet. ändr. blodkemi.	-	-	-	71
4	1	Kontinuerligt	3 veckor	Inga effekter	-	-	-	71



## 10. FORSKNINGSBEHOV

Från praktisk synpunkt skulle det vara av betydelse att få fram biologiska exponeringsindikatorer. Det förefaller som om man skulle kunna använda bromidhalten i serum eller ev utsöndringen i urinen som mått på upptag. Härför behövs dock mera ingående undersökningar över relationen mellan exponering för metylbromid och halten i blod resp urin och undersökningar över kinetiken.

En tänkbar kontrollmöjlighet har man också i saliven, men inte heller här har man några data som möjliggör praktisk användning.

Undersökning över cancerogen verkan av långvarig, låggradig exponering är önskvärda. Enligt uppgift pågår långtidsinhalationsförsök med råttor vid Nederländernas National Institute of Public Health (18) och USAs National Toxicology Program (62).

Relationen mellan bromhalterna i helblod och plasma, som kan vara av differentialdiagnostiskt intresse bör studeras.

## 11. VÄRDERING

Metylbromiden är en mycket farlig gas eftersom den praktiskt taget saknar lukt och icke är irriterande i vart fall i de koncentrationer som kan vara aktuella i arbetsmiljö. De mycket allvarliga förgiftningarna kan uppkomma utan att vederbörande upplevt några obehag förrän sjukdomen satt in.

För värdering av ett gränsvärde är det emellertid de tidiga centralnervösa symtomen, symtomen som kommer smygande som måste vara vägledande, dvs huvudvärk, yrselkänsla, illamående, kräkningar, muskelsmärter, synbesvär.

Ett experimentellt arbete föreligger som visar lokal cancerogen effekt vid tillförsel av stora doser metylbromid peroralt.

Inga teratogena effekter har noterats och endast relativt svaga mutagena verkningar dvs vid höga doser.

De allvarliga förgiftningarna har långvarigt förlopp och kvarlämnar ofta bestående allvarliga cerebrala skador. Förgiftningsbilden kan utvecklas långsamt vid upprepade lätta förgiftningar eller vid låggradig långvarig exponering där de finner smygande debut med vaga och ospecifika symtom. Viktigast blir därför att beakta just dessa symtom och att placera ett gränsvärde på ett betryggande avstånd under de nivåer som visats ge dessa symtom i exponerade populationer.

## 12. SAMMANFATTNING

Metylbromid. Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1987:18, sid 1-50.

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för diskussion av hygienisk standard för metylbromid redovisas.

Som bas för diskussionen bör i första hand de vaga symtom användas som kommer smygande vid längre tids låggradig exponering för metylbromid eller vid upprepade exponeringar för något större luftkoncentrationer. Vid peroral tillförsel av mycket stora doser har lokal cancerogeneffekt visats i djurförsök. De mutagena verkningarna är svaga.

Nyckelord: Metylbromid, förgiftningsbild, metabolism, hjärnskador, polyneurit, cancer.

## 13. SUMMARY

Methyl bromide. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational exposure limits.

Arbete och Hälsa 1987:18, pp. 1-50.

A critical survey of the literature relevant for a discussion of an exposure limit is given.

There is an abundance of reports on severe cases of acute poisoning. The results may be death, survival with severe injury or survival with minimal or no sequelae. On the contrary reports on mild cases of poisoning and cases of poisoning following repeated exposures to very low concentrations are very scarce; in fact information on exposure levels is very limited.

The clinical symptoms develop gradually and insidiously in the context of repeated low-level exposures with headache, malaise, nausea, dizziness, disturbance of vision, muscular weakness, paresthesias and loss of appetite. When the exposure is interrupted at this stage the symptoms disappear slowly.

In acute exposure the initial symptoms usually are the same but they are soon followed by signs of severe damage to the central nervous system.

Damage to lungs, liver and kidneys follow only exposure to high concentrations.

Mutagenic effects have been observed with high concentrations. There is only one study on the carcinogenic effect on peroral administration of methyl bromide in rats resulting in cancer of the stomach.

The exposure limit should be based on the vague and non-specific symptoms.

Key-words: Methylbromide, intoxication picture, metabolism, brain damage, polyneuritis, cancer.

In Swedish, 89 references.

#### LITTERATUR

1. Alexeeff GV, Kilgore WW. Methyl bromide. A review with several refs. of the uses and toxicity of MeBr (74-83-9). Residue Rev, 88(1983), 101-53.
2. Alexeeff GV, Kilgore WW, Munoz P, Watt D. Determination of acute toxic effects in mice following exposure to methyl bromide. J Toxicol Environ Health, 15(1985), 109-123.
3. Andersen ME, Gargas ML, Jones RA, Jenkins Jr LJ. Determination of the kinetic constants for metabolism of inhaled toxicants in vivo using gas uptake measurements. Toxicol Appl Pharmacol, 54(1980), 100-116.
4. Andersen S, Nielsen SF, Nielsen LP, Hansen EB, Pedersen HR. Metylbromidförgiftning. Ugeskr Laeg, 143(1981), 2583-2585.
5. Anger WK, Setzer JV, Russo JM, Brightwell WS, Wait RG, Johnson BL. Neurobehavioral effects of methyl bromide inhalation exposures. Scand J Work Environ Hlth, 7 Suppl 4 (1981), 40-47.
6. Araki S, Ushio K, Suwa K, Abe A, Uehara K. Methyl bromide poisoning: A report based on fourteen cases. Jap J Industr Health, 13(1971), 507-513.
7. Bakhishev GN. Relative toxicity of aliphatic halohydrocarbons to rats. Farmakol Toksikol (Kiev), 8(1973), 140-142.
8. Barnsley EA, Young L. Biochemical studies of toxic agents: The metabolism of iodomethane. Biochem J 95(1965), 77-81.
9. Benatt AJ, Courtney TRB. Uremia in methyl bromide poisoning. Brit J Ind Med, 5(1948), 21-25.
10. Billet et Abel. Accidents consécutifs a l'emploi d'un extincteur d'incendie chargé au bromure de méthyle. Gaz Hop, 113 (1940), 45-46.
11. Bocalatte F, Fimiani R. Su due casi di intossicazione acuta da bromuro di metile. Folia Med, 46(1963), 313-318.

12. Bond JA, Dutcher JS, Medinsky MA, Henderson RF, Birnbaum LS. Disposition of (<sup>14</sup>C) methyl bromide in rats after inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 78(1985), 259-267.
13. Butler ECB, Perry KMA, Williams JRF. Methyl bromide burns. *Brit J Ind Med*, 2(1945), 30-31.
14. Carter A. Methyl bromide poisoning: Effects on the nervous system. *Brit Med J*, 1(1945), 43-45.
15. Chavez CT, Hepler RS, Straatsma BR. Methyl bromide optic atrophy. *Am J Ophthalmol*, 99(1985), 715-719.
16. Clarke CA, Roworth CG, Holling HE. Methyl bromide poisoning. *Brit J Ind Med*, 2(1945), 17-23.
17. Collins RP. Methyl bromide poisoning, a bizarre neurological disorder. *Calif Med*, 103(1965), 112-116.
18. Danse LHJC, Van Velsen FL, Van der Heijden CA. Methyl bromide: carcinogenic effects in the rat forestomach. *Toxicol Appl Pharmacol*, 72(1984), 262-271.
19. Davay GG. Methyl bromide poisoning. *Indian J Ind Med*, 18(1972), 78-85.
20. Djalali-Behzad G, Hussain S, Osterman-Golkar S, Segerbäck D. Estimation of genetic risks of alkylating agents. VI. Exposure of mice and bacteria to methyl bromide. *Mutat Res*, 84(1981), 1-9.
21. Drawneek W, O'Brien MJ, Goldsmith HJ, Bourdillon RE. Industrial methyl bromide poisoning in fumigators. *Lancet*, 2(1964), 855-856.
22. Dudley HC, Miller JW, Neal PA, Sayers RR. Studies on foodstuffs fumigated with methyl bromide. *Publ Health Rep*, (1940), 2251-2275.
23. Dunkelberg H. Zur Problematik der Anwendung alkylierender Substanzen bei der Lebensmittelbegasung hinsichtlich der Bildung von Vorstufen der N-Nitrosoverbindungen. II. N-Methylierung verschiedener Aminosäuren

- durch Einwirkung von Methylbromid. *Zbl Bakt Hyg, I Abt OrigB*, 171(1980), 48-54.
24. Duvoir M, Fabre R, Layani F. L'intoxication par le bromure de méthyle. *Bull Sci Pharmacol*, 46(1939), 15-26.
  25. Gil-Peralta A, Bautista-Lorite J, Alberca R. Los síndromes periféricos en la intoxicación por bromuro de metilo. *Rev Neurol (Barc)*, 7(1979), 13-21.
  26. Girard PF, Tommasi M, Rodre L, Lejeune E. Documents anatomiques concernant les lésions de système nerveux central dans un cas d'intoxication aiguë par le bromure de méthyle. *Rev Neurol*, 103(1960), 165-169.
  27. Goulon M, Nouailhat F, Escourolle R, Zarranz-Imirizaldu JJ, Grosbuis S, Lévy-Alcoover MA. Intoxication par le bromure de méthyle. Trois observations, dont une mortelle. Etude neuro-pathologique d'un cas de stupeur avec myoclonies, suivi pendant cinq ans. *Rev Neurol (Paris)*, 131(1975), 445-468.
  28. Grant WM. Methyl bromide. In: *Toxicology of the eye*, pp, 680-685. Charles C Thomas, Springfield, 1977.
  29. Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles BP, Niemeier RW. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Hlth*, 7(1981); suppl.4, 66-75.
  30. Hatch GG, Mamay PD, Ayer ML, Casto BC, Nesnow S. Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res*, 43(1983), 1945-1950.
  31. Heimann H. Poisoning due to industrial use of methyl bromide. *NY State Ind Bull*, 23(1944), 1-8.
  32. Heise H, Möller A. Bericht über eine dermale Intoxikation mit Methylbromid. *Dermatol Mschr*, 162(1976), 837-840.

33. Hine CH. Methyl bromide poisoning. A review of ten cases. *J Occup Med* 11(1969), 1-9.
34. Honma T, Miyagawa M, Sato M, Hasegawa H. Neurotoxicity and metabolism of methyl bromide in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 81(1985), 183-191.
35. Ikeda T, Kishi R, Yamamura K, Miyake H, Sato M, Ishizu S. Behavioral effects in rats following repeated exposure to methyl bromide. *Toxicol Lett* 6(1980), 293-299.
36. Imamiya S, Tanaka S, Nakayama E, Takahashi K. Health effects of methyl bromide in fumigation workers. Original på japanska. Sammanfattning CIS 82-1657. *Sangyo-Igaku J*, 5(1982), 21-26.
37. Ingram FR. Methyl bromide fumigation and control in the date packing industry. *A M A Arch Ind Hyg Occup Med*, 4(1951), 193-198.
38. Irish DD. Methyl bromide,  $\text{CH}_3\text{Br}$  (monobromomethane). In: Patty F.A. (Ed.). *Industrial Hygiene and Toxicology*, 2 nd ed. Vol II pp 1251-1255. John Wiley and Sons, New York 1967.
39. Irish DD, Adams EM, Spencer HC, Rowe VK. The response attending exposure of laboratory animals to vapors of methyl bromide. *J Ind Hyg Toxicol*, 22(1940), 218-230.
- 39a. Irish DD, Adams EM, Spencer HC, Rowe VK. Chemical changes of methyl bromide in the animal body in relation to its physiological effects. *J Ind Hyg Toxicol* 23(1941), 408-411.
40. Johnstone RT. Methyl bromide intoxication of a large group of workers. *Ind Med*, 14(1945), 495-497.
41. de Jong RN. Methyl bromide poisoning with special reference to nervous manifestations. *JAMA*, 125(1944), 702-703.
42. Jordi AU. Absorption of methyl bromide through the intact skin. A report of one fatal and two non-fatal cases. *J Aviat Med*, 24(1953), 536-539.
43. Kakizaki T. Studies on methyl bromide poisoning. *Ind Health*, 5(1967), 135-142.
44. Kameyama K, Tsuchihashi Y, Uchida Y. Ocular manifestations of chronic methyl bromide intoxication. Artikel på japanska, engelsk sammanfattning. *Jpn J Clin Ophthal*, 32(1978), 437-442.
45. Kantarijan AD, Shaheen AS. Methyl bromide poisoning with nervous system manifestations resembling polyneuropathy. *Neurology*, 13(1963), 1054-1058.
46. Kohn-Abrest E, Dérobert L, Truffert L. Toxicologie du bromure de méthyle. *Arch Malad Profess*, 7(1946), 85-91.
47. Kornbrust DJ, Bus JS. Metabolism of methyl chloride to formate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 65(1982), 135-143.
48. Kramers PGN, Voogd CE, Knaap AGAC, van der Heijden CA. Mutagenicity of methyl bromide in a series of short-term tests. *Mutat Res*, 155(1985), 41-47.
49. Laurell CB, Lundh B, Nosslin B. Bromid. Klinisk kemi i praktisk medicin. *Studentlitteratur*, Lund. (1976), 528-529.
50. Lewis SE. Inhibition of SH enzymes by methyl bromide. *Nature*, 161(1948), 692-693.
51. Longley EO, Jones AT. Methyl bromide poisoning in man. *Ind Med Surg*, 34(1965), 499-502.
52. Mac Donald AC, Monro JC, Scott GL. Fatal case of poisoning due to inhalation of methyl bromide. *Brit Med J*, II(1950), 441-442.
53. Marraccini JV, Thomas GE, Ongley JP, Pfaffenberger CD, Davis JH, Bednarczyk LR. Death and injury caused by methyl bromide, an insecticide fumigant. *J Forensic Sci*, 28(1983), 601-607.
54. Martorano G. Descrizione di alcuni casi di intossicazione professionale da bromuro di metile. *Med Lav*, 47(1956), 524-532.

55. Medinsky MA, Bond JA, Dutcher JS, Birnbaum LS. Disposition of (<sup>14</sup>C) methyl bromide in Fischer-344 rats after oral or intraperitoneal administration. *Toxicology*, 32(1984), 187-196.
56. Medinsky MA, Dutcher JS, Bond JA, Henderson RF, Mauderly JL, Snipes MB, Mewhinney JA, Cheng YS, Birnbaum LS. Uptake and excretion of (<sup>14</sup>C) methyl bromide as influenced by exposure concentration. *Toxicol Appl Pharmacol*, 78(1985), 215-225.
57. Mellerio F, Levy-Alcover MA. Myoclonies d'origine toxique. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*, 12(1982), 210-218.
58. Miller BH, Navone R, Ota M. Irritation from residual bromides after methyl bromide fumigation. *Public Health Rep*, 76(1961), 216-218.
59. Miller DP, Haggard HW. Intracellular penetration of bromide as a feature in the toxicity of alkyl bromide. *J Ind Hyg Toxicol*, 25(1943), 423-433.
60. Mizubova IG, Bakhishev CN. Specific treatment of acute poisoning with methyl bromide. Artikel på ryska, översatt NIOSH O73087. *Vrach Delo* 7 (1971), 128-131.
61. Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y. Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res*, 116(1983), 185-216.
62. NIOSH. Monohalomethanes. *Curr Intelligence Bull*, 43(1984), 1-22.
63. NIOSH manual of analytical methods, 3rd ed. 1985. Method 2520.
64. Nishimura M, Umeda M, Ishizu S, Sato M. Effect of methyl bromide on cultured mammalian cells. *J Toxicol Sci*, 5(1980), 321-330.
65. Ohmori S, Hirata M. Determination of bromine contents in blood and hair of workers exposed to methyl bromide by radioactivation analysis method. Original på japanska. *Jpn J Ind Health*, 24(1982), 119-125.

- 65a. Prain JH, Harvey Smith G. A clinical-pathological report of eight cases of methyl bromide poisoning. *Brit J Ind Med*, 9(1952), 44-49.
66. Rathus EM, Landy PJ. Methyl bromide poisoning. *Brit J Ind Med*, 18(1961), 53-57.
67. Rauws AG, van Logten MJ. The influence of dietary chloride on bromide excretion in the rat. *Toxicol*, 3(1975), 29-32.
68. Renen M, Shnaps Y, Schewach-Millet M, Feinstein A. Methyl bromide burns (Original på hebreiska). *Harefuah*, 99(1980), 277-278, 289-299.
69. Roche L, Colin M, Tommasi M, Lejeune Maitrepierre E, Grandmottet. Intoxication mortelle par le bromure de méthyle. Manifestations rénales, pulmonaires, neurologiques. Prolongation du coma à la suite de la thérapeutique. *Ann Méd Lég*, 38(1958), 364-372.
- 69a. Roycroft JH, Jaskot RH, Grose EC, Gardner DE. The effects of inhalation exposure to methyl bromide in the rat. *Toxicologist* 1(1981), 79.
70. Russo JM, Anger WK, Setzer JV, Brightwell WS. Neurobehavioral assessment of chronic low-level methyl bromide exposure in the rabbit. *J Toxicol Environ Health*, 14(1984), 247-255.
71. Sato M, Miyagawa M, Honma T, Hasegawa H. Subacute effects of methyl bromide dosed by inhalation exposure to rats. *Ind Health*, 23(1985), 235-238.
72. Schaumberg HH, Spencer PS, Thomas PK. Methyl bromide. In: Disorders of peripheral nerves. p.147. Europ Book Serv, Weesp., Nederländerna 1983.
73. Shapovalov YuD. Clinical aspects of acute poisoning with methyl bromide. Artikel på ryska. Cit CA:67-14658. *Vrach Delo*, 4(1967), 129-131.
74. Shield L K, Coleman T L, Markesbery W R. Methyl bromide intoxication: Neurologic features, including simulation of Reye syndrome. *Neurology*, 27(1977), 959-962.

75. Sikov MR, Cannon WC, Carr DB, Miller RA, Montgomery LF, Phelps DW. Teratologic assessment of butylene oxide, styrene oxide, and methyl bromide. DHHS (NIOSH), 81-124 (1981), 1-76.
76. Sikov MR, Cannon WC, Carr DB, Miller RA, Montgomery LF, Phelps DW. Teratologic assessment of butylene oxide, styrene oxide, and methyl bromide. Report PB81-168510, 1-87.
77. Sollmann T. Bromides. In: Pharmacology, pp 809-814. Saunders, Philadelphia 1949.
78. Söremark R. Distribution and kinetics of bromide ions in the mammalian body. Some experimental investigations using Br-80M and Br-82. Acta Radiol, 190(1960), 1.
79. Söremark R. The biological half-life of bromide ions in human blood. Acta Physiol Scand, 50(1960), 119-123.
80. Torkelson TR, Rowe VK. Methyl bromide. In: Clayton GD, Clayton FE (eds.), Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd ed. vol 2B, pp3442-3446. John Wiley & Sons, New York. 1981.
81. Viner N. Methyl bromide poisoning; a new industrial hazard. Canad M A J, 53(1945), 43-45.
82. Von Oettingen WS. Methyl bromide. In: The halogenated hydrocarbons of industrial and toxicological importance. pp 26-55. Elsevier Publ, Amsterdam, 1964, 26-55.
83. Watrous RM. Methyl bromide: Local and mild systemic toxic effects. Ind Med, 11(1942), 575-579.
84. WHO. Methyl bromide. WHO datasheets on pesticides, 5(1978).
85. Winkel P, Verspyck Mijnsen GAW. De rol van huidpenetratie bij de opname van stoffen in het lichaam, T Soc Geneesk, 49(1971), 328-330.
86. Wyers H. Methyl bromide intoxication. Br J Ind Med, 2(1945), 24-29.

87. Zatuchni J, Hong K. Methyl bromide poisoning seen initially as psychosis. Arch Neurol, 38(1981), 529-530.

**APPENDIX I** Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av metylbromid i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	År	Anm	Ref
Australien	60	15	1978	H	11
Belgien	20	5	1985	H	15
BRD	20	5	1985	H	7
Danmark	20	5	1985	H	3
DDR	50		1981	H, T	5
Finland	60 90	15 25	1981	H (15 min)	14
Frankrike	20	50	1986	8 tim	16
Island	60	15	1978	H	12
Italien	60	15	1978	H	11
Jugoslavien	80	20	1971	H	11
Nederländerna	20	5	1986		10
Norge	20	5	1984	H	1
Polen	5		1976		11
Rumänien	50 80		1975	H T	11
Schweiz	20	5	1986	H	17
Sovjetunionen	1		1978	g	8
Storbritannien	60	15	1986	H	6
Sverige	60 80	15 20	1985	H KTV	4
Ungern	10 20		1980	H, S T	2

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	År	Anm	Ref
USA (ACGIH)	20	5	1986-87	H	13
(NIOSH/OSHA)	80	20	1978	H	11
Österrike	20	5	1982	H	9

g = gas  
H = upptas genom huden  
KTV = korttidsvärde  
S = sensibiliserande  
T = takvärde

Referenser till Appendix I

1. Administrative normer for forurensningar i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo 1984.
2. A munkavédelemről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over graensevaerdier for stoffer og materialer 1985. Arbejdstilsynets trykkeri, København. (ISBN 87-7534-241-3).
4. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden, AFS 1984:5. Liber Tryck, Stockholm 1984.
5. DDR-standard: Maximal zulässige Konzentrationen gesundheitsgefährdender Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz, TGL 32610/02, Gruppe 963601. Staatsverlag der DDR, Berlin 1981.
6. Guidance Note EH 40/86 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1986. ISBN 0-11-883929-2.
7. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1985, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Verlag Chemie, Bonn 1985. (ISBN 3-527-27339-5).
8. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft, 39(1979), 56-62.
9. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe MAK-WERTE 1983, Österreichischer Gewerkschaftsbund, Gewerkschaft der Chemiarbeiter. Verlag des ÖGB Ges m b H, Wien.
10. De nationale MAC-lijst 1986. 145. Arbeidsinspectie, Voorburg 1986. (ISSN 0166-8935).
11. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and

- Health Series, 2nd Ed, No 37. International Labour Office, Geneva 1980. (ISBN 92-2-102326-5).
12. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haettuleg efni í andrúmslofti á vunnusöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
  13. Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1986-87. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati 1986. (ISBN 0-936712-69-4).
  14. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere 1981. (ISSN 0358-2876).
  15. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail, Bruxelles 1985.
  16. Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des lieux de travail. Cah. Notes Doc. 125 (1986) 549-585.
  17. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Teil-Revision 1986 der Ausgabe 1984. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, Lucerne 1986.



Appendix II. Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen:

1. Formaldehyd (ersätts av dokument nr 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2. Toluén	"	1979:5
3. Triklöretylen	"	1979:13
4. Styren	"	1979:14
5. Metylenklorid	"	1979:15
6. Oorganiskt bly	"	1979:24
7. Tetrakloretylen	"	1979:25
8. Krom	"	1979:33
9. Diisocyanater (ersätts av dokument nr 58)	"	1979:34
10. Xylen	"	1979:35
11. Klor och 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-triklorethan)	"	1981:12
22. Zink	"	1981:13
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxiättiksyra)	"	1981:14
24. Oorganisk arsenik utom arsenikväte	"	1981:22
25. Mineralull	"	1981:26
26. Nickel	"	1981:28
27. Kadmium	"	1981:29
28. Dioxan	"	1982:6
29. Etylenoxid	"	1982:7
30. Mangan och metylcyklopentadienyl- mangantrikarbonyl, MMF	"	1982:10
31. Ftalater	"	1982:12
32. Kobolt	"	1982:16
33. Vanadin	"	1982:18
34. Lustgas	"	1982:20

35. Industribensin	Arbete och Hälsa	1982:21
36. Syntetiska pyretroider: permetrin	"	1982:22
37. Formaldehyd (ersätter dokument nr 1)	"	1982:27
38. Dimetylformamid	"	1982:28
39. Asbest	"	1982:29
40. Dihydrogensulfid	"	1982:31
41. Hydrogenfluorid	"	1983:7
42. Akrylater och metakrylater	"	1983:21
43. Metyletylketon	"	1983:25
44. Propylenglykol	"	1983:27
45. Nitrosa gaser	"	1983:28
46. Motorbensin	"	1984:7
47. Halotan	"	1984:17
48. Svaveldioxid	"	1984:18
49. Furfurylalkohol	"	1984:24
50. Benomyl	"	1984:28
51. Fenol	"	1984:33
52. Klormequatklorid	"	1984:36
53. Metanol	"	1984:41
54. Klorfenoler	"	1984:46
55. Akrylnitril	"	1985:4
56. Hydrazin	"	1985:6
57. Oljedimma	"	1985:13
58. Diisocyanater (ersätter dokument nr 9)	"	1985:19
59. Oorganiskt kvicksilver	"	1985:20
60. Propylenoxid	"	1985:23
61. Fotogen, redestillerat petroleum	"	1985:24
62. Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater	"	1985:34
63. Cyklohexanon och cyklopentanon	"	1985:42
64. Mineralisk terpentint/lacknafta	"	1986:1
65. Allylalkohol	"	1986:8
66. Vinyklorid	"	1986:17
67. Etylbensen	"	1986:19
68. n-Hexan	"	1986:20
69. Acetaldehyd	"	1986:25
70. Ozon	"	1986:28
71. Ammoniak	"	1986:31

72. Acetona  
73. Arsin

Arbete och Hälsta 1986:39  
" 1986:41

Inlämt för publicering 1987-04-15