

1989:

27. **John Widström och Lennart Friis:**
Tetrahydrofuran. DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard.
 28. **Lars Olander, Johan Johansson och Rolf Johansson:**
Luftrenares effekt på tobaksrök. Del II. Långtidsprov och kompletterande mätningar.
 29. **Håkan Westberg och Carl-Göran Ohlson:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 87. Metylformiat.
 30. **Kjell Thorén:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 88. Pappersdam.
 31. **Ed. Per Lundberg:**
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 10.
 32. **Ed. Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards X.
 33. **Kristina Kemmlert, Birgitta Nilsson, Åsa Kilbom, Ragnar Andersson och Mats Bjurvald:**
Ergonomiska förhållanden och arbetsstadsdehantering – en studie av 195 arbetsstadsdehanteringar.
 34. **Sven Alenius and Anders Jansson:**
Air flow and particle transport into local exhaust hoods. A verified computer model.
 35. **Erik Söderman:**
Att sälja och köpa ordbehandlare. Effekter av datoriserad ord- och textbehandling på kontorsarbete.
 36. **Erik Söderman:**
Den arbetslivsrelaterade datoriseringsforskningen utomlands och i Sverige till och med 1986: Tre bibliografier.
 37. **G. Heimbürger, B. Beije and P. Lundberg (Eds):**
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1989.
 38. **Åsa Kilbom, Kurt Jörgensen och Nils Fallentin:**
Belastningsregistrering i yrkesarbete – en jämförelse mellan observationsmetoder, fysiologiska mätningar och subjektiv skattning.
- 1990:
1. **Rolf Nordlinder och Bengt Järholm:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Cyklohexylamin, Diisopropylamin och Isopropylamin
 2. **Anton A. E. Wibowo:**
DEC and NEG Basis for an Occupational Health Standard. 7/8-Carbon Chain Aliphatic Monoketones. (2-Heptanone, 3-Heptanone, Ethylamylketone and Methylisoamylketone).
 3. **Christine Brulin, Björn Gerdle, Jonas Höög, Gunnevi Sundelin, Berit Nilsson, Marianne Ahlberg och Elsy Jönsson:**
Besvär i rörelseorganen hos anställda vid en monteringsindustri.
 4. **Gunnar Steineck:**
Epidemiological Studies on Urothelial Cancer.
 5. **Christina Reuterwall, Leif Aringer, Carl-Gustaf Elinder, Leif Juringe, Agneta Rannug, Marianne Ekdahl, Rosalind Eriksson, Britta Gillstedt-Hedman, Göran Hägg, Jan-Olof Levin, Mats Olsson, Anneli Pehrsson och Gunnar Rosén:**
Genotoxisk exponering i koksverksarbete, bedömt med flera metoder för 'biological monitoring'
 6. **Per Malmberg:**
Yrken/arbetsmiljöer med hög sjuklighet i respirationsorganen.
 7. **Lars Olander, Anders Colmsjö, Bo Holmberg, Staffan Krantz och Ulf Landström:**
Teknisk förändring och dess inverkan på arbetsmiljö: Freoner och freonersättningsmedel.
 8. **Ann-Therése Karlberg:**
Yrkesbetingad kolofoniumallergi. Identifiering av kontaktallergena ämnen i omodifierat hart.
 9. **Arne Wennberg, Gabriel Cizinsky, Maud Hagman, Anders Iregren, Lotta Johansson och Göran Struwe:**
Manganexponering i svensk smältverksindustri – en hälsorisk för nervsystemet.
 10. **Göran M Hägg, Jaan Suurkula och Åsa Kilbom:**
Prediktorer för belastningsbesvär i skuldra/nacke. En longitudinell studie på kvinnliga montörer.
 11. **Kriteriedokument för gränsvärden. Yrkesmässig exponering för lågfrekventa magnetfält.**
 12. **Peter M.J. Bos:**
DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard. 2-Hexanone.
 13. **Kerstin Johansson och Mats Hagberg:**
Riskidentifiering av vibrationsrelaterade handbesvär – Validitetsaspekter på frågeformulär.
 14. **Gunnar Ahlberg jr:**
Epidemiological studies on occupational factors and pregnancy outcome.
 15. **Göran Tornling, Jan Tollqvist, Alf Askergren, Nils Hallin, Christer Hogstedt, Berit Salomon, Eva Stålfors och Alfred Szamosi:**
Ger långvarigt betongarbete ökad risk för silikos?

Nordiska Expertgruppen för
Gränsvärdesdokumentation

92. Organiska syraanhydrider

Helena Keskinen

ARBETE OCH HÄLSA

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

Vid Arbetsmiljöinstitutet arbetar drygt 300 forskare med arbetslivets miljö. Forskningen leds av 30 professorer. Institutet bedriver i stor utsträckning tillämpad forskning, men vissa problemområden kräver också riktad grundforskning.

Institutets vetenskapliga kompetens finns inom sex olika ämnesområden: fysiologi, kemi, medicin, psykologi, teknik och toxicologi. Denna breda kompetens gör att olika problem kan angripas tvärvetenskapligt.

Institutet svarar för utbildning av företagsläkare, företagssköterskor, skyddsingenjörer, sjukgymnaster och beteendevetare.

Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.

Förord

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

- Helgi Gudbergsson Heilsuverndarstödin, Reykjavik
- Petter Kristensen Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Oslo
- Per Lundberg (ordf) Arbetsmiljöinstitutet, Solna
- Vesa Riihimäki Institutet för arbetshygien, Helsingfors
- Adolf Schaich Fries Arbejdsmiljøinstituttet, København

Målsättningen för arbetet är att ge ett vetenskapligt underlag inför diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Underlaget syftar till att från publicerad vetenskaplig litteratur komma fram till ett dos-respons-/dos-effekt-förhållande och en kritisk effekt, så långt detta är möjligt. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som utses av expertgruppen. Den nationelle ledamoten fungerar som referent. Förslaget bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Editoriell granskning sker vid gruppens sekretariat vid arbetsmiljöinstitutet i Solna. Vetenskaplig sekreterare är docent Brita Beije.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för gränsvärdesdiskussion åberopas i detta dokument.

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

Värderingen av det insamlade materialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av Helena Keskinen, MD, Institutet för arbetshygien, Helsingfors. Översättning till svenska har gjorts vid Arbetsmiljöinstitutet, Solna och utskriften har gjorts av Karin Sundström vid gruppens sekretariat.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte 89-04-10 antagits som dess dokument.

Innehåll

Bakgrund	1
1. Fysikaliska och kemiska data	1
2. Användning och förekomst	6
2.1. Användning	6
2.2. Yrkesmässig exponering	6
2.3. Analysmetoder för bestämning av syraanhydrider i luft	8
3. Toxikokinetik	9
3.1. Upptag	9
3.2. Distribution	9
3.3. Biotransformation	10
3.4. Elimination	10
3.5. Biologisk monitorering	11
4. Allmän toxicologi	12
4.1. Akuttoxicitet hos försöksdjur	12
4.2. Toxiska mekanismer	12
5. Effekter på organsystem	12
5.1. Hud och slemhinnor	12
5.1.1. Irritation	12
5.1.2. Hudsensibilisering	13
5.2. Andningsorganen	13
5.2.1. Irritation	13
5.2.2. Astma och rhinit	13
5.2.3. Kliniska syndrom orsakade av TMA	15
5.3. Lever	15
5.4. Njurar	15
5.5. Mag-tarmkanalen	15
5.6. Hjärta och blodkärl	15
5.7. Blod och blodbildande organ	16
5.8. Nervsystem	16
6. Allergi och immunotoxicitet	16
6.1. Hud	16
6.2. Andningsorgan	16
6.2.1. Immunologiska fynd vid astma och rhinit orsakad av syraanhydrider.	16
6.2.2. Immunologiska fynd vid TMA-inducerad "Pulmonary Disease-Anemia" syndrom (PD-A)	18
7. Mutagenicitet och genotoxicitet	20

8. Reproduktionstoxicitet och teratogenicitet	20
9. Carcinogenicitet	20
10. Exponering	21
10.1. Korttidsexponering	21
10.2. Långtidsexponering	21
11. Forskningsbehov	23
12. Diskussion och värdering	23
13. Sammanfattning	25
13.1. Sammanfattning på svenska	25
13.2. Summary in English	25
14. Referenser	26
Appendix. Gränsvärden för ftalsyraanhydrid, trimellitsyraanhydrid och maleinsyraanhydrid i några olika länder	32
Referenser till appendix	33

Bakgrund

Organiska syraanhydrider används i kemisk industri, speciellt vid framställning av plaster. Arbetare kan exponeras dels vid framställning av syraanhydrider dels vid användning av dessa vid polymerproduktion. Dokumentet omfattar huvudsakligen ftalsyraanhydrid och trimellitsyraanhydrid. Andra syraanhydrider med jämförbara toxikologiska karakteristika omnämns i de fall det föreligger tillgängliga data.

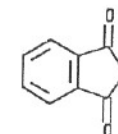
1. Fysikaliska och kemiska data

Data i detta kapitel har hämtats från referens 2, 32, 55, 84 och 88.

Ftalsyraanhydrid (PA)

CAS nr	85-44-9
Systematiskt namn	1,2-bensendikarboxylsyraanhydrid
Synonymer	1,3-isobensofurandion 1,3-dioxoftalan 1,3-ftalandion
Molekylformel	C ₈ H ₄ O ₃

Strukturformel

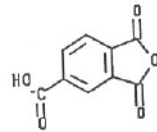


Aggregationstillstånd, (rumstemp).	Vita kristallina nålar
Molekylvikt	148,12
Smältpunkt	131,16 ^o C
Kokpunkt	284-295 ^o C
Täthet	1,527 (4 ^o C)
Ångtryck (20 ^o C)	0,3 x 10 ⁻⁴ kPa
Lufttröskel	0,32 mg/m ³
Omräkningsfaktorer	1ppm = 6,046 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,165 ppm

Trimellitsyraanhydrid (TMA)

CAS nr	552-30-7
Systematiskt namn	1,2,4-bensentrikarboxylsyra-1,2-anhydrid
Molekylformel	C ₉ H ₄ O ₅

Strukturformel



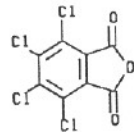
Aggregationstillstånd (rumstemp)
Molekylvikt
Smältpunkt
Kokpunkt
Sublimeringspunkt
Ångtryck (20° C)
Omräkningsfaktorer

Vita flingor
192,12
161-163,5° C
240-145° C
390° C
$0,9 \times 10^{-9}$ kPa
1 ppm = 7,842 mg/m³
1 mg/m³ = 0,128 ppm

Tetraklorftalsyraanhydrid (TCPA)
CAS nr
Molekylformel

117-08-9
C₈Cl₄O₃

Strukturformel



Aggregationstillstånd (rumstemp)
Molekylvikt
Smältpunkt
Kokpunkt
Omräkningsfaktorer

Vitt, luktlöst icke-hyroskopiskt pulver
285,88
254-255° C
371° C
1 ppm = 11,669 mg/m³
1 mg/m³ = 0,086 ppm

Maleinsyraanhydrid (MA)
CAS nr
Systematiskt namn

108-31-6
cis-butandionsyraanhydrid
2,5-furandion
C₄H₂O₃

Strukturformel



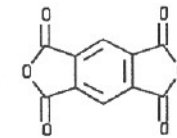
Aggregationstillstånd (rumstemp)
Smältpunkt
Kokpunkt
Täthet
Ångtryck (20° C)
Luktröskel
Omräkningsfaktorer

Färglösa nålar
53° C
202° C (sublimerar)
1,48
0,7 x 10⁻⁵ kPa
1,23 mg/m³
1 ppm = 4,002 mg/m³
1 mg/m³ = 0,250 ppm

Pyromellitsyradianhydrid (PMDA)
CAS nr
Molekylformel

89-32-7
C₆H₂(C₂O₃)₂

Strukturformel



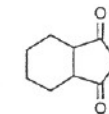
Aggregationstillstånd (rumstemp)
Molekylvikt
Smältpunkt
Kokpunkt
Omräkningsfaktorer

Vitt pulver
218,12
286° C
397-400° C
1 ppm = 8,903 mg/m³
1 mg/m³ = 0,112 ppm

Hexahydroftalsyraanhydrid (HHPA)
Systematiskt namn
Molekylformel

1,2-cyklohexandikarboxylsyraanhydrid
C₈C₁₀O₃

Strukturformel



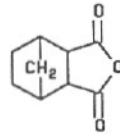
Aggregationstillstånd (rumstemp)
Molekylvikt
Kokpunkt
Täthet
Omräkningsfaktorer

klar, färglös viskös vätska
154,17
158° C
1,19 (40° C)
1 ppm = 6,293 mg/m³
1 mg/m³ = 0,159 ppm

Himinsyraanhydrid (HA)

Systematiskt namn 3,6-endometylen-4-tetrahydroftalsyraanhydrid
Molekylformel $C_9H_{10}O_3$

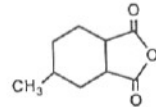
Strukturformel



Metylhexahydroftalsyraanhydrid (MHHPA)

Systematiskt namn 4-metylcyklohexyl-1,6-dikarboxyl-syraanhydrid
Molekylformel $C_9C_{12}O_3$

Strukturformel

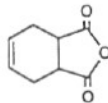


Aggregationstillstånd (rumstemp) Oljig vätska
Molekylvikt 168,19
Kokpunkt $120^{\circ}C$
Omräkningsfaktorer $1 \text{ ppm} = 6,865 \text{ mg/m}^3$
 $1 \text{ mg/m}^3 = 0,146 \text{ ppm}$

Tetrahydroftalsyraanhydrid (THPA)

CAS nr 26590-20-5
Molekylformel $C_9H_{10}O_3$

Strukturformel

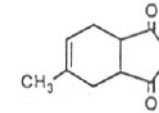


Molekylvikt 166,19
Omräkningsfaktorer $1 \text{ ppm} = 6,783 \text{ mg/m}^3$
 $1 \text{ mg/m}^3 = 0,147 \text{ ppm}$

Metyltetrahydroftalsyraanhydrid (MTHPA)

CAS nr 26590-20-5
Molekylformel $C_9H_{10}O_3$

Strukturformel

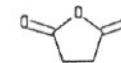


Molekylvikt 166,19
Omräkningsfaktorer $1 \text{ ppm} = 6,783 \text{ mg/m}^3$
 $1 \text{ mg/m}^3 = 0,147 \text{ ppm}$

Bärnstenssyraanhydrid

CAS nr 108-30-5
Molekylformel $C_4H_4O_3$

Strukturformel

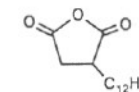


Aggregationstillstånd (rumstemp) färglösa nålar
Molekylvikt 100,08
Smältpunkt $119,0^{\circ}C$
Kokpunkt $261^{\circ}C$
Täthet 1,104
Omräkningsfaktorer $1 \text{ ppm} = 4,881 \text{ mg/m}^3$
 $1 \text{ mg/m}^3 = 0,205 \text{ ppm}$

Dodecenylobärnstenssyraanhydrid

CAS nr 25377-73-5
Molekylformel $C_{16}H_{26}O_3$
Strukturformel

Strukturformel



Aggregationstillstånd (rumstemp) Ljusgul, klar viskös vätska
Molekylvikt 266,42
Kokpunkt $180-182^{\circ}C$
Täthet 1,002
Omräkningsfaktorer $1 \text{ ppm} = 10,874 \text{ mg/m}^3$
 $1 \text{ mg/m}^3 = 0,092 \text{ ppm}$

2. Användning och förekomst

2.1. Användning

Ftalsyraanhydrid (PA) används vid produktion av alkydhartser, plaster, hartshärdare och polyestrar samt vid syntes av fenolfalein och andra ftaleiner, flera andra färgämnen, klorerade produkter, farmaceutiska intermediärer, insekticider, dietylftalat, dimetylftalat och laboratoriereagens.

PA syntetiserades tidigare genom oxidation av naftalen. Sedan 1960 har processen ändrats till oxidation av o-oxylen. Den renade produkten innehåller 99,9 % PA, 0,01% ftalsyra, 0,01% MA och 0,02% bensoesyra.

Trimellitsyraanhydrid (TMA) används som mjukgörare för polyvinylklorid, alkylerade hartser, högttemperaturplaster, ledningsisolering och packning samt bilinredning.

Tetraklorftalsyraanhydrid (TCPA) används som intermediär vid framställning av färgämnen, farmaka, plaster, och andra organiska material samt som fördröjningsmedel i polyesterhartser och härdare i epoxyhartser.

Maleinsyraanhydrid (MA) används vid produktion av polyesterharts, alkydharts, fumarsyra, vinsyra, pesticider, konserveringsmedel för oljor och fetter, "permanent-press"-medel (textiler) och vid Dies-Alder reaktioner.

Pyromellitsyradianhydrid används som vulkmedel för epoxihartser till högttemperaturlaminat, som tvärbindande medel i epoxyhartser.

Hexahydroftalsyraanhydrid (HHPA) används som en intermediär för alkyder, plaster, insektsmedel och rostskyddsmedel samt som härdare i epoxyhartser.

Himinsyraanhydrid (HA) används vid framställning av flamskyddsmedel.

Metylhexahydroftalsyraanhydrid (MHHPA) används som härdare i epoxyhartser.

Tetrahydroftalsyraanhydrid (THPA) används vid framställning av omättade polyesterhartser med ökat motstånd mot vatten och lösningsmedel.

Metiltetrahydroftalsyraanhydrid (MTHPA) används som härdare i epoxyhartser.

Bärnstenssyraanhydrid används vid framställning av syntetiska lim, alkydhartser, smörjmedel, farmaka, fotokemikalier, plaster och hartser, syntetiska fibrer och textilier.

Dodekenylbärnstenssyraanhydrid används i alkyl, epoxy och andra hartser, rostskyddsmedel, plaster och vätningsmedel för bituminära ämnen.

Uppgifterna är hämtade från ref. 32, 84, 88 och 96.

2.2. Yrkesmässig exponering

Uppmätta halter av PA, TMA och HHPA på arbetsplatser redovisas i Tabell 1-3. Koncentrationen HA har vid framställning av flamskyddsmedel uppmätts vara lägre än 0,5 mg/m³ (detektionsgräns). Halten av MHHPA har varit 0,1 mg/m³ som tidsvägt medelvärde vid ytbehandling med epoxyharts (60).

Tabell 1. Uppmätta lufthalter av ftalsyraanhydrid (PA)

Typ av exponering	konc (mg/m ³)		ref
	medelvärde	spridning	
Alkydhartspolymerisering öppet system			66
- pulverhantering	153,3	ej angivet	
- golvrengöring	475,9	..	
- i luft från doseringskärl		452,5-495,6	
- i luft från förvaringskärl slutet system	177,3	ej detekterbart - <6,8	
Di(2-etylhexyl)ftalatproduktion			48
- DEHP produktion	0,038	0,006-0,102	
- PA PRODUKTION	0,053	0,004-0,187	
- DEHP och PA underhåll	0,024	0,011-0,026	
- ester produktion	0,011	0,005-0,021	
- ester underhåll	0,033	0,021-0,044	
- tankhall	0,079	0,017-0,203	
Polyesterhartsproduktion Fabrik A			101
- fyllning av reaktor	4,9	0,3-15	
- hantering av tomsäckar	13	6,8-23	
- rengöring	<0,3	<0,1-0,6	
Fabrik B			
- fyllning av reaktor	2,8	2,3-3,2	
- hantering av tomsäckar	6,1	1,5-12	
- rengöring	0,3	<0,1-0,6	
- allmänt arbete	0,15	<0,1-0,4	
- i matrum (stationär provtagning)	<0,1	<0,1-0,2	
PA och omättad polyesterhartsproduktion			72
- flagning	1,49	1,26-1,62	
- säckning	0,52	0,32-0,72	
- flagning (processtörning)	2,95	2,34-3,56	
- säckning	1,18	0,98-1,38	
Arbete med polyvinylplast			72
- kalendering (165°C)	0,0003	ej angivet	
- strängsprutning (180°C)	0,0003	..	
- svetsning (220°C)	0,005	..	
Polyesterhartsframställning Fabrik A			59
- Fyllning av reaktor	6,1	1,8-14,9	
- Annat arbete	<0,1		
Fabrik B			
- Fyllning av reaktor	6,8	1,5-17,4	
- Annat arbete	<0,1		

Tabell 2. Uppmätta lufthalter av trimellitsyraanhydrid (TMA)

Typ av exponering	konc. (mg/m ³)		ref
	medelvärde	spridning	
Färg och lackfabrik TMA produktion		0,1-7,5	49 109
- kondensation av smält TMA (rök)	1,7	ej angivet	
- avfallsprodukter (rök)	1,8	"	
- säckning (damm)	4,7	"	
- lagring (damm)	3,2	"	
Färgpulverexponering			
- pulverrumsoperatör	1,7		
- pulverrumsoperatör	3,6		
Blandning av epoxyharts 1974-1978			
- operatör	2,1		
- biträdande operatör	0,82		
- packare	0,007		
1979			
- operatör	0,006		
- bitr operatör	0,002		
- packare	0,08		
1984			
- operatör	<0,04		
- bitr operatör	<0,04		
- packare	0,32		

Tabell 3. Uppmätta lufthalter av hexahydroftalsyraanhydrid (HHPA)

Typ av exponering	konc. (mg/m ³)		ref
	medelv	spridning	
Tillverning av transformator- komponenter			56
- blandningstorn	3,74	1,26-8,18	
- stripping, polering	1,89	0,63-3,15	
- andra HHPA utrymmen	1,89	1,26-2,52	
- utrymmen i anslutning till HHPA utrymmen	1,89	ej angivet	

2.3. Analysmetoder för bestämning av syraanhydrider i luft

Ftalsyraanhydrid (PA)

NIOSH redovisar följande metod för mätning av PA (S 179): En känd luftvolym sugas genom ett cellulosa membranfilter som fångar upp den organiska aerosolen. Filtret behandlas med ammoniak, anhydriden hydrolyseras till syra, vilken analyseras vätskekromatografiskt (HPLC) med en 254 nm UV-detektor. Detektionsområdet anges till 1-36 mg/m³ (62).

Geyer och Saunders använde glasfiberfilter för uppsamling av PA. Desorption och hydrolys utfördes med natriumhydroxid. Ftalsyra mättes med "reverse phase" HPLC med UV-detektor. Den minsta kvantifierbara mängden motsvarar 0,5mg/m³ vid ett 100 l luftprov (28).

Pfäffli uppsamlade PA på Tenax polymerrör och analyserade PA gaskromatografiskt med användande av en ⁶³Ni elektron-capture detektor. Detektionsgränsen var 0,0004 mg/m³ (0,00007 ppm) vid ett 12 l luftprov (72).

Trimellitsyraanhydrid (TMA)

Palassis och medarbetare har beskrivit en metod för mätning av TMA (64,67). Provet uppsamlades på ett PVC-copolymerfilter. Efter behandling med metanol och borttrifluorid analyserades addukten med gaskromatograf med flamjonisationsdetektor. Detektionsgränsen var 0,002 mg.

Geyer och medarbetare uppsamlade provet på glasfiberfilter och överförde TMA till motsvarande syra med 0,05 M natriumhydroxid. Analysen utfördes med HPLC. Den minsta kvantifierbara mängden var 0,001 mg på ett filterprov eller 0,000004 mg injicerat i HPLC (26).

Maleinsyraanhydrid (MA)

NIOSH redovisar en metod för mätning av MA (P&CAM 302). En känd luftvolym sugas genom en mini-bubbler innehållande 15 ml destillerat vatten. Maleinsyra analyseras med HPLC med UV-detektor. Detektionsgränsen är beräknad till 0,015 mg MA per prov (63).

Geyer och Saunders använde en liknande metod med 0,1 % fosforsyra i destillerat vatten som absorptionslösning och mobil fas. Den minsta kvantifierbara mängden var 0,1 mg/m³ MA med ett 100 l luftprov (27).

3. Toxikokinetik

3.1. Upptag

Det kan antas att den huvudsakliga exponeringsvägen är via andningsorganen, antingen som pulver (damm) eller som gas.

Det föreligger inte några data om absorption via mag- tarmkanalen eller via huden.

När råttor exponerades i 2-11 veckor för 34,3, 68,6 eller 137 mg/m³ MHPA-ångor, uppmättes dos-beroende blodkoncentrationer av anhydriden. Den maximala koncentrationen uppmättes efter två veckor (87).

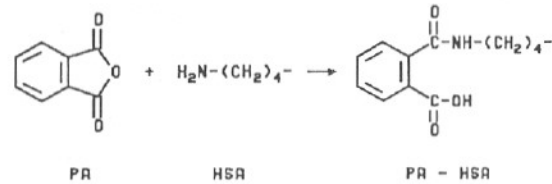
3.2. Distribution

Det föreligger inte några data.

3.3. Biotransformation

PA och MA reagerar med vatten och bildar motsvarande syra (51). Övriga syraanhydrider reagerar troligen på likartat sätt. Exponeringsberoende koncentrationer av ftalsyra har uppmätts i humanurin, och av metylhexahydroftalsyra i råtturin (73, 87). MHHPA fanns emellertid i råttblod omedelbart efter exponering vilket kan antyda att den spontana hydrolysen till syra inte är särskilt snabb (87).

Konjugering av syraanhydrider med humant serumalbumin (HSA) sker genom haptenbildning (58, 109). Hapten är ett lågmolekylärt ämne vilket i sig inte är immunogent, men som blir det när det är kopplat till ett carrier-protein (81).



In vitro vid 37° C konjugerades TMA snabbt med HSA; reaktionen var praktiskt taget fullständig inom en minut (109).

3.4. Elimination

Syraanhydrider utsöndras i urin som motsvarande syror (dikarboxylsyror). Pfäffli följde ftalsyrautsöndringen hos arbetare exponerade för PA, genom att ta urinprov före, under och efter ett arbetsskift samt dessutom på kvällen och påföljande morgon. Vid låg exponering för ftalsyraanhydrid (0,15 mg/m³; 0,03-0,33 mg/m³) var koncentrationen före skift på samma nivå som de ftalsyrakoncentrationer som uppmätts i urinprov från oexponerade personer (0,34 µmol/mmol kreatinin; 0,02-0,89 µmol/mmol kreatinin). Högre halter av PA (1,63 ± 0,13 mg/m³) resulterade i en kroppsbörda av ftalsyra. Utsöndringen före skift var 1,02 ± 0,25 µmol/mmol kreatinin. När exponeringen var hög, 10,5 mg/m³ var urinkoncentrationen före skift 4,8 µmol/mmol kreatinin, ca 14 ggr högre än hos arbetare med låg exponering. Någon konjugering av ftalsyra till glukuronid observerades inte (73).

Halveringstiden för ftalsyraanhydrid/ftalsyra visades vara ca 14 tim (73). Den beräknade halveringstiden för dikarboxylsyror i urin efter låg exponering för MHHPA var ca 7 tim och för HHPA och THPA ca 14 tim. Efter 4 tim exponering för 0,116 mg/m³ MHHPA uppstod en input-output-jämvikt för anhydriden och syra i urin (74).

3.5. Biologisk monitorering

Bestämning av dikarboxylsyror i urin kan användas för att visa exponering för organiska syraanhydrider. Pfäffli har beskrivit en metod för bestämning av dikarboxylsyror från ftalsyraanhydrid, hexahydroftalsyraanhydrid, metylhexahydroftalsyraanhydrid och tetrahydroftalsyraanhydrid. Detektionsgränsen var 15, 2, 3 respektive 4 mg/m³ (74).

När PA-koncentrationen är 2 mg/m³ eller lägre kan en peak-koncentration i urin mätas efter skift. Vid högre koncentrationer rekommenderas provtagning omedelbart efter skift och 6 tim senare. Ett prov före skift ger information om eventuell kroppsbörda (73).

Tabell 4. Akuttoxiska data för organiska syraanhydrider

Djurart	Adm. sätt	Respons	Dos mg/kg	Ref
Ftalsyraanhydrid				
råtta	oral	LD ₅₀	4020	61
marsvin	oral	LD _{LO}	100	61
mus	oral	LD ₅₀	1500	61
mus	ip	LD ₅₀	75,5	16
mus	ip	LD ₀₁	54,8	16
katt	oral	LD ₅₀	800	16
Trimellitsyraanhydrid				
mus	oral	LD ₅₀	1250	4
råtta	oral	LD ₅₀	5600	61
råtta	oral	LD ₅₀	1900	4
Maleinsyraanhydrid				
råtta	ip	LD ₅₀	97	61
marsvin	oral	LD ₅₀	390	61
mus	oral	LD ₅₀	465	61
kanin	oral	LD ₅₀	875	61
kanin	hud	LD ₅₀	2650	102
Tetrahydroftalsyraanhydrid				
mus	ip	LD _{LO}	500	61
Metyltetrahydroftalsyraanhydrid				
råtta	oral	LD ₅₀	2140	93
kanin	hud	LD ₅₀	1410	93

LD₅₀ = en beräknad dos som förväntas orsaka död hos 50% av en population

LD_{LO} = den lägsta dos som rapporterats ge dödsfall

LD₀₁ = en dos som förväntas orsaka död hos 1 % av en population

4. Allmän toxicologi

4.1. Akuttoxicitet hos försöksdjur

I Tabell 4 presenteras data på akuttoxicitet av organiska syraanhydrider hos olika däggdjursarter.

4.2. Toxiska mekanismer

Syraanhydrider är irriterande för slemhinnor och hud (3, 4, 11, 22, 51, 59, 92). De kan orsaka allergiska hudbesvär och inducera konjunktivit, rhinit och astma genom immunologiska eller icke-immunologiska mekanismer (35, 59, 89, 109). TMA har orsakat allvarlig "pulmonary disease anemia"-syndrom, vilken också orsakas genom immunologiska mekanismer (109). Effekten av oralt givet TCPA (25, 100, 250 eller 500 mg/kg i majsolja) på leverns mikrosomala metabolism har studerats på råttor och mus. TCPA var en svag bred-spektrum inducerare av mikrosomala enzymer hos råttor; en sådan effekt observerades inte hos mus (80).

5. Effekter på organsystem

5.1. Hud och slemhinnor

5.1.1. Irritation

Kall PA och MA är inte särskilt farlig på torr hud, men kan orsaka allvarliga frätskador om de är varma. På fuktig hud hydrolyseras båda till syror som kan orsaka dermatit och brännsår. Till en del kan PA:s irriterande effekt orsakas av MA, vilken förekommer som förorening i PA (51, 54). En 50%-ig lösning av PA i olja irriterade inte kaninöra efter 20 timmars exponering (25). En eller fyra timmars exponering för 0,5 g PA, semiocclusivt eller occlusivt, orsakade ingen irritation på kaninhud. Resultaten bedömdes 1, 24, 48 och 72 timmar eller 7 dagar senare (77).

TMA (50%; 2 tim) orsakade dermatit hos mus och råttor efter en enstaka eller upprepad hudapplikation. Symptomen var emellertid lätta och reversibla (4). Slemhinneirritation har varit vanlig hos arbetare exponerade för PA (3, 11, 59).

En droppe av en 5%-ig lösning av PA i polyetylenglykol 400 var lätt irriterande för kaninöga medan en 0,5%-ig lösning inte var irriterande (25).

I djurstudier har MA och TMA visats vara synnerligen ögonirriterande. Grumling av hornhinnan och hyperemi i konjunktiva uppstod några minuter efter applikation av 1% MA i kaninögon. Dagen efter var ögonen normala. En 5%-ig MA-lösning orsakade kraftigare irritation, vilken varade en vecka. En liten mängd MA-pulver orsakade hos kanin långtids skada med kärlnväxt i hornhinnan (103). Applikation av 50 mg TMA pulver i kaninöga åstadkom reversibel hyperemi i konjunktiva, tårflöde och ögonlocksspasmer (4).

I en sexmånaders studie exponerades råttor, hamster och apa för 0, 1,1, 3,3 och 9,8 mg/m³ MA under 6 tim/dag, 5 dagar/vecka. Vid alla exponeringsnivåer förekom tecken på ögonirritation (92).

Vid ett försök med kanin var hudirritationseffekten och ögonirritationseffekten av PA korrelerade till varandra. PA visades ha en mild hudirriterande effekt, men en moderat ögonirriterande (22).

5.1.2. Hudsensibilisering

Det föreligger få rapporter om fördröjd typ av kontaktallergi mot syraanhydrider. Dock anses PA vara ett primärt sensibiliserande ämne (18). Potensen hos PA att inducera allergisk kontaktdermatit har undersökts med Buehler Test (epikutantest, marsvin) och svällningstest på musöra (MEST). Enligt båda testen klassades PA som måttligt sensibiliserande (21). Guinea Pig Maximization Test har inte utförts med syraanhydrider.

I ett material under en 10-årsperiod från yrkesdermatologiska avdelningen vid Institutet för arbetshygien i Finland bestående av 542 fall av yrkesmässig allergisk kontaktdermatit fanns det inte något som orsakats av syraanhydrider (38). Det föreligger endast en fallrapport om allergisk kontaktdermatit orsakad av syraanhydrider. Dodekenylbarnstenssyraanhydrid sensibiliserade en laboratorieassistent som preparerade vävnader för elektronmikroskopi. Den fördröjda typen av allergisk reaktion verifierades med positiva pricktest med 0,5 och 1% dodekenylbarnstenssyraanhydrid i aceton. Test på 15 kontroller var negativa. Patienten reagerade inte mot epoxyharts, acceleratörer eller härdare (30).

Både Menschiack (54) och Baader (3) rapporterade nässelutslag hos arbetare vid PA framställning. Det föreligger emellertid endast en fallrapport om omedelbar allergisk dermatit orsakad av syraanhydrider.

Metylhexahydroftalsyraanhydrid (MHHPA) inducerade kontakturtikaria hos en arbetare i en fabrik där elektroniska komponenter fylldes med MHHPA-härdad epoxyharts. Sensibiliseringen konfirmerades med ett öppet test vilket gav positivt resultat både för fyllnadsmaterialet och härdaren. Test med övriga komponenter var negativa liksom epikutantest med samtliga komponenter. Öppet test med härdaren var negativt på 12 kontrollpersoner (38).

5.2. Andningsorganen

5.2.1. Irritation

Irritation i näsa och luftrör, med symptom som nysning, hostning och andnöd, är vanlig vid exponering för syraanhydrider (3, 54, 59). Detta har även rapporterats från djurstudier. I en sexmånaders inhalationsstudie exponerades råttor, hamster och apa för 0, 1,1, 3,3 och 9,8 mg/m³ MA. Irritation i näsan iakttoogs vid alla exponeringsnivåer. Undersökning av vävnaden uppvisade irritation (hyperplasi, metaplasi) eller inflammatoriska förändringar (92).

Tröskelvärdet för näsirritation hos människa är 30 mg/m³ för PA och 5,48 mg/m³ för MA (83).

5.2.2. Astma och rhinit

Yrkesbetingad astma orsakad av en organisk syraanhydrid rapporterades för första gången 1939 av Kern (39). Under de senaste tio åren har ett stigande antal astmaanfall orsakade av olika syraanhydrider rapporterats. Symptomen har varit av den typ som är typisk för yrkesbetingad astma; efter en latensperiod får

arbetaren astmatiska symptom vid exponering för syraanhydrider på arbetsplatsen. Rhinit föregår ofta de astmatiska symptomen. Diagnosen har baserats på anamnesen och orsaks-effekt sambandet har visats med olika typer av provokationstest och/eller immunologiska test. Båda testtyperna har inte alltid använts (98). De astmatiska reaktionerna vid provokationstest har varit omedelbara och/eller fördröjda. Rapporterna presenteras i Tabell 5 syraanhydridvis med de först rapporterade fallen först. Den immunologiska bakgrunden beskrivs i sektion 6.2.

Det föreligger endast ett fåtal uppföljningsstudier av fall av astma orsakad av syraanhydrider. När sex TCPA-sensibiliserade arbetare utan någon ytterligare exponering undersöktes efter fyra år, rapporterade samtliga alljämnt astmatiska symptom, vilket tyder på att prognosen är dålig (100).

Tabell 5. Rapporter av astma orsakad av syraanhydrider

Exponering	Industri/yrke	Koncentration medelv. (vidd) mg/m ³	Ref
PA	färgfabrik/kemist		39
	lackframställning		24
	kemisk industri/arbetsledare	*	50
	däck- och gummiindustri		14
	färgfabrik/hartsfabrik, operatör		17
	kötutslagning, prislappsångor		47
	plastslipare		97
	hartsframställning	(2,8-13)	101
	PA-framställning		57
	hartsframställning	6,6 (1,5-17,4) *	59
TMA	epoxypulver målning		17
	TMA-framställning	(1,7-4,7) *	109
	blandning av TMA för epoxyharts	*	86
	epoxypulver målning	(1,7-3,6) *	46
TCPA	epoxyhartsframställning		17
	epoxypulver coating	*	35
MA	epoxyharts isolering		29
		*	94
PMDA	produktion och användning av epoxylim		53
HHPA	epoxyharts gjutning	*	56
HA	produktion av synt. flamskyddsmedel	<0,5	82
MHHPA	fyllning av elektriska komponenter	(0,04-2,75) *	40
MTHPA	epoxyharts coating	0,1	60

* Specifik IgE mot syraanhydrid har visats i dessa studier

5.2.3. Kliniska syndrom orsakade av TMA

TMA är det enda ämne som är känt för att orsaka fyra olika kliniska syndrom, första gången rapporterade 1977.

1. "Immediate type" TMA-astma börjar efter en latensperiod. Den exponerade får astmatiska symptom och ofta rhinit omedelbart efter exponeringen. Specifika IgE har påvisats (70, 109).
2. Fördröjt respiratoriskt syndrom börjar efter en latensperiod. De exponerade får hosta, nysningar och andnöd, som börjar 4-8 timmar efter exponeringen. De respiratoriska symptomen åtföljs av illamående, frossa, feber, muskelsmärter och ledsmärter. Några IgE antikroppar har inte påvisats, men såväl IgG och IgA antikroppar (70, 109).
3. "Pulmonary disease-anemia" syndromet är allvarligt och till och med dödligt. Det har enbart visats hos arbetare exponerade för TMA ångor vilka bildats när varma rör sprayats med TMA innehållande harts. Symptomen är blodupphostning, andnöd, försämrad andningsfunktion, låg syrgashalt i blodet och anemi. IgG antikroppar mot både humant serumkonjugat och erytrocytkonjugat har påvisats. Lungbiopsi har påvisat intakta alveolära septa men omfattande intraalveolära blödningar (hemorragier) med lungcellshyperplasi (granular pneumosyt hyperplasi) (1, 34, 70, 79, 104, 109). Detta syndrom har inte rapporterats vara orsakad av något annat kemiskt ämne.
4. "Direct irritant" syndrom vid "höga" nivåer av ånga. Symptomen börjar efter den första exponeringen; snuva, hosta och andnöd som varar upp till åtta timmar. Reaktionen är inte immunologiskt medierad (109).

5.3. Lever

Det föreligger inre några rapporter om syraanhydriders levertoxicitet.

5.4. Njurar

När råtta, hamster och apa exponerades för MA ångor, 1,1-9,8 mg/m³, under sex månader, observerades inte några exponeringsrelaterade effekter.

5.5. Mag-tarmkanalen

Sårbildning i magslemhinnan har iakttagits på råtta som exponerats intragastriskt för en mycket hög dos PA (mer än 640 mg/kg (20)).

5.6. Hjärta och blodkärl

När råtta exponerades intragastriskt för PA (20 till 4800 mg/kg dagligen i mer än 9 veckor) noterades blodsvall i hjärtmuskeln kapillärer. I övrigt föreföll hjärtat normalt (20).

5.7. Blod och blodbildande organ

När marsvin exponerades för PA damm (8,5 mg/m³) under 3 timmar dagligen i fyra dagar och efter 10 dagar ytterligare upp till 8 månader iaktogs inte några förändringar i antal blodceller (20).

När råtta exponerades för 1,1-9,8 mg/m³ MA ånga observerades en ökning av hemosiderin i mjälten hos de högexponerade honorna. Man kunde dock inte upptäcka några histologiska (benmärg) eller kliniska bevis på destruktion av erytrocyter (92).

5.8. Nervsystem

När råtta exponerades för 34,3, 68,6 eller 137,3 mg/m³ MHHPA ånga (6 timmar/dag; 5 dagar/vecka; 2-11 veckor) var acetylcholinesterasaktiviteten i cerebrum och cerebellum lägre än kontrollernas ($p < 0,01$) efter två veckor. Efter 11 veckor var aktiviteterna lika. Kreatinkinasaktiviteten i cerebellum var förhöjd efter 11 veckor ($p < 0,01$) (87).

6. Allergi och immunotoxicitet

6.1. Hud

Hudallergireaktioner är sällsynta. Både fördröjda och omedelbara hudreaktioner har dock observerats (se 5.1.2).

6.2. Andningsorgan

6.2.1. Immunologiska fynd vid astma och rhinit orsakad av syraanhydrider.
Vid omedelbar astma och rhinit orsakad av syraanhydrider är bevisen för IgE mediering mycket övertygande. När Kern 1939 rapporterade det första fallet av astma och rhinit orsakad av PA, hade han redan bevis för den immunologiska bakgrunden. Skraptest med PA i kristallin form och utspädd 1:1000 i alkohol gav positiv reaktion. Testet var negativt på kontrollpatienter. "Passive transfer"-testet var också positivt (39). Maccia et al var de första som fann specifik IgE i serum hos en patient med PA-orsakad astma. Patienten fick en omedelbar astmatisk reaktion i provokationstest med PA-damm (50).

Specifik IgE har nu identifierats för följande syraanhydrider: ftalsyra, trimellitsyra, maleinsyra, tetrakloroftalsyra, hexahydroftalsyra, himinsyra, metylhexahydroftalsyra och metyltetrahydroftalsyra. Rast inhiberingsstudier har konfirmerat specificiteten. Korsreaktioner mellan olika syraanhydrider har dock observerats (94).

Halveringstiden för specifik IgE var ett år efter exponeringens upphörande (58).

Prick-test med syraanhydrid-HSA konjugat har visat en god korrelation till fynden av specifik IgE vid astma (35, 65, 69, 110).

En IgE-medierad reaktion förklarar emellertid inte alla fall av yrkesmässig astma eller rhinit orsakad av syraanhydrider. Andra immunologiska eller icke-immunologiska mekanismer kan medverka (59, 65, 89, 98).

Lokaliseringen och specificiteten av IgE antikroppar för förekommande epitoper på syraanhydrid(hapten)-proteinkomplex har studerats. Epitop är antigenens kontaktyta mot en antikropp (81).

Man har föreslagit att syraanhydridens reaktion med albumin har förändrat albumin till att bilda nya antigena determinanter, eller att hapten är förändrad vid antikroppens bindningsställe (5, 69, 107, 110). Bildning av nya antigen-determinanter på albumin förklarar korsreaktionen vid RAST-test.

Det finns bevis för att, hos patienter sensibiliserade för TCPA och TMA, antikroppen binds till anhydriden och angränsande del av HSA-molekylen, medan, hos patienter sensibiliserade för PA, antikroppen är specifik för haptenen (94). TMA anses bilda unika antigena determinanter vilka inte binder signifikant till antikroppar bildade vid sensibilisering för PA, HHPA och HA. Detta kan förklara varför någon korsreaktion med den inte har setts vid inhibitionsstudier (6, 94, 110).

Specifika IgG antikroppar har studerats, speciellt i samband med sensibilisering för TMA. Specifika IgG mot TMA-HSA antikroppar har korrelerats till fördröjd yrkes-astma orsakad av TMA. De har även hittats vid "pulmonary disease anemia syndromet" orsakat av TMA, liksom IgG antikroppar mot erytrocytkonjugat (68, 70, 71, 86, 95).

Specifika IgG₄ antikroppar har associerats till arbetsrelaterade symptom hos PA-exponerade arbetare (59, 63). Nielsen et al har studerat PA-specifika IgE, IgG, IgG₄ och IgM antikroppar hos arbetare vid alkyd- och/eller omättad polyesterhartsproduktion. Exponeringsnivån var 6,6 (1,5-17,4) mg/m³. Av de mest exponerade arbetarna hade 69% rhinit eller konjunktivit. Fem arbetare (14%) hade PA-inducerad astma. Endast för IgG mot PA var det en signifikant ($p = 0,01$) skillnad mellan den högexponerade och lågexponerade gruppen. Endast en arbetare med astma hade en förhöjd specifik IgE nivå. Personerna med astma hade signifikant högre värden av specifik IgG jämfört med personer utan symptom. Specifik IgG₄ iaktogs hos fyra personer, varav tre hade astma och en rhinit. Författarna drar slutsatsen att specifik IgG är ett mått på PA-exponering och att specifik IgG₄ kan vara en patogen faktor vid astma (59).

Specifika IgA antikroppar mot TMA har visats hos de flesta TMA-exponerade arbetare med eller utan symptom (86).

Den totala antikropsaktiviteten mot TMA-HSA visade en god korrelation till specifik antikropsaktivitet. När 20 TMA-exponerade arbetare undersöktes skilde sig IgG och total antikropsaktivitet mot TMA hos arbetare med symptom från de hos arbetare utan symptom (86).

Venables et al studerade effekt av rökning och atopi på antikropp E bildning hos 300 TCPA-exponerade arbetare. Atopi definierades som minst en positiv hudpricktest för vanliga omgivningsallergen. Tjugofyra arbetare hade specifikt IgE mot TCPA. Tjugo av dessa (83,3%) var rökare, jämfört med 133 (48,2%) av 276 utan antikroppar ($p < 0,01$). Atopi var också vanligare hos de med specifik IgE, men inte signifikant. Rökning och atopi interagerade. Prevalensen för antikroppar var 16,1% hos atopiska rökare, 11,7% hos icke-atopiska rökare och 8,3% hos atopiska icke-rökare ($p > 0,025$). Författarna drar slutsatsen att rökning kan predisponera för och interagera med atopi vid bildning av specifika IgE antikroppar mot TCPA (99).

Det finns några fynd av mediatorfrisättning vid syraanhydridsensibilisering. När basofila leukocyter exponerades in vitro för PA eller T CPA-HSA konjugat noterades frisättning av histamin, en mediator för allergiska reaktioner. In vitro histamin testet ansågs användbart för identifiering av personer med allergiska reaktioner mot anhydrider till och med utan bevis på IgE-medierad reaktion (19).

Djurstudier

När apa exponerades parenteralt för PA-aperum albumin (MSA), PA löst i etanol-fysiologisk saltlösning, MA eller enbart saltlösning, observerades sensibilisering endast med PA-MSA. Närvaro av nya antigena determinanter bildade av PA på proteinet var nödvändigt för sensibiliseringen (8).

Dykewicz et al (15) sensibiliserade två rhesusapor intrabronkialt med serum från en arbetare med TMA-orsakad astma och hög titer av IgE, IgG och IgA mot trimellityl (TM)-HSA. Aporna provocerades med TM-HSA aerosol och bronkospasm påvisades. Efter en vecka var provoceringen negativ. Passiv kutan anafylaxi visades med Prausnitz-Küstner test.

När marsvin exponerades för 0, 1, 15 och 100 mg/m³ TMA-ånga 3 tim/dag under 5 dagar, detekterades IgG₁ anti-TMA antikroppar hos flertalet djur exponerade för de två högsta koncentrationerna. Specifik IgE fanns hos mycket få djur. Provokation med TMA-marsvinsserum albumin inducerade emellertid inte någon ökning av andningshastigheten hos något djur (GPSA) (9). När marsvin sensibiliserades med en enskilda intradermal injektion av 0,1 ml TMA i majsolja i nacken kunde IgG₁ anti-TMA antikroppar påvisas i serum hos samtliga 40 injicerade djur och IgE anti-TMA antikroppar i serum hos 12-40 (med olika metoder) av de 40 djuren. De 24 kontroldjur som injicerats med majsolja var negativa i alla test. Samtliga djur provocerades på dag 24 med TMA (5,8-52,3 mg/m³; med "atomizer") eller med TMA-GPSA (0,9-2,8 mg/m³; med "nebulizer"). I lungorna såg man måttliga till svåra effekter. TMA orsakade allvarligare reaktioner än TMA-GPSA. Detta ansågs bero på olika genererings-system. Det fanns inget klart samband mellan IgG₁ eller IgE antikropstiter och andningsreaktionens svårighetsgrad. Reaktionerna kunde ofta iaktas i frånvaro av detekterbara IgE anti-TMA antikroppar. I dessa två studier erhöles olika svar beroende på exponeringsätt vilket ansågs belysa skillnaden i tillgänglig dos för stimulering av ett immunsvår. Författarna föreslår skydd mot hudexponering från spill och stänk på arbetsplatsen, förutom andningsskydd (10).

6.2.2. Immunologiska fynd vid TMA-inducerad "Pulmonary Disease-Anemia" syndrom (PD-A)

Det första fallet av denna nya sjukdom rapporterades av Rice et al 1977. Herbert och Orford fann ytterligare sju fall 1979 och Ahmad et al två fall 1979. Samtliga hade exponerats för ångor från TMA härdad epoxyharts som applicerades på heta rör. Symptomen var hosta, blodupphostning, andnöd, försämrad andningsfunktion, låg syrgashalt i blod och anemi. Symptomen varierade från lätta till mycket svåra. Ett möjligt dödsfall identifierades (1, 34, 68, 79). Intensiva studier har gjorts för att utröna mekanismen bakom denna sjukdom.

Pettersson et al fann ingen IgE antikropsaktivitet mot TM-HSA hos arbetare med PD-A. IgG aktivitet mot TM-HSA skilde sig inte från nivån hos andra arbetare exponerade för TMA under liknande omständigheter. Man fann IgG, IgA och IgM antikroppar mot TM-humanerytrocyter (68). Antikroppar mot TA-humanerytrocyter fanns även hos arbetare med TMA-orsakad astma men inte hos oexponerade personer (95).

Djurstudier

I ett djurförsök immuniserades hund och kanin intrabronkialt med TMA, 0,1, 1,0 och 10,0 mg/kg (TMA suspenderades i 1 ml fysiologisk saltlösning och instillerades genom en kateter). Huvudsakligen IgG och låga nivåer IgM och IgA antikroppar mot TM-erytrocyter detekterades i båda djurslagen. Lymfocytreaktivitet förekom hos alla hundar vid lymfocyt-transformationstest. Några hundar exponerade för den låga och mellan-dosen avled, medan alla hundar exponerade för den högsta dosen överlevde. Ingen korrelation kunde visas mellan dödsfall och serum antikropsnivå eller lymfocytaktivitet. Vid obduktion fann man blödande (hemorragisk) pneumonit troligen analog till de lungskador som funnits hos en del arbetare som exponerats för TMA-ångor. Ingen av kaninerna avled (85).

I en inhalationsstudie exponerades råttor för 0, 0,01, 0,03, 0,1 och 0,3 mg/m³ TMA-damm. Blödningar (hemorragier) i lungan var relaterade till exponeringsdosen från 0,03 till 0,3 mg/m³. Serumantikropsbindning av TM-rättserumalbumin korrelerade väl till exponeringsdos, lunghemorragier och lungsvikt. Lungskadorna hade gått tillbaka 12 dagar efter exponering men kom igen vid förnyad exponering (108).

Leach et al exponerade råttor för TMA damm (partikelstorlek 1,11 µm) i koncentrationer av 0, 0,01, 0,03, 0,1 och 0,3 mg/m³ under 6 tim/dag, totalt 5 eller 10 exponeringar. Efter 5 exponeringar förelåg inte några markoskopiska eller histologiska effekter eller någon antikropsrespons. Efter 10 exponeringar hade lungvikten ökat i proportion till exponeringsdos. Talrika områden med blödningar (hemorragier) sågs på alla lobber men inte på luftvägarna. Antalet områden var relaterat till TMA-koncentrationen. Den histologiska undersökningen visade utbredd cellulär infiltration, huvudsakligen makrofager, alveolära blödningar (hemorragier), pneumonitis och hemoglobinkristaller. Dessa effekter ökade proportionellt med koncentrationen. Nonspecifik IgG och komplement i lunga och lymfnoder ökade likaså proportionellt. Det förelåg inte några fynd i andra organ (45).

Chandler et al exponerade råttor för 0,1 mg/m³ TMA-pulver under 6 tim/dag, 5 dagar/vecka i 2 veckor. Vid obduktion sågs områden med blödningar (hemorragier) på lungytan. Man fann högre totalkoncentration av antikroppar i vätskan vid bronkoalveolar lavage (BAL) än i serum. Det fanns IgG, IgA och IgM antikroppar mot TM-rätt-serumalbumin. Inhibitionsstudier visade att det tidiga antikropssvaret var riktat mot nya antigena determinanter vanliga för TMA-modifierat albumin (13).

När Leach et al exponerade råttor för 0,095 mg/m³ TMA under samma tidsperiod, med och utan cyklofosamid som en immunosuppressor, visade de

cyklofosamid-behandlade råttorna inga lungskador och inget antikroppssvar. Mjältceller hos dessa råttor hade ringa blastogenrespons. Elimination av T- och B-cellsfunktion kan sålunda motverka TMA-skador (44).

Zeiss et al exponerade råttor för 0,1 mg/m³ TMA-damm under 6 tim/dag i 2, 6 eller 10 dagar och fann att immunsvaret uppträdde parallellt med utvecklingen av lungskada. Antikropps-nivån i BAL och serum var i högsta grad korrelerade till lungskada (106).

När råttor fick inhalera 0,1 mg/m³ TMA under 6 tim/dag i 2, 6 eller 10 dagar steg IgG antikropps-nivån mot TM-konjugerat hemoglobin kontinuerligt i både serum och BAL-vätska under exponeringsperioden. Responsen var även korrelerad till IgG respons mot TM-råttserum albumin (76).

7. Mutagenicitet och genotoxicitet

Ingen mutagen aktivitet har iakttagits med PA eller TCPA i Salmonella typhimurium i Ames test (105). Ingen effekt av PA eller TCPA noterades när man studerade kromosomaberrationer i celler från CHO (Chinese hamster ovary) eller råttleverceller in vitro (23, 75).

PA och TCPA var dessutom negativa när induktion av systerkromatidutbyte studerades i CHO celler (23).

8. Reproduktionstoxicitet och teratogenicitet

Fabro et al studerade teratogenicitet av PA och bärnstenssyraanhydrid på mus med dagliga i.p. injektioner av 0,2 till 0,6 mmol/kg under graviditetsdag 8-10. PA var teratogent endast vid koncentrationer som var toxiska för mödrarna. Bärnstenssyraanhydrid inducerade en signifikant ökning av missbildningar vid doser som var letala för mödrarna (16).

Inga reproduktiva effekter observerades när 550 mg/kg TMA gavs oralt till CD-1 mus under graviditetsdag 7 till 14 (33).

Inga behandlingsrelaterade effekter på fosterutvecklingen iaktogs på råttor som dagligen oralt erhöill 140 mg/kg MA majsolja från graviditetsdag 6 till 15. Några reproduktionseffekter observerades inte heller med MA i dagliga doser på 55 mg/kg under två generationer (91).

När 0,025, 0,05, 0,1 eller 0,2 mg PA per ägg injicerades i luftrummet i tre dagar gamla kycklingembryoäggs uppkom en stor mängd missbildningar. Ett dos-effekt förhållande för tidiga dödsfall noterades (43).

9. Carcinogenicitet

Informationen om syraanhydriders carcinogenicitet är sparsam.

När sex råttor injicerades subkutant två gånger i veckan under 65 veckor med 2 mg bärnstenssyraanhydrid i 0,5 ml jordnötssolja, utvecklades subkutana sarkom på injektionsstället hos alla de tre råttor som överlevde 93-106 veckor. Inga tumörer

utvecklades hos de 24 kontroller som injicerades med enbart jordnötssolja och som överlevde 45-106 veckor (36).

I en långtidsstudie där PA gavs i födan till gnagare gav inte några bevis på carcinogenicitet (31, 41, 42, 90).

I en fall-referensstudie undersöktes mortaliteten i lungcancer vid en acetylen och ftalsyraanhydridfabrik. Efter korrigering för ålder och rökning var oddskvoten 5,6 för lungcancermortalitet hos exponerade personer. Motsvarande oddskvot för andra arbeten i regionen var 1,7. Det förekom emellertid även exponering för ftalater och sot (78).

Bärnstenssyraanhydrid är den enda syraanhydrid som har utvärderats av IARC (International Agency for Research on Cancer). Det föreligger inga "adequate data" för human carcinogenicitet och "limited evidence" för carcinogenicitet i försöksdjur. Ämnet anges som "not classifiable" när det gäller carcinogenicitet för människa (37).

10. Exponering

10.1. Korttidsexponering

Allmäntoxiciteten är låg vid djurstudier med ftalsyraanhydrid och trimellitsyraanhydrid (se 4.1.). Data över effekter på ögon och hud samt immunologiskt respons vid korttidsexponering presenteras i Tabell 6.

Tabell 6. Djurdata från korttidsexponeringsstudier

Dos	"Exp. tid"	Effekt/respons (art)	Ref
Ftalsyraanhydrid			
5%	ögonapplikation	ögonirriterande, reversibelt (kanin)	25
0,5%	"-"	ej ögonirriterande (kanin)	25
500 mg	1 eller 4 tim semi- eller occlusivt	ej hudirriterande (kanin)	77
Trimellitsyraanhydrid			
50 mg	ögonapplikation	blodansamling i konjunktiva, ökat tårflöde (kanin)	4
0,1 ml 30%-ig	en intradermal injektion	IgG ₁ och IgE anti-TMA antikroppar Allvarlig reaktion vid TMA-provokation (marsvin)	10

10.2. Långtidsexponering

Data över effekter på ögon och andningsvägar av PA och TMA rapporterade vid yrkesmässig exponering presenteras i Tabell 7. Resultat från långtids djurstudier med PA, TMA och MA redovisas i Tabell 8.

Tabell 7. Humandata från långtidsexponering. (D)=damm; (F)=ånga

Konc. mg/m ³ medel vidd	Antal expon.	Exp tid	Effekt/respons antal fall (%)	Ref
Ftalsyraanhydrid 2,8-13 (D)	118	1 mån-16 år	rhinit 28 (24%) astma 21 (18%)	101
6,6 1,5-17,4 (D)	35	0-43 år	konjunktivit 16 (46%) rhinit 14 (40%) astma 4 (14%)	59
≤0,2 (D)	25	0,3-40 år	konjunktivit + rhinit 13(52%) astma 0	59
Trimellitsyraanhydrid 1,7-1,8 (F) 3,3-4,7 (D)	16 med symptom	1 mån-11 år	irritation 6 rhinit och omedelbar astma 4 omedelbar och fördröjd astma 8	109
1,7-3,6 (F+D)	9	månader-10 år	irritation 4 astma 3	46
0,01-2,1 (D)	18	8,6 år	rhinit 1 fördröjd astma 3	7
<0.001-0,1 (D)	11	2 år	inga symptom inget antikroppsvar	52

Tabell 8. Djurdata från långtidsinhalationsstudier. (D)=damm, (F)=ånga.

konc.mg/m ³	Exp tid	Effekt/respons (art)	Ref
Ftalsyraanhydrid 8,5 (D)	3 tim/dag, 4 dag, 10 dag utan exp. 8 mån.	blodansamling i andningsvägarnas slemhinnor (marsvin)	20
Trimellitsyraanhydrid 15-100 (F)	3 tim/dag 5 dgr	IgG ₁ anti-TM antikroppar, specifik IgE i några djur (marsvin)	9
1 (F)	3 tim/dag 5 dgr	ingen antikroppsinduktion (marsvin)	9
0,03-0,3 (D)	6 tim/dag 5 el. 10 dgr	lokala lungblödningar, TM-RSA anti- kroppar efter 10 dagar (råtta)	108
0,1 (D)	6 tim/dag 5 dgr/vecka 1 eller 2 vkr	lokala lungblödningar, IgG, IgA och IgM antikroppar mot TM-RSA i serum och BAL-vätska (råtta)	13
0,01 (D)	6 tim/dag 5 el 10 dgr	inga lungeffekter (råtta)	108
Maleinsyraanhydrid 1,1-9,8	6 h/dag 5 dgr/vecka 6 mån.	ögon- och näsirritation, metaplasi i näs- slemhinna (råtta, hamster, apa)	92

I djurstudier har en enstaka injektion inducerat ett immunologiskt svar med positivt bronkialt provokationstest. Inga astmatiker har funnits när yrkesarbetare exponerats för PA-koncentrationer lägre än 0,2 mg/m³. Hälften av arbetarna hade emellertid konjunktivit eller rhinit. Vid exponering för 0,001-0,1 mg/m³ TMA fick ingen av arbetarna symptom eller uppvisade något antikroppsrespons.

Subkutant injicerad bärnstenssyraanhydrid har inducerat lokala subkutana sarkom på råttor (36).

IARC (International Agency for Research on Cancer) har dragit slutsatsen att det föreligger "limited evidence" för att bärnstenssyraanhydrid är carcinogen för försöksdjur (37).

11. Forskningsbehov

Mycket litet är känt om PA:s toxikokinetik och ännu mindre om andra syraanhydrider.

Longitudinella epidemiologiska studier med exponeringsmätningar behövs för att klargöra dos-effekt förhållandet mellan exponeringsnivå och symptom och immunologiskt svar. Mekanismen för sensibilisering av syraanhydrider är inte helt utredd.

Långtids inhalationsstudier behövs för att utvärdera syraanhydrider
carcinogenicitet.

12. Diskussion och värdering

Effekter av syraanhydrider kan uppträda efter exponering via hud, slemhinnor eller andningsvägar. De huvudsakliga effekterna är irritation och sensibilisering. Trots kemiska olikheter, ofta små, tycks alla organiska syraanhydrider ha möjlighet att inducera sensibilisering av andningsvägarna. Det föreligger begränsade uppgifter om exponeringsnivåer på arbetsplatser där arbetare blivit sensibiliserade. De flesta rapporterna är kliniska fallrapporter utan uppgift om aktuella luftkoncentrationer.

Ftalsyraanhydrid

Den kritiska effekten är respiratoriska symptom, sensibilisering och irritation.

När 35 arbetare exponerades för 6,1-6,8 mg/m³ under i medeltal 12 år hade 16 (46%) fått konjunktivit, 14 (40%) rhinit och 5 (14%) astma. 25 arbetare hade låg exponering, 0,1-0,2 mg/m³. Av dessa hade 13 (52%) fått konjunktivit eller rhinit. Ingen hade fått astma. Arbetarna i den första gruppen hade exponerats för höga koncentrationer vid fyllning av reaktorkärl, vilket tog ca 30 min/dag. Under resten av arbetsdagen var exponeringen betydligt lägre. När ett tidsvägt medelvärde för hela dagen beräknades blev det ca 0,4mg/m³, klart under det då aktuella svenska gränsvärdet. Symptomen orsakades troligen av exponeringstopparna (59).

Den PA-nivå som har orsakat sensibilisering hos arbetare är låg jämfört med gränsvärdet i de flesta länder. Trots den låga nivån är det troligen exponerings-

toppar som ger upphov till sensibilisering, enligt Nielsen (59). Nuvarande gränsvärde tycks emellertid vara för högt.

Irritationssymptom i slemhinnor har varit vanliga bland yrkesmässigt exponerade till och med vid så låga nivåer som 0,1-0,2 mg/m³, klart under gällande gränsvärde (59).

Trimellitsyraanhydrid

Den kritiska effekten vid TMA-exponering är respiratoriska symptom, irritation och sensibilisering. TMA inducerar troligen immunologiskt medierad astma och rhinit samt det allvarliga "pulmonary disease-anemia" syndromet.

Alla nio arbetare vid en rörfabrik undersöktes då de exponerats för TMA. Nivåerna i andningszonen var 1,7 till 3,6 mg/m³. En arbetare var symptomfri, fyra hade irritationseffekter och tre hade symptom och IgG nivåer typiska för fördröjt respiratoriskt syndrom. En av dessa hade även specifika IgE mot TMA. En av arbetarna hade bronkit som ej kunde relateras till TMA (46).

De TMA-exponeringsnivåer som orsakat astma har varit höga jämfört med ett gränsvärde på 0,04 mg/m³. Det föreligger inga exponeringsdata i de fall där "pulmonary disease-anemia" syndromet inducerats. I alla dessa fall förekom exponering för TMA-ånga vid sprayning av varma rör med harts innehållande TMA. Vid djurförsök har motsvarande syndrom framkallats vid exponering för TMA damm. Koncentrationer på 0,03-0,3 mg/m³ damm har gett lokala lungblödningar och antikroppsproduktion, medan 0,01 mg/m³ inte gjorde det (108).

I djurstudier har TMA i form av pulver varit effektivare än ånga för att åstadkomma ett immunologiskt svar (9, 13, 108). Olika hygieniska värden för pulver och ånga bör diskuteras. En enstaka intradermal injektion har på försöksdjur orsakat ett kraftigare immunsvaret än inhalation i flera dagar. Undvikande av hudkontakt med dessa reaktiva ämnen kan således vara av vikt (10).

Maleinsyraanhydrid

Den kritiska effekten vid exponering för MA är slemhinneirritation och respiratoriska symptom (29, 92, 94, 103). Ämnet har inducerat metaplasi i näsan på försöksdjur vid långtids inhalationsexponering (92). Informationen om respiratorisk sensibilisering orsakad av MA är begränsad. Specifik IgE har emellertid påvisats (29, 94).

Bärnstenssyraanhydrid

Det föreligger inte tillräckliga data för att bedöma den kritiska effekten av bärnstenssyraanhydrid på människa. På råttor som injicerats subkutant under 65 veckor erhöles subkutant sarkom (36). Det finns således vissa bevis för carcinogen effekt av bärnstenssyraanhydrid på försöksdjur.

13. Sammanfattning

13.1. Sammanfattning på svenska

H. Keskinen. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 92. Organiska syraanhydrider. Arbete och Hälsa 1990:48 s 1-33.

En kritisk genomgång av den litteratur som är relevant för en diskussion om hygieniska gränsvärden för organiska syraanhydrider presenteras. Organiska syraanhydrider används vid plastframställning. Exponering kan ske via hud, slemhinnor och andningsorgan.

Ftalsyraanhydrid

Den kritiska effekten är respiratoriska sensibilisering och slemhinneirritation.

Trimellitsyraanhydrid

Den kritiska effekten är respiratorisk sensibilisering och slemhinneirritation.

Maleinsyraanhydrid

Den kritiska effekten är slemhinneirritation och respiratorisk sensibilisering.

Bärnstenssyraanhydrid

Data är otillräckliga för att bedöma den kritiska effekten för människa. Det föreligger vissa bevis för att ämnet är carcinogent på försöksdjur.

När man diskuterar hygieniska gränsvärden för organiska syraanhydrider bör man främst ta hänsyn till irritationseffekter och sensibilisering av andningsvägarna.

Nyckelord: Allergi, astma, ftalsyraanhydrid, hygieniskt gränsvärde, irritation, konjunktivit, organiska syraanhydrider, pulmonary disease-anemia syndrom, rhinit, trimellitsyraanhydrid.

13.2. Summary in English

H. Keskinen. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. 92. Organic Acid Anhydrides. Arbete och Hälsa 1990:48, pp 1-33.

A critical survey of the literature relevant to the discussion of occupational exposure limits for organic acid anhydrides is presented. Organic acid anhydrides are used in manufacturing processes in the plastic industry. The exposure can occur via skin, mucous membranes and the respiratory system.

Phthalic anhydride

The critical effect is respiratory sensitization and irritation of the mucous membranes.

Trimellitic anhydride

The critical effect is respiratory sensitization and irritation of the mucous membranes.

Maleic anhydride

The critical effect is irritation of the mucous membranes and respiratory sensitization.

Succinic anhydride

The data are insufficient to assess the critical effect of succinic anhydride in man. There are some evidence that succinic anhydride is carcinogenic to animals.

When occupational exposure limits for organic acid anhydrides are discussed, their irritation effects and the sensitization of the respiratory system should be the main points considered.

Key words: Allergy, asthma, conjunctivitis, irritation, occupational exposure limit, organic acid anhydrides, phthalic acid, pulmonary disease-anemia syndrome, rhinitis, trimellitic anhydride.

14. Referenser

- Ahmad D, Morgan WKC, Patterson R, Williams T, Zeiss CR. Pulmonary hemorrhage and hemolytic anemia due to trimellitic anhydride. *Lancet* 2(1979)328-30.
- Amoore JE, Hautala E. Odor as an Aid to Chemical Safety: Odor Thresholds Compared with Threshold Limit Values and Volatilities for 214 Industrial Chemicals in Air and Water Dilution. *J Appl Toxicol* 3(1983)272-290.
- Baader EW. Erkrankungen durch Phthalsäure und ihre Verbindungen. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 13(1955)419-453.
- Batyrova TF, Uzhdavini ER. The toxicology of trimellitic acid and trimellitic anhydride. *Tr. Nauchno-Issled. Inst. Neftekhim Proizvodstr* 2(1970)149-154.
- Bernstein DI, Gallagher JS, D'Souza L, Bernstein IL. Heterogeneity of specific-IgE responses in workers sensitized to acid anhydride compounds. *J Allergy Clin Immunol* 74(1984)794-801.
- Bernstein DI, Patterson R, Zeiss CR. Clinical and immunologic evaluation of trimellitic anhydride and phthalic anhydride-exposed workers using a questionnaire with comparative analysis of enzyme-linked immunosorbent and radioimmunoassay studies. *J Allergy Clin Immunol* 69(1982)311-318.
- Bernstein DI, Roach DE, McGrath KG, Larsen RS, Zeiss CR, Patterson R. The relationship of airborne trimellitic anhydride concentrations to trimellitic anhydride-induced symptoms and immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 72(1983)709-713.
- Biagini RE, Bernstein DI, Gallagher JS, Moorman WJ, Knecht EA, Smallwood AW, Bernstein LI. Immune response of cynomolgus monkeys to phthalic anhydride. *J Allergy Clin Immunol* 82(1988)23-29.
- Botham PA, Hext PM, Rattray NJ, Walsh ST, Woodcock DR. Sensitization of guinea pigs by inhalation exposure to low molecular weight chemicals. *Toxicol Lett* 41 (1988)159-173.
- Botham PA, Rattray NJ, Woodcock DR, Walsh ST, Hext PM. The induction of respiratory allergy in guinea-pigs following intradermal injection of trimellitic anhydride: a comparison with the response to 2,4-dinitrochlorobenzene. *Toxicol Lett* 47 (1989)25-39.
- Bourret J, Gauthier G, Roche L. Intoxication par l'anhydride phthalique. *Acta Med Leg Soc* 3(1950)33-37.
- Boxer MB, Grammer LC, Harris KE, Roach DE, Patterson R. Six-year clinical and immunological follow-up of workers exposed to trimellitic anhydride. *J Allergy Clin Immunol* 80(1987)147-152.
- Chandler MJ, Zeiss CR, Leach CL, Hatoum NS, Levitz D, Garvin PJ, Patterson R. Levels and specificity of antibody in bronchoalveolar lavage (BAL) and serum in an animal model of trimellitic anhydride-induced lung injury. *J Allergy Clin Immunol* 80(1987)223-229.
- Chester EH, Schwartz HJ, Payne CB, Greenstein S. Phthalic anhydride asthma. *Clin Allergy* 7(1977)15-20.
- Dykewicz MS, Patterson R, Harris KE. Induction of antigen-specific bronchial reactivity to trimellitic acid-human serum albumin by passive transfer of serum from humans to rhesus monkeys. *J Lab Clin Med* 111(1988)459-465.
- Fabro S, Shull G, Brown NA. The relative Teratogenic Index and Teratogenic Potency: Proposed Components of Developmental Toxicity Risk Assessment. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 2(1982)61-76.
- Fawcett IW, Newman Taylor AJ, Pepys J. Asthma due to inhaled chemical agents - epoxy resin systems containing phthalic acid anhydride, trimellitic anhydride and triethylene tetramine. *Clin Allergy* 7(1982)1-14.
- Fisher A A. Contact Dermatitis Third Edition. Lea & Febiger, Philadelphia, U.S.A. 1986.
- Flaherty DK, Gross CJ, Winzenburger P, Compas MB, McGarity K, Tillman E. In Vitro Immunologic Studies on a Population of Workers Exposed to Phthalic and Tertachlorophthalic Anhydride. *J Occup Med* 30(1988)785-790.
- Friebel H, Gross E, Immisch-Seehausen L, Linke K-H, Sommer S. Zur Toxizität von reinem Phthalsäureanhydrid und Rohprodukten aus der industriellen Phthalsäuresynthese. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 14(1956)465-482.
- Gad SC. A Scheme for the Prediction and Ranking of Relative Potencies of Dermal Sensitizers Based on Data from Several Systems. *J Appl Toxicol* 8(1988)361-368.
- Gad SC, Walsh RD, Brendan JD. Correlation of ocular and dermal irritancy of industrial chemicals. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 5(3)(1986)195-213.
- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloon AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpio J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E. Chromosome Aberrations and Sister Chromatid Exchanges in Chinese Hamster Ovary Cells: Evaluations of 108 Chemicals. *Environ Mol Mutagen* 10,suppl 10(1987)1-175.
- Gervais P, Efthymiou ML, Hebert S, Diamant-Berger O. Diagnostic et physiopathologie de l'asthme du à l'anhydride phthalique. Intéret du test de transformation lymphoblastique. *Eur J Toxicol* 5(1972)106-109.
- Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxicologisch- Arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 1986/1987.
- Geyer R, Jones RC, Mezin N. Determination of trimellitic anhydride in workplace air using reverse phase high performance liquid chromatography. *J High Resolut Chromatogr Commun* 9(1986)308-309.
- Geyer R, Saunders GA. Determination of maleic anhydride in workplace air by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 368(1986)456-458.
- Geyer R, Saunders G A. Determination of phthalic anhydride in workplace air using reverse phase high performance liquid chromatography. *J liquid chrom* 9(1986)2281-2290.
- Guerin JC, Deschamps O, Guillot YL, Chavaillon JM, Kalb JC. A propos d'un cas d'asthme à l'anhydride malaique. *Poumon-Coeur* 36(1980)393-395.
- Göransson K. Allergic contact dermatitis to an epoxy hardener: dodeceny-succinic anhydride. *Contact Dermatitis* 3(1977)277-278.
- Haseman JK, Huff JE, Zeiger E, McConnel EE. Comparative Results of 327 Chemical Carcinogenicity Studies. *Environ Health Perspect* 74(1987)229-235.
- Hawley's Condensed Chemical Dictionary. Eleventh edition. Van Nostrand Reinhold Company, New York 1987.
- Hazelden KP. Screening of priority chemicals for potential reproductive hazard. NIOSH Contract No: 210-81-6005. 1983,1-127.
- Herbert FA, Orford R. Pulmonary Hemorrhage and Edema due to Inhalation of Resins Containing Tri-Mellitic Anhydride. *Chest* 76(1979)546-551.
- Howe W, Venables KM, Topping MD, Dally MB, Hawkins R, Law S, Newman Taylor AJ. Tetrachlorophthalic anhydride asthma: evidence for specific IgE antibody. *J Allergy Clin Immunol* 71(1983)5-11.
- IARC Monographs Vol 15, Lyon 1977,265-271.
- IARC Monographs, Suppl. 7 Lyon 1987,72.

38. Jolanki R, Estlander T, Kanerva L. Occupational contact dermatitis and contact urticaria caused by epoxy resins. *Acta Derm Venereol Suppl.* 134(1987)90-94.
39. Kern RA. Asthma and allergic rhinitis due to sensitization to phthalic anhydride. *J Allergy* 10(1939)164-165.
40. Keskinen H, Nordman H, Tupasela O, Vaheri E, Pääfli P, Sarjanen M. Methylhexahydrophthalic anhydride (MHHPA), induced asthma and rhinitis (abstract). *New Engl Reg Allergy Proc* 9(1988)397.
41. Kluwe WM. Carcinogenic Potential of Phthalic Acid Esters and Related Compounds: Structure-Activity Relationship. *Environ Health Perspect* 65(1986)271-278.
42. Kluwe WM, McConnel EE, Huff JE, Haseman JK, Douglas JF, Hartwell WV. Carcinogenicity Testing of Phthalate Esters and Related Compounds by the National Toxicology Program and the National Cancer Institute. *Environ Health Perspect* 45(1982)129-133.
43. Korhonen A, Hemminki K, Vainio H. Embryotoxic effects of phthalic acid derivatives, phosphates and aromatic oils used in the manufacturing of rubber on three day chicken embryos. *Drug Chem Toxicol* 6(1983)191-207.
44. Leach CL, Hatoum NS, Ratajczak HV, Zeiss CR, Garvin PJ. Evidence of Immunologic Control of Lung Injury Induced by Trimellitic Anhydride. *Am Rev Respir Dis* 137(1988)186-191.
45. Leach CL, Hatoum NS, Ratajczak HV, Zeiss CR, Roger JC, Garvin PJ. The Pathologic and Immunologic response to Inhaled Trimellitic Anhydride in Rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 87(1987)67-80.
46. Letz G, Wugofski L, Cone JE, Patterson R, Harris K, Grammer LC. Trimellitic Anhydride Exposure in a 55-Gallon Drum Manufacturing Plant: Clinical, Immunologic, and Industrial Hygiene Evaluation. *Am J Ind Med* 12(1987)407-417.
47. Levy S A, Storey J, Phashko B E. Meat Worker's Asthma. *J Occup Med* 20(1978)116-117.
48. Liss GM, Albro WP, Hartle RW, Stringer WT. Urine phthalate determinations as an index of occupational exposure to phthalic anhydride and di(2-ethylhexyl)phthalate. *Scand J Work Environ Health* 11(1985)381-387.
49. Lucas JR. Health hazard evaluation determination Report No. 74-111-283. Hazard Evaluation Services Branch, NIOSH, Cincinnati Ohio 1976.
50. Maccia CA, Bernstein IL, Emmert EA, Brooks SM. In Vitro Demonstration of Specific IgE in Phthalic Anhydride Hypersensitivity. *Am Rev Respir Dis* 113(1976)701-704.
51. Malten KE, Zielhuis RL. Industrial Toxicology and dermatology in the production and processing of plastics. Elsevier Publishing company, Amsterdam-London-New York 1964.
52. McGrath K G, Roach D, Zeiss R, Patterson R. Four-year Evaluation of Workers Exposed to Trimellitic Anhydride. *J Occup Med* 26(1984)671-675.
53. Meadway J. Asthma and atopy in workers with an epoxy adhesive. *Br J Dis Chest* 74(1980)149-154.
54. Menschick H. Gesundheitliche Gefahren bei der Herstellung von Phthalsäureanhydrid. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 13(1955)454-475.
55. The Merck Index, Tenth edition. Ed Windholz M. Merck & Co., Inc. U.S.A. 1983.
56. Moller DR, Gallagher JS, Bernstein DI, Wilcox TG, Burroughs HE, Bernstein IL. Detection of IgE-mediated respiratory sensitization in workers exposed to hexahydro-phthalic anhydride. *J Allergy Clin Immunol* 75(1985)663-672.
57. Moscato G, Gherson G, Salvaterra A, Vidi I. Indagine sulla patologia respiratoria in un gruppo di lavoratori esposti ad anidride ftalica. *G Ital Med Lav* 8(1986)57-64.
58. Newman Taylor AJ, Venables KM, Durham SR, Grancek BJ, Topping MD. Acid Anhydrides and Asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 82(1987)435-439.
59. Nielsen J, Welinder H, Schütz A, Skerfving S. Specific serum antibodies against phthalic anhydride in occupationally exposed subjects. *J Allergy Clin Immunol* 82(1988)126-133.
60. Nielsen J, Welinder H, Skerfving S. Allergic airway disease caused by methyl tetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin. *Scand J Work Environ Health* 15(1989)154-155.
61. NIOSH Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. U.S. Dept of Health and Human Services, Rockville, Maryland 1989.62. NIOSH Manual of Analytical Methods. Vol 3. Second edition. 1977, Method No. S179, 1-8.
63. NIOSH Manual of Analytical Methods. Vol.5. Second edition. 1979, Method No. P&CAM 302, 1-7.
64. NIOSH Manual of Analytical Methods. Vol 6. 1980, Method No. 322, 1-8.
65. Nordman H, Keskinen H, Tiikkainen U, Tupasela O, Ahlberg RW. Experience of specific antibodies in the diagnosis of phthalic anhydride allergy. Twenty-second International Congress on Occupational Health, Sept.27 - Oct.2. 1987 (Abstracts) Sydney, Australia.
66. Ohta T, Ogawa T, Aoyama H, Hara I. A study on the health-status and working conditions of phthalic anhydride workers. *Jap J Ind Health* 21(1979)61-67.
67. Palassis J, Posner JC, Slick E, Schulte K. Air sampling and analysis of trimellitic anhydride. *Am Ind Hyg Assoc* J42(1981)785-789.
68. Patterson R, Addington W, Banner AS, Byron GE, Franco M, Herbert FA, Nicotra MB, Pruzansky JJ, Rivera M, Roberts M, Yawn D, Zeiss CR. Antihapten Antibodies in Workers Exposed to Trimellitic Anhydride Fumes: A Potential Immunopathogenetic Mechanism for the Trimellitic Anhydride Pulmonary Disease-Anemia Syndrome. *Am Rev Respir Dis* 120(1979)1259-1267.
69. Patterson R, Roberts M, Zeiss CR, Pruzansky JJ. Human Antibodies against Trimellitic Proteins: Comparison of Specificities of IgG, IgA and IgE Classes. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 66(1981)332-340.
70. Patterson R, Zeiss CR, Pruzansky JJ. Immunology and immunopathology of trimellitic anhydride pulmonary reactions. *J Allergy Clin Immunol* 70(1982)19-23.
71. Patterson R, Zeiss CR, Roberts M, Pruzansky JJ, Wolkonsky P, Chacon R. Human Antihapten Antibodies in Trimellitic Anhydride Inhalation Reactions. *J Clin Invest* 62(1978)971-978.
72. Pääfli P. Phthalic Anhydride as an Impurity in Industrial atmospheres: Assay in Air Samples by Gas Chromatography with Electron-Capture Detection. *Analyst* 111(1986)813-817.
73. Pääfli P. Phthalic acid excretion as an indicator of exposure to phthalic anhydride in the work atmosphere. *Int Arch Occup Environ Health* 58(1986)209-216.
74. Pääfli P, Savolainen H, Keskinen H. Determination of Carboxylic Acids in Biological Samples as their Trichloroethyl Esters by Gas Chromatography. *Chromatographia* 27(1989)483-488.
75. Phillips BJ, Anderson D, Gangolli SD. Studies on the Genetic Effects of Phthalic Acid Esters on Cells in Culture. *Environ Health Perspect* 65(1986)263-266.
76. Pien LC, Zeiss CR, Leach CL, Hatoum NS, Levitz D, Garvin PJ, Patterson R. Antibody response to trimellitic hemoglobin in trimellitic anhydride induced lung injury. *J Allergy Clin Immunol* 82(1988)1098-1103.
77. Potokar M, Grundler OJ, Heusener A, Jung R, Mörmann P, Schobel C, Suberg H, Zechel HJ. Studies on the design of animal tests for the corrosiveness of industrial chemicals. *Food Chem Toxicol* 23(1985)615-617.
78. Riboli E, Bai E, Berrino F, Merisi A. Mortality from lung cancer in an acetylene and phthalic anhydride plant. *Scand J Work Environ Health* 9(1983)455-462.
79. Rice DL, Jenkins DE, Gray JM. Chemical Pneumonitis Secondary to Inhalation of Epoxy Pipe Coating. *Arch Environ Health* 32(1977)173-178.
80. Ridley WP, Warren J, Nair RS. Effect of tetrachloro-phthalic anhydride on hepatic microsomal metabolism in rats and mice. *J Toxicol Environ Health* 24(1988)217-227.
81. Roitt IM. Essential Immunology. Blackwell Scientific Publications 1988.

82. Rosenman KD, Bernstein DI, O'Leary K, Gallagher JS, D'Souza L, Bernstein IL. Occupational asthma due to himic anhydride. *Scand J Work Environ Health* 13(1987)150-154.
83. Ruth JH. Odor Thresholds and Irritation Levels of Several Chemical Substances: A Review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47(1986)142-151.
84. Römpps Chemie-Lexikon. Franckh'sche Verlagshandlung Stuttgart 1977.
85. Sale SR, Patterson R, Zeiss CR, Fiore M, Harris KE, Yawn D. Immune response of Dogs and Rabbits to Intrabronchial Trimellitic Anhydride. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 67(1982)329-334.
86. Sale SR, Roach DE, Zeiss CR, Patterson R. Clinical and immunologic correlations in trimellitic anhydride airway syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 68(1981)188-193.
87. Savolainen H, Pfäffli P. Biochemical Effects and Monitoring of Exposure of Rats to 4-Methylcyclohexyl-1,6-dicarboxylic Acid Anhydride Vapour. *Acta pharmacol et toxicol* 59(1986)209-213.
88. Sax NI. Dangerous Properties of Industrial Materials. Van Nostrand Reinhold Company New York 1984.
89. Schlueter DP, Banaszak EF, Fink JN, Barboriak J. Occupational Asthma Due to Tetrachlorophthalic Anhydride. *J Occup Med* 20(1978)183-188.
90. Shelby MD, Stasiewicz S. Chemicals Showing no Evidence of Carcinogenicity in Long-Term, Two-Species Rodent Studies: The Need for Short-Term Test Data. *Environ Mutagen* 6(1984)871-878.
91. Short RD, Johannsen FR, Levinskas GJ, Odwell DE, Schardein JL. Teratology and Multigeneration Reproduction Studies with Maleic Anhydride in Rats. *Fundam Appl Toxicol* 7(1986)359-366.
92. Short RD, Johannsen FR, Ulrich CE. A 6-Month Multispecies Inhalation Study with Maleic Anhydride. *Fundam Appl Toxicol* 10(1988)517-524.
93. Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Range-Finding Toxicity Data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J*. 30(1969)470-476.
94. Topping MD, Venables KM, Luczynska CM, Howe W, Newman Taylor AJ. Specificity of the human IgE response to inhaled acid anhydrides. *J Allergy Clin Immunol* 77(1986)834-842.
95. Turner ES, Pruzansky JJ, Patterson R, Zeiss CR, Roberts M. Detection of antibodies in human serum using trimellityl-erythrocytes: direct and indirect haemagglutination and haemolysis. *Clin Exp Immunol* 39(1980)470-476.
96. Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie. 4th Ed. Vol.18 Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, Florida, Basel. 1979.
97. Ward MJ, Davies D. Asthma due to grinding epoxy resin cured with phthalic anhydride. *Clin Allergy* 12(1982)165-168.
98. Venables KM. Low molecular weight chemicals, hypersensitivity, and direct toxicity: the acid anhydrides. *Br J Ind Med* 46(1989)222-232.
99. Venables KM, Topping MD, Howe W, Luczynska CM, Hawkins R, Newman Taylor AJ. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *Br Med J* 290(1985)201-204.
100. Venables KM, Topping MD, Nunn AJ, Howe W, Newman Taylor AJ. Immunologic and functional consequences of chemical (tetrachlorophthalic anhydride)-induced asthma after four years of avoidance of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 80(1987)212-218.
101. Wernfors M, Nielsen J, Schötz A, Skerfving S. Phthalic Anhydride-Induced Occupational Asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 79(1986)77-82.
102. Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkad ER. Acute Toxicity and Skin Corrosion Data for Some Organic and Inorganic Compounds and Aqueous Solutions. *Toxicol Appl Pharmacol* 42(1977)417-423.
103. Winter CA, Tullius EJ. The irritating effects of maleic acid and of maleic anhydride upon the eyes of rabbits. *Am J Ophthalmol* 33(1950)387-388.
104. Yawn DH, Greenberg SD, Byron G, Franco M, Nicotra B, Rivera M. Lung biopsy findings in severe reversible hemorrhagic pneumonitis following trimellitic anhydride inhalation. *Am Rev Resp Dis* 119(1979)242A.
105. Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W. Mutagenicity testing of Di(2-ethylhexyl)phthalate and Related Chemicals in Salmonella. *Environ Mutagen* 7(1985)213-232.
106. Zeiss CR, Leach CL, Smith LJ, Levitz D, Hatoum NS, Garvin PJ, Patterson R. A Serial Immunologic and Histopathologic Study of Lung Injury Induced by Trimellitic Anhydride. *Am Rev Resp Dis* 137(1988)191-196.
107. Zeiss CR, Levitz D, Chacon R, Wolkonsky P, Patterson R, Pruzansky JJ. Quantitation and New Antigenic Determinant Specificity of Antibodies Induced by Inhalation of Trimellitic Anhydride in Man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 61(1980)380-388.
108. Zeiss CR, Levitz D, Leach CL, Hatoum NS, Ratajzak HV, Chandler MJ, Roger JC, Garvin PJ. A model of immunologic lung injury induced by trimellitic anhydride inhalation: antibody response. *J Allergy Clin Immunol* 79(1987)59-63.
109. Zeiss CR, Patterson R, Pruzansky JJ, Miller MM, Rosenberg M, Levitz D. Trimellitic anhydride-induced airway syndromes: Clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 60(1977)96-103.
110. Zeiss CR, Wolkonsky P, Pruzansky JJ, Patterson R. Clinical and immunologic evaluation of trimellitic anhydride workers in multiple industrial settings. *J Allergy Clin Immunol* 70(1982)15-18.

Insänt för publicering 1990-12-12

Appendix. Gränsvärden för ftalsyraanhydrid, trimellitsyraanhydrid och maleinsyraanhydrid i några olika länder.

a. Ftalsyraanhydrid

Land	mg/m ³	ppm	år	ref
Danmark	5		1988	3
England	6	1	1987	7
"- korttidsvärde	24	4		
Finland	2		1987	8
"- korttidsvärde	3			
Frankrike	6		1987	11
Holland	6	1	1989	5
Island	5		1978	9
Norge	5		1989	2
Sovjetunionen	1		1978	10
Sverige	6	1	1989	4
korttidsvärde	12	2		
USA (ACGIH)	6	1	1988-89	1
(OSHA)	6	1	1989	12
Västtyskland	5		1988	6

b. Trimellitsyraanhydrid

Land	mg/m ³	ppm	år	ref
Danmark	0,1		1988	3
England	0,04		1987	7
Finland	-		1987	8
Frankrike	0,04	0,005	1987	11
Holland	0,04	0,005	1989	5
Island	-		1978	9
Norge	0,04	0,005	1989	2
Sovjetunionen	-		1978	10
Sverige (takgränsvärde)	0,04	0,005	1989	4
USA (ACGIH)	0,04	0,005	1988-89	1
(OSHA)	0,04	0,005	1989	12
Västtyskland	0,04	0,005	1988	6

c. Maleinsyraanhydrid

Land	mg/m ³	ppm	år	ref
Danmark	0,8	0,2	1988	3
England	1	0,25	1987	7
Finland	1	0,25	1987	8
korttidsvärde	3	0,75		
Frankrike	1		1987	11
Holland	1	0,25	1989	5
Island	0,8	0,2	1978	9
Norge	0,8	0,2	1989	2
Sovjetunionen	1		1978	10
Sverige	1,2	0,3	1989	4
korttidsvärde	2,5	0,6		
USA (ACGIH)	1	0,25	1988-89	1
(OSHA)	1	0,25	1989	12
Västtyskland	0,8	0,2	1988	6

Referenser till appendix

1. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists INC) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 1988. Cincinnati OHIO.
2. Administrative normer for forurensninger i arbeids-atmosferaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillings-nr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1989).
3. Arbejdstilsynet. Graensevaerdier for stoffer og materialer. AT-anvisning Nr.3.1.0.2. Köpenhavn (1988).
4. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1989:4. ISSN 0348-2138.
5. De Nationale MAC-Lijst 1989. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1989. ISSN: 0166-8935.
6. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. DFG 1988.
7. Guidance Note EH 40/87 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1987. ISBN 0-11-883940-3.
8. HTP-arvot 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhallitus, Tampere (1987). ISSN 0358-2876.
9. Skrá um markgildi (hættumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og hættuleg efni i andrumstofni á vinnustöðum. öryggisefnirit ríkisins. Reykjavik (1978).
10. Työhygieeniset raja-arvot eri maissa. Katsauksia 82. Työterveyslaitos, Helsinki (1987).
11. Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des lieux de travail. ND 1653-129-87. Cah Notes Doc 129, Paris 1987.
12. Rules and Regulations. Fed Reg 54 (1989) 2329-2984.