

1990:

31. **Ewa Menckel:**
Intervention and Cooperation. Occupational Health Services and Prevention of Occupational Injuries in Sweden.
32. **Gunnar Johanson:**
NEG and NIOSH Basis for an Occupational Health Standard: Propylene Glycol Ethers and Their Acetates.
33. **Åge Haugen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 91. N-Nitrosoförbindelser og kreft.
34. **Bengt Sjögren, Gunnar Aronsson, Bo Dahliner, Christer Hogstedt, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Gunnar Rosén och Peter Westerholm:**
Exempel på metoder för företagshälsövården.
35. **Vesa Riihimäki:**
NEG and DEC Basis for an Occupational Health Standard: Ethyl Acetate.
36. **Anders Kjellberg:**
Inte bara hörselskador. Psykologiska effekter av buller i arbetsmiljön.
37. **Agneta Löf, Christina Brohede, Elisabeth Gullstrand, Karin Lindström, Jan Sollenberg, Kent Wrangskog, Mats Hagberg och Birgitta Kolmodin-Hedman:**
Andningsskyddens effektivitet vid styrenexponering på en plastbåtindustri.
38. **Gun-Britt Berglund, Lennart Lundgren, Lizbet Skare och Gunnel Sundström:**
Analys av kvarts i lungvävnad.
39. **Carola Lidén:**
Yrkeshudsjukdomar av filmkemikalier. Särskilt kontaktallergi och lichenoid reaktion av färgframkallningsämnen.
40. **Jan-Olof Levin (ed):**
Principer och metoder för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
41. **Ulf Landström:**
Vakenhet, sömnhet och insomningsrisker under fordonskörning.
42. **Tom Hagström:**
Ungdomars livsstilar och förhållningssätt till arbete.
43. **Anders Jansson:**
Local exhaust ventilation and aerosol behaviour in industrial workplace air.
44. **Ingvar Lundberg, Annika Gustavsson, Margareta Högberg och Gun Nise:**
Alkoholdiagnoser och andra neuropsykiatriska diagnoser hos byggnadsmålare jämfört med byggnadssnickare.
45. **Anton A. E. Wibowo:**
DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard. Talc dusts.

46. **Bodil Persson:**
NIOSH and NIOSH Basis for an Occupational Health Standard. Chlorocresol.
47. **Kristina Kemmlert, Margareta Dallner Örelius, Åsa Kilbom och Francesco Gambale:**
Treårsuppföljning av 195 arbetsskadeanmälningar av belastningskaraktär.
48. **Helena Keskinen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 92. Organiska syraanhydrider.
49. **Harri Vainio:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 93. Styren.

1991:

1. **S Krantz, J W Cherie, T Schneider, I Ohberg and O Kamstrup:**
Modelling of past exposure to MMMF in the European rock/slag wool industry.
2. **Brita Beije and Per Lundberg (Eds):**
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1990.
3. **Tomas Lindh och Lars-Inge Andersson:**
Elektriska och magnetiska fält i elkraftindustri.
4. **Marianne Byström, Ulf Landström och Anders Kjellberg:**
Effekterna av ljudets frekvens och arbetets karaktär på störningsgraden under bullerexponering – studier av rena toner.
5. **Göran M Hägg:**
Zero crossing rate as an index of electromyographic spectral alterations and its applications to ergonomics.
6. **Jan Ahlin och Gunnela Westlander:**
Kontorslokaler och kontorsarbete – två perspektiv på kontoret som arbetsplats.
7. **Ed. Per Lundberg:**
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 11.
8. **Ed. Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XI.
9. **Göran Pershagen och Marie Vahter:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 94. Oorganisk arsenik.
10. **Gunn Mellström:**
Protective gloves of polymeric materials. Experimental permeation testing and clinical study of side effects.
11. **Ulf Landström, Anders Kjellberg, Per Löfstedt och Lena Söderberg:**
Ventilationsbuller på kontor. Ljudkaraktäristik, exponeringsnivåer och besvärsupplevelser.
12. **Ewa Menckel:**
Olycksfall. Om forskning och forskningsformidling vid Arbetsmiljöinstitutet 1987–1990.

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

98. Trikloret

Marit Skogstad og Petter Kristensen

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Nils Stjernberg, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.

© Arbetsmiljöinstitutet och författarna.

Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 Solna

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, företagssjukgymnaster och beteendevetare inom företagshälsovården.

Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.

© Arbetsmiljöinstitutet och författarna 1991

ISBN 91-7045-145-1

ISSN 0346-7821

Forord

Innenfor Nordisk ministerråds prosjekt for dokumentasjon av yrkeshygieniske grenseverdier er det dannet en ekspertgruppe til å lede arbeidet. Den består for tiden av:

- | | |
|----------------------|--|
| •Helgi Gudbergsson | Heilsuverndarstöðin, Reykjavik |
| •Petter Kristensen | Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Oslo |
| •Per Lundberg (ords) | Arbetsmiljöinstitutet, Solna |
| •Vesa Riihimäki | Institutet för arbetshygien, Helsingfors |
| •Adolf Schaich Fries | Arbejds miljøinstituttet, København |

Målsetningen med arbeidet er å gi vitenskapelig underlag for diskusjon om yrkeshygienisk grenseverdi. Underlaget er ment å komme frem til et doserespons-/dose-effekt-forhold på grunnlag av utgitt vitenskapelig litteratur, og en kritisk effekt, så langt dette er mulig. Det er derimot ikke ekspertgruppens oppgave å gi direkte forslag til grenseverdier.

Det innsamlede materialet vurderes og et dokumentforslag utarbeides av forfattere som foreslås av ekspertgruppen. Den ansjonale ekspertgruppelederen fungerer som referent. Forslaget bearbeides og diskuteres av ekspertgruppen før det blir antatt.

Redaksjonell granskning foregår ved gruppens sekretariat ved Arbetsmiljöinstitutet i Solna. Vitenskapelig sekretetær er Brita Beije.

Kun artikler som anses som pålitelige og av betydning for nettopp denne diskusjonen, omtales i dette dokument.

Biologiske måleenheter er oppgitt i mol/l eller mg/kg, luftenheter i mg/m³. Dersom måleenhetene i de refererte arbeider ikke er oppgitt i disse angivelser, er de så langt det er mulig omregnet med angivelse av den opprinnelige måleenhet i parentes.

Vurderingen av det innsamlede materiale og sammensetningen av dette dokument er utført av Marit Skogstad og Petter Kristensen.

Dokumentforslaget er ved ekspertgruppens møte 6 - 7 maj 1991 antatt som dennes dokument.

Brita Beije
Sekretær

Per Lundberg
Ordstyrer

1	FYSISKE OG KJEMISKE DATA
2	FOREKOMST OG BRUK
2.1	Bruk
2.2	Yrkeseksponering
2.3	Metoder for analyse av luftkonsentrasjonen
3	KINETIKK
3.1	Opptak
3.1.1	Opptak ved inhalasjon
3.1.2	Opptak gjennom hud
3.1.3	Opptak gjennom mave-tarm kanalen
3.2	Fordeling
3.3	Biotransformasjon
3.3.1	Biotransformasjon i leveren
3.3.2	Subcellulær binding
3.3.3	Ekstrahepatisk biotransformasjon
3.3.4	Kvantitative aspekter, artsvariasjoner
3.4	Eliminasjon
3.4.1	Eliminasjon hos mennesker
3.4.2	Eliminasjon hos dyr
3.5	Faktorer som påvirker den metabolske modell
3.6	Biologisk monitoring
4	GENERELL TOKSIKOLOGI
4.1	Toksikologiske mekanismer
4.2	Akutt toksisitet
4.3	Subkronisk og kronisk toksisitet
5	ORGANEFFEKTER
5.1	Effekt på hud, slimhinner og øyne
5.2	Respiratoriske effekter
5.3	Gastrointestinale effekter
5.4	Levereffekter
5.4.1	Levereffekter hos mennesker
5.4.2	Levereffekter hos dyr
5.5	Nyreeffekter
5.5.1	Nyreeffekter hos mennesker
5.5.2	Nyreeffekter hos dyr
5.6	Hematologiske effekter
5.7	Kardiovaskulære effekter
5.7.1	Kardiovaskulære effekter hos mennesker
5.7.2	Kardiovaskulære effekter hos dyr
5.8	Effekter på nervesystemet
5.8.1	Effekter på nervesystemet hos mennesker

5.8.2	Effekter på nervesystemet hos dyr.	33
5.9	Endokrinologiske effekter	38
6	IMMUNOTOKSISITET OG ALLERGI	39
7	MUTAGENISITET OG GENOTOKSISKE EFFEKTER	39
7.1	Mutagenisitet	39
7.1.1	Bakteriesystemer	39
7.1.2	Soppsystemer	39
7.1.3	In vitro-systemer med pattedyrceller	41
7.1.4	Pattedyr in vivo-systemer	42
7.1.5	Mutagenisitet av TCE-metabolitter	44
7.1.6	Oppsummering av mutagenisitetsdata	45
7.2	Cytogenetiske forandringer hos yrkeseksponerte	45
8	KARSINOGEN EFFEKT	46
8.1	Karsinogen effekt hos mennesker	46
8.2	Karsinogen effekt hos dyr	47
9	REPRODUKSJON OG TERATOGENISITET	51
9.1	Humane data	51
9.2	Dyredata	51
9.2.1	Pattedyrdata - reproduksjon	51
9.2.2	Pattedyrdata - teratogenisitet	52
9.2.3	Fugledata	52
10	FORHOLDET MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	53
10.1	Effekt av korttidseksponering	53
10.2	Effekt av langtidseksponering	53
10.2.1	Sentralnervøse effekter	53
10.2.2	Genotoksisitet, karsinogenisitet, teratogenisitet	54
11	BEHOV FOR VIDERE FORSKNING	55
12	DISKUSJON OG EVALUERING	55
13	SAMMENDRAG	58
14	SUMMARY	58
15	LITTERATURLISTE	58
	Appendix 1. Liste over tillatte eller foreslåtte maksimumskonsentrasjoner av trikloreten i luft.	76

Forkortelser:

Dikloreddiksyre	= DCA
Diklorvinylcystein	= DCVC
N-(hydroksyacetyl)-aminoetanol	= HAAE
2,2,2-trikloreddiksyre	= TCA
2,2,2-trikloretnol	= TCEOH
1,1,2-trikloreten	= TCE
Totale triklorforbindelser (i urin)	= TTC

BAKGRUNN

TCE er en fargeløs væske med en svak søtlig kloroformliknende lukt. Forbindelsen ble først syntetisert av Fisher i 1864. TCE brukes i industriell virksomhet, de siste 60 årene stort sett til metallavfetting. Andre anvendelsesområder har vært i renserivirksomhet, i ekstraksjonsprosesser av løsemidler, som et løsemiddel i lim og i en mengde andre produkter. Det brukes ikke lenger mot sopp i korn, og bare sjelden som anestesimiddel (309).

På arbeidsplassen kan man eksponeres for TCE både i væske- og dampform. TCE i væskeform kan gi hudproblemer på grunn av dets irriterende egenskaper, men inhalasjon er regnet som den viktigste eksponeringsmuligheten i yrkeslivet. Den høyeste luftkonsentrasjonen oppstår i åpne avfettingsprosesser. TCE fra industriell virksomhet kan forurense det ytre miljøet både som gass og væske (309), og brytes ned av av den naturlige mikrofloraen (227,228). Selv om eksponeringsnivåene etter utslipp og vannkontaminering vanligvis er mye lavere enn eksponering i yrkeslivet, er det ikke minst eksponering til den generelle befolkningen gjennom forurensning av det ytre miljøet som har vært av interesse de senere år (68,309). Dette dokumentet er en oppdatering av den Nordiske ekspertgruppens dokument om trikloretylen fra 1979 (233).

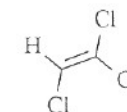
1 FYSISKE OG KJEMISKE DATA

Kjemisk navn (IUPAC): trikloreten

Synonymer: acetylen triklorid, 1-klor-2,2 dikloretylen, 1,1-diklor-2 kloretylen, etylen triklorid, etinyl triklorid, TCE, TRI, 1,1,2-trikloreten, trikloretylenum, trikloretylen, 1,1,2-trikloretylen.

CAS registernummer	: 79-01-6
Molekylvekt	: 131.4
Kjemisk formel	
(Emperisk formel)	: C ₂ HCl ₃

Strukturformel



Fysiske og kjemiske egenskaper:

Kokepunkt	: 87 °C
Smeltepunkt	: -73 °C
Damptrykk (20 °C)	: 7.7 kPa (58 mm Hg)
Damp tetthet (luft=1)	: 4.54
Spesifikk vekt (25 °C, vann=1)	: 1.46
Flammepunkt	: ikke brennbart

Konversjonsfaktor ved 25 °C : 1 ppm=5.38 mg m⁻³
: 1 mg m⁻³=0.19 ppm

Log partisjonskoeffisient
n-oktanol-vann : 2.42

Løselighet: 0.1 del per 100 deler vann ved 25 °C. Blandes fritt med alkoholer, etere, og mange andre organiske løsemidler.

Luktgrense 115 mg m⁻³ (21.4 ppm) (279).

Kommersiell TCE har en minimumsrenhet tilsvarende 99.85 % når det brukes som en kjemisk reagent. Det kommersielle produkt som brukes i industrien inneholder urenheter og stabilisatorer. Mengden av urenheter, for det meste andre halogenerte alifatiske hydrokarboner, avhenger av fremstillingsprosessen. Den totale mengde av urenheter er vanligvis under 1 g/kg. På grunn av dets kjemiske labilitet blir TCE tilsatt antioksydanter. Av det store antall additiver som brukes av de forskjellige produsentene, er det epoksidene (f.eks. epiklorhydrin) som har vakt størst interesse på grunn av dets kjemiske reaktivitet og mutagene potensiale. Mengden av tilsetningsstoffer varierer mellom 20-600 mg/kg i kommersiell TCE, men har også blitt rapportert i høyere konsentrasjoner. I nærheten av åpen ild (sveisning, sigarettøyking), danner TCE fosgen og hydrogenklorid (309).

2 FOREKOMST OG BRUK

2.1 Bruk

Det meste av den industrielt produserte TCE er dannet fra 1,1,2,2-tetrakloretan som igjen er fremstilt fra enten etylen eller acetylen. Den industrielle prosessen ved TCE-produksjonen er vel etablert og har gjennomgått få forandringer de siste tiårene (304).

I Vest Europa var produksjonen av TCE ca. 250 000 tonn i 1978. I USA var produksjonen 130 000 tonn i 1979 (309). I Sverige har det ikke vært TCE-produksjon siden 1988. Den svenske importen bestod av 10 000 tonn i 1988 og forbruket (for det meste til avfettingsprosedyrer) var 6 500 tonn det samme året (Arbetsmiljøinstituttet, Solna, personlig meddelelse). Importen av TCE til Norge har minket fra 1 053 tonn i 1975 til 835 tonn i 1985 (34).

TCE er et industrielt løsemiddel som stort sett brukes til metallavfetting. Det har også blitt brukt som en carriersubstans i insektisider og fungisider, som et løsemiddel for voks, fett, harpikser, oljer, som anestesimidler i medisinsk eller tannmedisinsk virksomhet og som et ekstraksjonsmiddel for krydder, oleoresiner og for kaffein fra kaffe. TCE er et vanlig forekommende løsemiddel i trykksvete, ferniss, lim, maling, lakk, flekkjernere, tepperensmidler, desinfeksjonsmidler og kosmetiske rensprodukter. Det kan også brukes som et endekjedestoff i polyvinylkloridproduksjon og som et mellomprodukt i produksjonen av pentakloretan (309).

Alt overveiende brukes TCE til dampavfetting av metalldeleer forut for maling, anodisering og galvanisering. I USA brukes så mye som 90-95 % av produsert TCE til avfettingsformål (304).

2.2 Yrkeseksponering

TCE-eksponering i yrkeslivet forekommer ved produksjon av selve stoffet, i håndtering og transport av trikloretenvæske, under avfetting og ved annen bruk (309).

Eksponering i forbindelse med produksjon av TCE er relativt liten og kan kontrolleres (309). Brukere av TCE kan eksponeres for høyere nivåer og under relativt ukontrollerte forhold avhengig av hvilken operasjon som er involvert. Rensing og vedlikehold av dampavfettingsutstyr er kritiske operasjoner som påvirker eksponeringsnivåene. I Norge var TCE i bruk i ca. 1 000 industrielle avfettingsanlegg 1985. De fleste av anleggene var eldre enn ti år (Direktoratet for arbeidstilsynet, Norge, upubliserte data).

En dansk studie viser at i perioden mellom 1947 og 1986 minket gjennomsnittlige TCA-verdier i urin. Middelverdien i perioden 1947-1951 og 1982-1986 var henholdsvis 82 mg og 18 mg per liter urin. Disse dataene er basert på helseovervåkning av arbeidstakere som er eksponert for TCE (37).

I perioden 1985-1990 ble totalt 7 021 målinger av løsemidler i luften foretatt av Statens arbeidsmiljøinstitutt i Norge. TCE ble rapportert i 258 (3.7%) av målingene og luftprøvenes konsentrasjon oversteg 108 mg m⁻³ (20 ppm) TCE i syv prosent av målingene (Per Fjeldstad, personlig meddelelse).

2.3 Metoder for analyse av luftkonsentrasjonen

TCE i luft oppsamles ved adsorpsjon til kullrør. Deretter skjer desorpsjon med karbondisulfid (6,222) eller N,N-dimetylformamid (Syvert Thorud, personlig meddelelse), og gasskromatografi med flammeioniserende detektor. Ved direkte feltanalyser baserer metoden seg på stikkprøver eller prøve i Tedlarbag med etterfølgende analyse med portabel gasskromatograf med fotoioniserende detektor (223).

3 KINETIKK

3.1 Opptak

3.1.1 Opptak ved inhalasjon

Innånding er den viktigste opptaksvei ved TCE-eksponering i yrkeslivet. TCE tas opp relativt lett fra alveolene slik den middels høye blod/luft fordelingskoeffisienten indikerer. Hos menneske er denne rapportert å være 9.92 (256). Hos rotte er en viss diskrepans rapportert når det gjelder blod/luft fordelingskoeffisienter; 13.1 og 13.2 ble målt i drektige og diende Fisher 344 rotter (79,80), mens Sato et al. (256) rapporterte 25.82.

Basert på alveolære ventilasjonsrater og TCE-konsentrasjoner i luft og alveoli, ble mengden og proporsjonen av absorbert TCE estimert hos tre mannlige forsøkspersoner. Etter eksponering for 290-522 mg m⁻³ (54-97 ppm) i åtte timer ble alveolær retensjon funnet å være mellom 70.8-78.0 % (77). Åstrand og Øvrum (313) fant at opptaket etter inhalasjonseksponering av 540 og 1 080 mg m⁻³ i 30 minutter var henholdsvis 80 og 170 mg hos de mannlige forsøkspersonene. Dette utgjør ca. 55 % av den totalt eksponerte mengden. Når forsøkspersonene ble utsatt for fysisk aktivitet (50-150 W) i løpet av eksponeringen, ble det absolutte opptaket økt, men minket relativt sett (f.eks. 25 % retensjon ved trening (150 W) og eksponert for 1 080 mg m⁻³ i 1.5 time). Det siste viser at opptaket i blod og vev er langsommere enn av alveolært opptak under forløpet av en moderat eksponering og trening (313). En retensjon på ca. 70 % (opptak 6.6 mg per kilo kroppsvekt) er funnet av Monster et al. (205) etter gjentatte firetimers eksponeringer for 377 mg m⁻³ hos mannlige forsøkspersoner.

Opptak av TCE ved inhalasjon (160, 538, 5 380, 18 830, 43 040 mg m⁻³) av Fischer 344 hannrotter viser en blanding av langsom første ordens og mettbare opptakskurve (3). Førsteordenskurven gjenspeiler vevsbelastningen mens den mettbare komponenten gjenspeiler enzymmetabolismen. Med økende konsentrasjon opp til 18 830 mg m⁻³, minket førsteordens ratekonstanten, og ble estimert til 0.062 hr⁻¹ kg⁻¹ ved høyere konsentrasjoner. Eksponeringsnivået når opptaket nærmer seg 50 % av maksimal hastighet (K_m) ble estimert til 2 490 mg m⁻³ (463 ppm), og estimatet for maksimalt opptak (V_{max}) var 24.3 mg kg⁻¹ hr⁻¹ (3). Drektinge og diende Fischer 344 rotter har sannsynligvis et noe lavere opptak, idet blod/luft-fordelingskoeffisienten, såvel som den oksidative aktiviteten er noe lavere (79,80).

3.1.2 Opptak gjennom hud

Hudopptak har blitt vurdert på bakgrunn av humane eksperimenter med immersjon av kroppsdeler i TCE. Utskillelsen av TCE eller dets metabolitter har deretter blitt målt. Ingen direkte data på hudabsorpsjonsrater har blitt rapportert.

Stewart & Dodd (280) fant toppkonsentrasjoner i utåndet luft på 2.7 mg m⁻³ (0.5 ppm) etter at én tommel var dyppet ned i TCE i 30 minutter.

Konsentrasjoner av TCE i utåndet luft og blod og utskillelsen av TCE-metabolitter har blitt målt blant forsøkspersoner etter at de hadde dyppet en hånd i TCE i 30 minutter. TCE-konsentrasjonene i venøst blod ble fulgt i 10 timer etter opphør av eksponeringen. Til å begynne med var middelverdien 15.5 µmol/l, deretter sank denne til 0.24 µmol/l. Disse nivåene er omtrentlig 80 % av nivåene etter inhalert eksponering av 538 mg m⁻³ (100 ppm) i fire timer. Forfatterne vurderer hudopptak fra disse eksponeringene å være en tredjedel av opptaket ved inhalasjon (257).

3.1.3 Opptak gjennom mave-tarmkanalen

TCE passerer lett gjennom mave-tarmveggen. Dette illustreres ved det store antall tilfeller av forgiftning etter oralt inntak av TCE (304).

Ekskresjonsdata for TCE eller dets metabolitter etter oral administrering viser tydelig at

absorpsjon fra mave-tarmkanalen er nær fullstendig. Enkelt doser av ¹⁴C-TCE (2.0, 20 og 200 mg/kg) i maisolje ble gitt gjennom en mavetube til Wistar hannrotter og NMRI hunnmus. Hos begge arter ble 90-95 % av radioaktiviteten gjenvunnet fra utskilt luft og urin i løpet av 72 timer etter eksponering (54). Toppkonsentrasjonene av TCE i blod ble funnet 6-10 minutter etter at rottene hadde fått TCE per os (277).

Absorpsjon av TCE har blitt målt etter administrering av løsninger (0.1, 0.25, 0.5 % TCE) i forskjellige tarmsegmenter til bedøvete hunder. Etter 2 timer var 50-70 % absorbert. Dette ble vurdert på bakgrunn av TCE som var tilbake i tarm- avsnittene. TCE-konsentrasjonene var høyere i blod etter administrering i colon sammenliknet med ileum og jejunum (125).

Eksponering for TCE via melk blant diende Fischer 344 rotteunger ble administrert i forskjellige regimer. Etter at moren hadde inhalert TCE (3 282 mg m⁻³ (610 ppm), 4 timer/dag, 5 dager/uke) 3.-14. dag av dieperioden, var konsentrasjonen av TCE i den diegivende morens melk (ca. 105 µg/ml direkte etter eksponering) betydelig høyere enn TCE-konsentrasjonen i blod (melk-blod-fordelingskoeffisienten var 7.1). Ikke desto mindre var det ikke mulig å påvise TCE i ungens blod (grensen på påvisning var <0.03 µg/ml blod). TCE ble verken påvist i morsmelken eller i ungens blod etter at moren hadde blitt eksponert per os. Basert på en farmakokinetisk modell estimerte forfatterne at eksponeringen til de diende ungene er mindre enn 2 % av den maternelle eksponeringen (80).

3.2 Fordeling

TCE forsvinner raskt fra blodet etter absorpsjon. Dette kan forklares med fordeling eller metabolsk omdanning (205), eller utånding av uforandret TCE (46).

Fordeling av TCE er avhengig av fordelingskoeffisienten i vevene, blodperfusjonsratene og volumet av compartments, og biotransformasjonen og utskillelse av uforandret TCE. TCE er lipofilt med en human fett/luft og fett/blod fordelingskoeffisient på henholdsvis 674 og 26. De forskjellige vevs- og blodfordelings-koeffisientene er estimert å være mellom 0.63 (muskel/blod) og 1.69 (lever/blod) hos rotter (256). Dette samsvarer bra med den humane erytrocytt/plasma fordelingskoeffisienten på 1.59 (48).

Det er tegn på at fordelingen kan være avhengig av opptaksruten (se også kapittel 3.3). Opptak via tarmene følger portakretsløpet. Dette gir bare en liten del av TCE uforandret til videre fordeling. På den annen side blir eksponering gjennom inhalasjon og hudopptak distribuert til den systemiske sirkulasjonen og etterlater en større del av inhalert TCE uforandret (257).

Fordeling av TCE og dets metabolitter hos mus har blitt studert ved lavtemperaturs helkropps autoradiografi etter inhalering av ¹⁴C-merket TCE. Kort tid etter inhalasjonen er det opptak av uforandret TCE i hjernen og i andre lipidrike, godt perfunderede vev. 30 minutter etter inhalasjon ble en oppsamling av TCE-metabolitter funnet i lever, nyre og bronkier. Etter 30 minutter var hjernen nesten fullstendig fri for umetabolisert TCE, mens TCE fremdeles var tilstede i fettvev (17). De siste funnene er i samsvar med den kinetiske modellen for TCE hvor det forventede fordelingsstrykket av TCE i fettvev øker langsomt i

løpet av eksponeringen og i flere timer etter en åtte timers eksponering. Dette gjør det mulig med en svak oppbygning av uforandret TCE i fettvev i løpet av langtid eksponering (78).

Blodkonsentrasjoner av TCEOH og TCA har også blitt fulgt etter eksperimentell TCE-eksponering av 375-1 080 mg m⁻³ i to til fire timer blant forsøkspersoner (204, 300). TCEOH-konsentrasjonen i blod når et maksimum i løpet av den første timen etter eksponering, deretter reduseres den eksponensielt med en halveringstid på 10-12 timer. Konsentrasjonen av TCA i blodet øker sakte under og etter eksponering med en maksimumskonsentrasjon etter 40 timer. Etter 60 timer faller TCA-konsentrasjonen sakte med en halveringstid på 70-100 timer (204). Disse resultatene er nær det som observeres etter inhalasjonseksponering i fem til ti dager med en estimert biologisk halveringstid for TCEOH og TCA på henholdsvis 12.4-13.3 og 86-99 timer (213). En forklaring til den lange halveringstiden til TCA er dets høye bindings-affinitet til albumin i plasma (212). Når eksponeringen er daglig, øker TCEOH-konsentrasjonen i blodet raskt i løpet av eksponeringen og synker eksponensielt mellom eksponeringene. Den gjennomsnittlige blodkonsentrasjonen øker dag for dag (69,205). På den annen side øker TCA-konsentrasjonen i blodet gradvis med liten døgnvariasjon når eksponeringene er daglige (205).

Vevskonsentrasjonene av TCE (og TCA) har blitt målt på marsvin etter inhalasjonseksponering (6 000-9 000 mg m⁻³) i 5-23 dager (20-115 timer). Høye TCE-konsentrasjoner (2-4 mg TCE/100 g friskt vev) ble funnet i fettvev, binyrer, ovarier og nyrer. 1-2 mg/100 g ble funnet i blod og milt. TCE-konsentrasjonen i hjerne, lunger og lever var lavere (71).

TCE passerer lett fra maternelt til føtalt blod hos mennesker under anestesi. Etter 10-20 minutters eksponering var det maternelle og føtale blodnivået av TCE likt, eller noe høyere i føtalt blod (det siste sannsynligvis på grunn av at TCE fjernes i det maternelle blodet ved metabolismen) (175). Fordeling av TCE og TCE-metabolitter har også blitt målt i drektige dyr og fostere. Den umetaboliserte forbindelsen passerer raskt placenta til fosteret hos rotter (308), sau og geiter (115) og mus (94,95). Ghantous et al. (95) fulgte fordelingen av TCE og metabolittene med helkropp autoradiografi etter inhalasjonseksponering. De fant lavere konsentrasjoner av TCE i fosteret og amnionvæske sammenliknet med maternelt blod. TCA-konsentrasjonene var hele tiden høyere i amnionvæske sammenliknet med maternelt serum (95). Umetabolisert TCE akkumuleres ikke i stor grad i føtalt vev (hjernen inkludert). Føtalt vev er sannsynligvis ikke i stand til å danne TCE-metabolitter, men disse blir transportert til fosteret fra moren (94). I en annen studie (79) ble drektige Fischer 344 rotter eksponert for TCE på forskjellig vis (inhalasjon, gavage, drikkevann) på tredje til tyvende drektighetsdag. Det ble estimert at føtal eksponering for TCE per enhet vekt var 67-76 % av maternell eksponering (avhengig av eksponeringsruten til de drektige rottene). TCA-eksponering til fosterene var 63-64 % av maternell eksponering. Den føtale vevs/blod fordelingskoeffisient ble funnet å være 0.51 (79).

3.3 Biotransformasjon

3.3.1 Biotransformasjon i leveren

Det er alminnelig enighet om at biotransformasjon av TCE hovedsakelig finner sted i hepatocytene, og leveren er vanligvis det eneste biotransformerende organ i kinetiske modeller (21,78). Biotransformasjonen av TCE (i leveren og i vev utenfor den) beskrives i Figur 1.

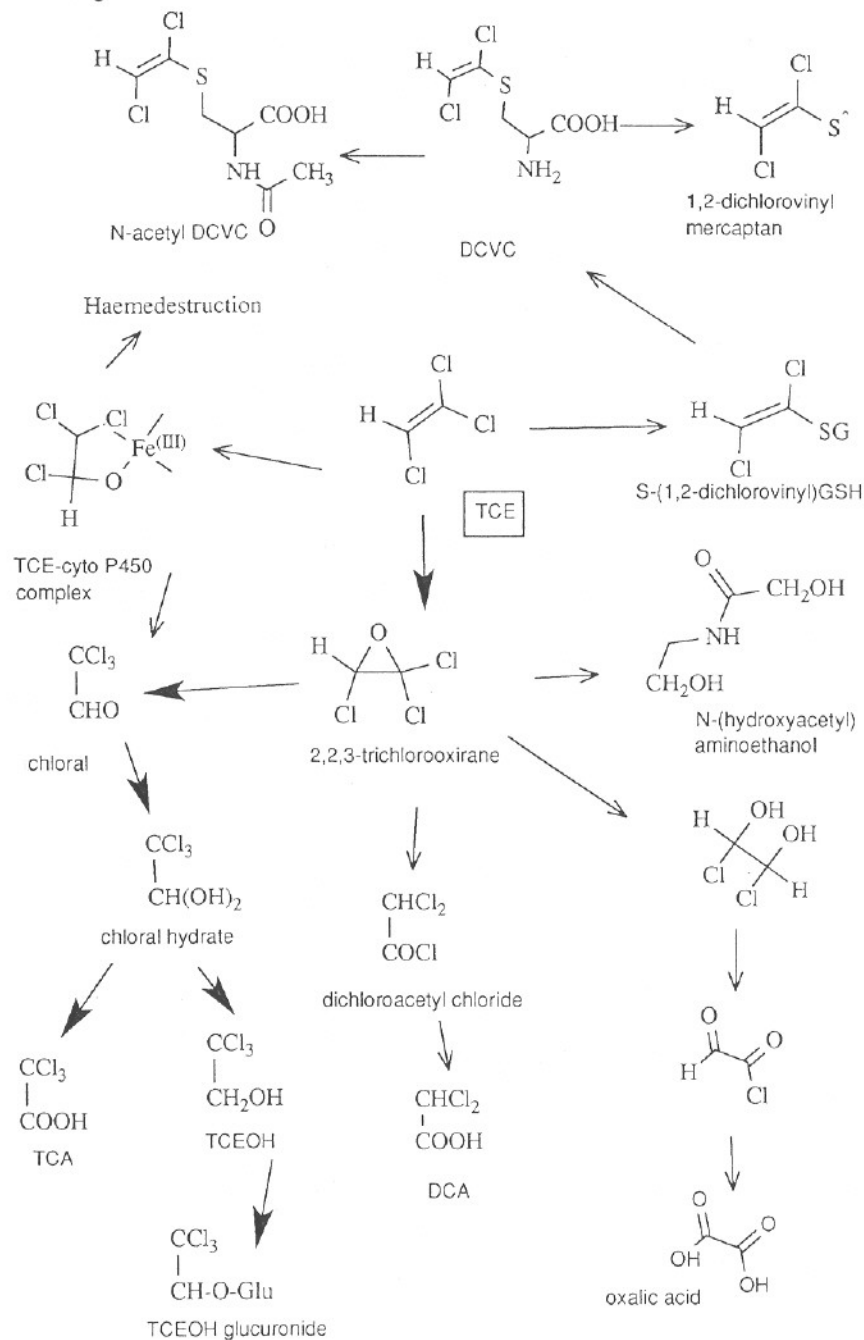
Allerede i 1945 fant Powell en oksydert metabolitt av TCE med tre kloratomer på samme karbonatom i human urin. Hun foreslo at denne metabolitten av TCE kom fra en ustabil intermediær epoksid (304). Senere eksponerte Daniel (46) rotter for ³⁶Cl-merket TCE. Det ble vist at oksidering av TCE til TCEOH og TCA foreløper uten tap av merket klor. Dette indikerer at intramolekylært klor omordnes uten utveksling av klorioner med kroppens klorionereservoir.

Den begynnende biotransformasjon av TCE utføres av MFO-systemet ("mixed function oxydase") og er avhengig av cytokrom P-450 (figur 1). Den reaktive epoksidintermediær 2,2,3-trikloroksisiran er ikke identifisert, men det er indirekte tegn på at dette stoffet dannes. Uehleke et al. (296) har studert spektral absorpsjon in vitro hvor TCE ble inkubert aerobt med kaninlevermikrosomer og NADPH. Det observerte absorpsjonsspekteret tydet på epoksiddannelse i systemet. Ved å bruke immunohistokjemisk merking av epoksidhydrolase i rottelever, viste Kawamoto et al. (148) at dette enzymet blir induert av TCE. En oksydering av TCE av cytokrom P-450-avhengig monoksygenase er også sannsynlig - dette tatt i betraktning den subcellulære lokalisasjon og kofaktorbehovet, samt virkningen av substanser som inducerer og inhiberer monoksygenasesystemet (ref. 2, se også kapittel 3.5).

Når NADPH og oksygen er tilstede er hovedmetabolitten til TCE i levermikrosomene kloralhydrat, TCEOH og TCA. TCEOH vil i de fleste tilfeller lett konjureres med glukuronsyre (213). En initial molekylær omordning til kloral og deretter hydrolyse til kloralhydrat skjer i den mikrosomale fraksjonen. Reduksjonen av kloralhydrat til TCEOH skjer i cytosol, og dannelsen av TCA krever cytosol eller mitokondria med NAD. De tre viktigste metabolittene har både blitt påvist under in vitro- (135) og in vivo-forhold (50). Dannelsen av kloralhydrat katalyseres av cytokrom P-450 (40,135). Forskjellige deler av P-450 systemet ser ut til å være delaktige som katalysatorer (200). Dette avhenger av substratkonsentrasjonen (219). Reduksjonen av kloralhydrat til TCEOH katalyseres ved hjelp av leverens alkoholdehydrogenase og til dette trengs NADH (135). Den oksydative dannelsen av TCA katalyseres ved hjelp av NAD⁺-avhengig kloralhydrat dehydrogenase, eller ved oksydering av dannet TCEOH (258).

Miller og Guengerich (199) har funnet eksperimentelle bevis på andre veier for klormigrasjon og klordannelse fra TCE enn via epoksid-mellomleddet. I studier av in vitro systemer hvor rensert cytokrom P-450 levermikrosom eller hepatocytter er brukt, tyder de kinetiske data på at et kortvarig kompleks mellom TCE og oksygenert cytokrom P-450 dannes. Klormigrasjonen skjer innen dette komplekset med dannelse av kloral.

Figur 1. Forenklet oversikt over trikloretens biotransformasjon



\rightarrow hovedreaksjonsveier \rightarrow alternative/antatte reaksjonsveier

Alternative reaksjonsveier for biotransformasjonen enn den som er beskrevet med dannelse av TCA og TCEOH via kloral har blitt studert omfattende de siste ti årene. Selv om disse reaksjonsveiene kvantitativt sett er av mindre betydning sammenliknet med dannelse av TCEOH og TCA kan de være signifikante sett fra et toksikologisk synspunkt (se kapittel 4.1).

Hathway (112) identifiserte små mengder av dikloreddiksyre i urinen hos mus etter intragastrisk TCE-administrering. Han foreslo en "spill-over" teori med dannelse av dikloracetylchlorid og deretter dikloreddiksyre fra 2,2,3-trikloroksisran når hemejern(III)ionet som begunstiger dannelse av kloral er mettet. Dette stemmer overens med tidligere hypoteser (296) om at kloral dannes fra epoksid med elektrofile forbindelser (Lewis syrer, f.eks. jern(III)ion) tilstede, og dikloracetylchlorid-dannelse ved tilstedeværelse av nukleofile forbindelser. "Spill-over" teorien har senere blitt bekreftet av Dekant et al. (51,52,54) ved å administrere ^{14}C -TCE i en enkelt oral dose til mus og rotter. Dikloreddiksyre utgjør 2 % av metabolittene i rotteurin 72 timer etter 200 mg TCE-eksponering. Dette nivået var betydelig lavere etter forbehandling med Arochlor eller fenobarbital. I museurinen var dikloreddiksyre-nivået betydelig lavere. Funnet av $^{14}\text{CO}_2$ i utåndet luft, i doseavhengige mengder etter ^{14}C -TCE administrering (2-200 mg), hos mus indikerer CO_2 som et endeprodukt av dikloreddiksyre-biotransformasjonen når kloral overføringsveien blir mettet (54). $^{14}\text{CO}_2$ har også blitt funnet etter intraperitoneal administrering av høye doser (2 g/kg) ^{14}C -TCE gitt til mus og rotter (237).

Maursyre og karbonmonoksid har blitt funnet in vitro som et nedbrytningsprodukt av TCE-oksider (199) men karbonmonoksid har ikke blitt observert in vivo etter ^{14}C -TCE administrering (237).

Andre metabolitter som er funnet i urinen til mus og rotter etter oral ^{14}C -TCE-administrering er oksalsyre og N-(hydroxyacetyl)-aminoetanol (HAAE) (henholdsvis 0.0-1.8% og 4.1-7.2% av urinmetabolittene) (52,54). Den foreslåtte omdanningen til oksalsyre og HAAE er via en hydrolytisk deklorinerings mellomforbindelsen oksiran. Glykoxylsyre kan være en mellomforbindelse ved dannelsen av oksalsyre, og HAAE-dannelsen kan gå via membranlipidbinding. HAAE har også blitt gjenvunnet i urinen hos forsøkspersoner som ble eksponert i seks timer for 1 076 mg m^{-3} (200 ppm) TCE (52).

Miller og Guengerich (200) viste at konsentrasjonen av glutation (GSH) minket med 28 % når TCE-oksiden, GSH og fenobarbital-forbehandlet rottelevercytosol ble inkubert. Minking av GSH er også blitt observert hos rotter i det begynnende stadiet under TCE-anestesi (248) og etter inhalasjonseksponering av 53 800 mg m^{-3} i to timer (208). Ved tilsvarende biotransformasjon av enkelte andre haloalkener er det vist at TCE danner et S-konjugat med GSH in vitro. Konjugatet S-(1,2-diklorovinyl) GSH dannes under tilstedeværelse av GSH i rottelevermikrosomer og rottelevercytosol men ved langsommere hastighet enn mange andre haloalkener (57). Rollen til dette konjugatet i nyremetabolismen av TCE angis i kapittel 3.3.3.

3.3.2 Subcellulær binding

Irreversibel binding av TCE-metabolittene til makromolekyler er blitt vist i flere studier, både in vivo og in vitro. Forutsetningen for adduktbinding er cytokrom P-450 og oksygen.

Hypotesen om biotransformasjon som et nødvendig trinn i bindingen til makromolekyler styrkes ved at addukt dannelse øker etter forbehandling med fenobarbital (54).

Flere metoder har blitt applisert i søken etter DNA-addukter etter TCE-eksponering. Bergman (16) fant radioaktivitet i nyreRNA, leverRNA og i DNA fra nyre, testikkel, lunge, bukspyttkjertel og milt hos mus og rotte etter intraperitoneal injeksjon av ^{14}C -TCE. Dette var forårsaket av metabolsk inkorporering av C_1 , spesielt til guanin og adenin, og ikke addukt dannelse. I leveren ble den dominerende del av radioaktiviteten i DNA lett vasket ut, uten noen direkte tegn på TCE-DNA-addukter. Parchman og Magee (237) målte DNA-merking etter ^{14}C -TCE gitt intraperitonealt til Sprague-Dawley rotter og B6C3F1 mus. Svært lav DNA-merking ble funnet i lever, og DNA-addukt dannelse ble ikke identifisert ved HPGC. I en annen in vivo-studie (284) ble B6C3F1 mus behandlet per os eller ved inhalasjon med høye doser ^{14}C -TCE. Lav alkylering av DNA ble funnet i rensed DNA fra lever. Bidrag av spormengder av proteinaddukter ble antydnet som en mulig forklaring (284).

Gransking av DNA-addukt dannelse fra TCE-metabolitter in vitro har gitt andre resultater enn in vivo-studiene. Banerjee og Van Duuren (10) fant kovalent binding til DNA etter inkubering med ^{14}C -TCE med laksespermi DNA i et cellefritt system tilsatt B6C3F1 musmikrosomer. Bindingen ble forsterket ved in vivo fenobarbital forbehandling av musene eller ved å tilføre en epoksid-hydase inhibitor til systemet. I en annen studie ble kovalent binding observert etter inkubering med ^{14}C -TCE fra kalvethymus DNA under tilstedeværelse av fenobarbitalinduserte levermikrosomer fra rotte (58). Levermikrosomene fra B6C3F1 mus, Osborn-Mendel rotter og mennesker ble brukt av Miller og Guengerich (200) i et system hvor kovalent binding til kalvethymus DNA ble observert. ^{14}C -TCE gav DNA-addukter som var vesentlig høyere under tilstedeværelse av musmikrosomer sammenliknet med rottemikrosomer. DNA-adduktnivået under tilstedeværelse av humane mikrosomer var sammenliknbart med ubehandlede rottemikrosomer (200).

Irreversibel binding av TCE-metabolitter til leverproteiner fra mus og/eller rotter er funnet i flere studier in vivo (22,237,295). In vitro er det demonstrert irreversibel binding til mikrosomale proteiner (10,295) så vel som til intra- og ekstracellulære proteiner i isolerte hepatocytter (200). I tillegg kan det foreslåtte TCE-cytokrom P-450 komplekset resultere i en irreversibel binding til heme ("suicidal haeme destruction") (199). Mikrosomale systemer kan ødelegges med inntil 40 % ved denne mekanismen. Hypotesen om en slik reaksjon understøttes av at levercytokrom P-450 under TCE-anestesi av rotter deaktiveres (248), og at cytokrom og heme reduseres in vitro når TCE gis i et levermikrosom-NADPH system (40).

Binding av TCE-metabolitter til RNA er også demonstrert in vivo (16) og in vitro (200). Binding til lipider har blitt demonstrert in vivo og in vitro av Uehleke og Poplawski-Tabarelli (295) og in vitro av Leighty og Fentiman (181).

3.3.3 Ekstrahepatisk biotransformasjon

Kapasiteten i organer utenom leveren til å biotransformere TCE eller de viktigste TCE-metabolittene har blitt studert ved å sammenlikne kinetikken hos anesteserte hunder med eller uten sirkulatorisk bypass av lever (124,126). 30 minutter etter én times inhalasjon av

2 690-8 070 mg m^{-3} TCE, ble TCEOH, TCA og konjugert TCEOH som ble dannet blant hundene som hadde by-pass av leveren ble angitt å være 50-80%, 10% og 10-20% av de tilsvarende verdiene blant hunder uten by-pass (124). I den videre biotransformasjon etter intravenøs administrering av kloralhydrat var dannelsen av TCEOH og TCA svært lav hos hunder med by-pass sammenliknet med hunder med leversirkulasjon (126).

Glutathionkonjugatet av TCE-metabolitten 1,2-diklorvinyl (S-(1,2-diklorvinyl)GSH), identifisert i et in vitro rotteleversystem (57, se kapittel 3.3.1), blir metabolisert enzymatisk i nyren ved sekvensiell omdanning av glutamat og glycin til diklorvinyl cystein (DCVC), muligens i proksimale tubuli i nyrene hvor de katalyserende enzymene er tilstede i høy konsentrasjon (66,298). Cysteinkonjugatet kan bli N-acetyleret av cystein-konjugat-N-acetyl-transferase til merkaptursyren N-acetyl diklorvinyl cystein. Denne metabolitten er observert i urinen hos Sprague-Dawley hannrotter (53). Et mulig alternativ til denne deaktiveringsreaksjonen er metabolisering i nyrens cytosol ved β -lyase til ammoniak, pyruvat og den elektrofile tiol 1,2-diklorvinyl mercaptan (56). Den foreslåtte biotransformasjonen i nyrene er vist i Figur 1.

Lunger med isolert blodperfusjon fra rotter og marsvin som ble eksponert for TCE-damp (160-240 mg m^{-3} inntil tre timer) ser ut til å kunne metabolisere moderforbindelsen til TCEOH etter 15-30 minutter. Dannelse av TCEOH var uavhengig av TCE-konsentrasjonen og var økt etter forbehandling med fenobarbital (45). Biotransformasjon av TCE i bronkiene er også i samsvar med resultatene til Bergman (17). Etter ^{14}C -TCE inhalasjon hos mus viste autoradiografi en akkumulering av ikke-ekstraherbare metabolitter i bronkiene både 30 minutter og 8 timer etter eksponering. Det er også vist i in vitro-systemer at lungecelle-mikrosomer er i stand til å metabolisere TCE (10,200).

3.3.4 Kvantitative aspekter, artsvariasjoner

Metabolismen av TCE ser ikke ut til å være kvalitativt forskjellig hos mennesker, mus og rotter. Imidlertid er det betydelige forskjeller i kapasiteten av biotransformasjon. Mus har en betydelig høyere metabolsk kapasitet enn rotter (54,237,246,284). Mengden av metabolisert TCE er sannsynligvis proporsjonal med kroppsoverflaten heller enn kroppsvekten. Selv om dokumentasjonen ved eksponeringsnivåer nær metningsmetabolisme er begrenset hos mennesker, er det rimelig å forvente den sammenrelasjonen (28). Kinetisk støttes dette av at rottehepatocytter in vitro metaboliserer fire ganger mer TCE enn humane hepatocytter under de samme eksperimentelle forhold (158).

Hos mennesket har den metabolske clearance i leveren blitt predikert etter modeller som passer bra med eksponerings- og ekskresjonsdata rapportert av Fernández et al. (78). Etter åtte timers inhalasjonseksponering (290 til 860 mg m^{-3}) ble reduksjonen i alveolær TCE-konsentrasjon observert over 50 timer, og kumulativ ekskresjon av TCEOH og TCA ble observert i over 200 timer (78). Det er estimert at en fraksjon på 0.86 av arterieblod som sirkulerer gjennom leveren blir metabolsk rensed for TCE under sub-metningsforhold. Med en leverperfusjon på 96.3 liter per time for en 70 kg referansemann er den forventede metabolske clearance 83 liter per time (21).

Nomiyama og Nomiyama (231) har sammenliknet metabolismen hos rotte, kanin og menneske basert på kinetiske målinger av urinmetabolitter etter intraperitoneal eksponering

av dyrene. De konkluderer med at den metabolske raten er lavest hos mennesker. Det er en distinkt artsforskjell i den relative mengde av TCEOH og TCA som utskilles. Hos kaninen er TCA en metabolitt av liten betydning, med en høy TCEOH:TCA ratio. Hos menneske er TCEOH:TCA ratioen betydelig lavere mens rotten har en ratio som ligger mellom de foregående.

Resultatene til Dekant et al. (54), hvor rotter og mus ble gitt en oral dose av 2-200 mg/kg ¹⁴C-TCE, bekrefter at mus har en høyere kapasitet enn rotter til å biotransformere TCE. Den metabolske metningen ser ut til å være begrenset til det første metabolske trinn, d.v.s. oksydativ aktivering, og metning manifesteres ved en økt mengde av TCE i utåndet luft. Videre øker dannelsen av noen av de mindre vanlige metabolittene ved oksydativ aktivering ved høyere dosenivåer (det dreier seg om DCA hos rotter og CO₂, muligens som et endeprodukt av DCA, hos mus). Dette indikerer at hovedveien for deaktivering til TCEOH og TCA fra kloralhydrat er mettet og at de alternative metabolske reaksjoner tar over. Dette er i samsvar med "spill-over"-teorien til Hathway (112). I følge Dekant et al. (54) er mus mottakelig for disse alternative reaksjonsveiene ved høye doser fordi denne arten har høy kapasitet for oksydativ aktivering, d.v.s. uttalt evne til å danne trikloroksiran.

Evnen til å produsere reaktive metabolitter som binder seg irreversibelt til makromolekyler har også vist seg å være større hos mus enn hos rotter. Dette gjelder både in vivo (284) og in vitro (200).

3.4 Eliminering

3.4.1 Eliminering hos mennesker

Flere forskere har rapportert ekskresjonsdata etter inhalasjonseksposering av forsøkspersoner i noen timer (77,78,204,230,256,300) eller påfølgende dager (69,205,213). Data har også blitt rapportert for yrkeseksponering (100,134,136) og eksperimentell dermal eksponering for TCE (257).

Etter inhalasjonseksposering blir det meste av TCE utskilt som metabolitter gjennom nyrene. Hovedmetabolittene som utskilles er TCEOH, konjugert TCEOH og TCA. En mindre metabolitt, N-(hydroksyacetyl)-aminoetanol har også blitt gjenvunnet i urinen på forsøkspersoner eksponert for 1 080 mg m⁻³ TCE i fire timer (52). Utånding av TCEOH fra lungene har blitt rapportert av Monster et al. (204), men mengden er neglisjerbar sammenlignet med det som utskilles av denne forbindelsen i urinen. Nest etter urinutskillelse av metabolitter, er utånding av uendret TCE av kvantitativ viktighet.

Fernández et al. (77) eksponerte forsøkspersoner for 290-520 mg m⁻³ TCE i åtte timer, og fulgte utskillelsen i flere uker. Av den estimerte absorberte dosen ble 8% utåndet som uforandret TCE, 32,7% utskilt som TCEOH (konjugert og fri) og 17,7% som TCA i urinen. Disse resultatene samsvarer godt med resultatene til Monster et al. (204) hvor eksponeringen var 375-750 mg m⁻³ i fire timer og utskillelsen av uforandret TCE, TCEOH og TCA henholdsvis 10%, 39% og 18% av retinert dose. Resultatene til Monster et al. (205) er også nær disse verdiene. Etter eksponering for 375 mg m⁻³ TCE 4 timer per dag i 5 dager var utåndet TCE 11%, TCEOH i urinen 43% og TCA i urinen 24% av retinert dose. Elimineringverdiene fra disse tre studiene er ikke i samsvar med resultatene til

Nomiyama og Nomiyama (230) som rapporterte en betydelig lavere retinert dose. Som en konsekvens av dette finner de at utskillelsen i utåndet luft eller som urinmetabolitter utgjør 100% av den retinerte dose (230). Diskrepansen kan delvis forklares ved den høyere eksponeringsintensiteten i den siste studien (1 345-2 045 mg m⁻³ TCE i 160 minutter).

Ekskresjonskinetikken til TCEOH (fri eller konjugert) og TCA i urin har nær relasjon til kinetikken av disse metabolittene i blod (se kapittel 3.2).

Utskillelse av TCEOH (fri og konjugert) i urin begynner få minutter etter at inhalasjonseksposeringen er begynt. Ekskresjonsraten av TCEOH i urinen øker i løpet av en enkelteksponering (4-8 timers varighet) og når sitt maksimum omtrent én time etter avsluttet eksponering (78,256,300). TCEOH-nivåene i blodet ser ut til å nå et maksimumsplatå som varer i én time (300). Etter en enkelteksponering i fire timer (375-750 mg m⁻³) blir TCEOH nesten totalt borte fra urinen i løpet av tre dager (204).

Ekskresjonsraten av TCA i urinen øker langsomt til et maksimum etter ca. 48 timer etter en inhalasjonseksposering på 290-540 mg m⁻³ av 4-8 timers varighet (78,256). Den svært lave reduksjonen i ekskresjonsraten i urin reflekterer den lange halveringstiden for TCA i plasma (se kapittel 3.2). Etter både en enkelt og flere TCE-eksponeringer blir TCA utskilt i urinen i flere uker (204,205).

Den relative betydningen mellom TCEOH og TCA mht. urinutskillelse endres over tid. I løpet av en TCE-eksponering på 270-540 mg m⁻³ seks timer daglig i fem dager var TCEOH:TCA ratio omtrent 10 på dag én. Ratioen minket til mellom én og to på dag fem. Før de fem eksponeringsdagene samlet var TCEOH:TCA ratio omtrent to. Etter at eksponeringen ble avsluttet, var TCA-utskillelsen høyest og økte gradvis sin relative dominans (69). Disse resultatene er i samsvar med resultatene til Monster et al. (205). Kinetikken til ekshalert TCE vil være en refleksjon av blodkonsentrasjonen av TCE da alveolær- og plasmakonsentrasjon vil følge hverandre nært. TCE i utåndet luft vil minke raskt etter eksponering og vil fem minutter etter eksponering være bare 10% av konsentrasjonen under eksponering (205). Fernández et al. (78) og Sato et al. (256) finner at tidskurven for TCE-konsentrasjon kan løses opp i tre eksponensielle komponenter. Deres resultater er ikke i samsvar når det gjelder biologisk halveringstid av den langsomste komponenten. Fiserova-Bergerova (81) mistenker at denne diskrepansen er forårsaket av forskjellen i varighet av målingene. Mens Fernández et al. (78) fulgte konsentrasjonene i ekshalert luft i 72 timer, utførte Sato et al. (256) ingen målinger etter 10 timer. Ved å bruke kinetisk modellering, estimerte Fiserova-Bergerova (81) halveringstidene til å være henholdsvis tre minutter, 0,8 timer og 26 timer.

Monster et al. (205) har fulgt TCE i utåndet luft blant personer eksponert i fem påfølgende dager. De fant ingen dag-til-dag-forskjeller i konsentrasjoner i utåndingsluft de første 100 minuttene etter eksponering, men 18 timer etter eksponering var konsentrasjonen i utåndet luft to ganger så høy på dag fem sammenliknet med den første dagen.

Etter hudeksponering for TCE er konsentrasjonene av TCE i utåndet luft høyere enn ved tilsvarende inhalasjonseksposering. Konsentrasjonene i utåndet luft 0-2 timer etter eksponering var dobbelt så høy etter at en hånd var plassert i TCE (væske) i 30 minutter,

sammenliknet med hva som ble målt etter inhalasjon av 540 mg m⁻³ i fire timer selv om dosen absorbert var høyere i inhalasjonseksperimentet (257).

3.4.2 Eliminering hos dyr

Eliminering av TCE og dets metabolitter i løpet av 72 timer etter en enkelteksponering av ¹⁴C-TCE (2, 20, 200 mg/kg) av rotter og mus er rapportert av Dekant et al. (54). Artsforskjellene og variasjonene med dose kan forklares hovedsakelig ved forskjeller i kapasiteten på biotransformasjonen som diskutert i kapitlene 3.3.1. og 3.3.4.

93-96% av administrert dose ble gjenvunnet i urin, utåndet luft eller avføring hos rotter og mus. Det meste av ¹⁴C-aktiviteten ble gjenvunnet i urin, ca. 90 % i lavdosegruppen og ca. 75 % i høydosegruppen av mus. I høydosegruppen skjedde elimineringen via urinen hovedsakelig i løpet av de første 24 timene, og i løpet av de første 12 timene i lavdosegruppen. Den totale elimineringen via urinen hos rotter var nær verdiene for mus i de to lavdosegruppene, men utgjorde bare 39 % av den administrerte dosen i høydosegruppen. Den siste verdien økte til nær 50 % av totaldosen for rotter som ble forbehandlet med Arochlor 1254 eller fenobarbital. Lavdoserottene utskilte hovedmengden av ¹⁴C i løpet av de første 12 timene, og i løpet av de første 24 timer i 20 og 200 mg/kg dosegruppene (54).

Musene utåndet ¹⁴C som CO₂ og TCE i økende mengder når dosen ble øket, fra 2% av administrert dose i lavdosegruppen, til 16% i høydosegruppen. Utåndet ¹⁴CO₂ utgjorde mindre enn 1 % av administrert dose i lavdose-gruppen, og ca. 6 % i høydosegruppen. Utåndet TCE utgjorde omtrent 2 % av totaldosen i de lavere dosegruppene. Dette økte til 9.5% i høydosegruppen. Hovedgrunnen til at lite TCE-metabolitter ble utskilt via urinen blant høydoserottene, var en dramatisk økning i eliminering av TCE i utåndet luft i denne gruppen. Utåndet TCE utgjorde 3-4 % av totalt administrert dose i 20 mg/kg dosegruppen, sammenliknet med mer enn 50 % i høydosegruppen. Mengden utåndet ¹⁴CO₂ økte relativt med økende dose, men ikke over 2 % av total dose administrert (54).

Dosen som ble gjenvunnet i faeces var ca. 2 % i lavdosegruppen av mus, og 4.5 % i de to høyere dosegrupper. Alle dosegrupper av rotter hadde en gjenvinning i faeces nær lavdosegruppen til mus (54).

93-94% av de metabolitter mus utskilte i løpet av 72 timer var 1,1,1-triklorforbindelser (TTC) i urin. Den relative mengde av TCA minket med økende dose fra 20 % til 8 %, mens den relative mengde av konjugert TCEOH økte med økende dose, fra 70 % til 86 % av de totale urinmetabolittene. Utskilt N-(hydroksyacetyl)-aminoctanol utgjorde ca. 5 % av dosen utskilt i urinen, mens DCA og oksalsyre utgjorde < 1%. Det var ingen tilsynelatende relativ forandring annet enn den relative omfordeling av TCEOH og TCA. I den samlede urinen hos rotter var den relative mengde av sidemetabolitter ((N-hydroksyacetyl)-aminoctanol (HAAE), DCA, oksalsyre) noe høyere enn for mus (54).

Utskillingsskarakteristika og artsforskjellene i denne gavagestudien (54) er i overensstemmelse med resultatene i andre studier hvor de samme artene ble eksponert per os for 10-2 000 mg/kg i 10 dager (246), ved inhalasjonseksponering (3 228 mg m⁻³ i seks timer)(284), eller ved intraperitoneal injeksjon av 2 g/kg TCE i maisolje (237).

Det man gjenvant av ¹⁴C-aktivitet i faeces indikerer en viss ekskresjon av TCE-metabolitter gjennom galleveiene. Dette er i overensstemmelse med Bergmans (16) observasjon av ikke-flyktig radioaktivitet i tarminnhold hos mus fra 30 minutter til åtte timer etter inhalasjonseksponering for ¹⁴C-TCE. Den kumulative mengden av TCE og TCE-metabolitter utskilt i gallen har vært fulgt etter intravenøs injeksjon av 25 mg/kg eller inhalasjon av 3 765 mg m⁻³ hos hunder i anestesi (123). Den kumulative ekskresjon gjennom galleveiene to timer etter eksponering var ca. 1 % av den administrerte dose (123). Studier av rottelever med isolert perfusjon indikerer at mindre enn 10 % av metabolitter produsert i lever blir utskilt gjennom galleveiene (147).

3.5 Faktorer som påvirker den metabolske modell

Som vist i kapittel 3.3.1 øker biotransformasjonen av TCE med indusering av cytokrom P-450-avhengige monoksygenaser (54,200). Nakajima et al. har undersøkt effekter av forskjellige induktorer in vivo (218) og in vitro (219). Etter forbehandling med etanol (tre uker) eller fenobarbital (fire dager) ble Wistar hannrotter eksponert for TCE-damp (2 690-43 040 mg m⁻³ i 2-8 timer). Begge de forhandlede gruppene viste økt TCE-metabolisme ved både økt TCE-clearance fra blod og økt utskillelse av metabolitter gjennom urinen. Det var en signifikant forskjell mellom induktorene. Etanol-behandlede rotter oppnådde en maksimal ekskresjonsrate via urinen ved TCE-eksponering 10 800 mg m⁻³, og avtakende ekskresjon ved eksponeringer over 21 600 mg m⁻³. På den annen side hadde den fenobarbital-behandlede gruppen av dyr økende utskillingsrater med økende eksponering, uten at maksimum ble nådd ved 43 040 mg m⁻³ (218). Disse resultatene er bekreftet i et in vitro-system med forhandlede og kontrollerte levermikrosomer fra rotter (219). Resultatene fra en in vitro-studie med rottelevermikrosomer fra dyr forbehandlet med fenobarbital, 3-metylkolantren og spironolaktone indikerer at TCE metaboliseres av den fenobarbital-induserbare form av cytokrom P-450, men ikke cytokrom P-448. Tilsetning av karbonmonoksid til in vitro-systemer (40), eller cimetidin in vivo (178) (begge er inhibitorer av cytokrom P-450) reduserer binding og metabolisme av TCE.

Aksellerert TCE-metabolisme etter forbehandling med etanol er også observert, men uten at innholdet av mikrosomale proteiner eller cytochrom P-450 øker. Økningen av TCE-metabolisme hos Wistar hannrotter er mest fremtredende når etanol gis 16-18 timer før TCE-behandling (258). Dette kan indikere at etanol induserer enzymer som metaboliserer TCE og involverer andre systemer enn cytokrom P-450.

TCEs metabolisme influeres av samtidig eksponering for et antall av andre kjemikalier, for det meste ved inhibisjon.

1,1-dikloretylen er, som TCE, et haloeten som metaboliseres ved mikrosomal oksydasjon. Forskjellig ko-eksponering ved inhalasjon (TCE-konsentrasjon 2 690 eller 10 800 mg m⁻³) av Fisher 344 hannrotter viser konkurrerende inhibisjon (4). Effekten av ko-eksponering av TCE og et annet haloeten, tetrakloreten, har blitt studert i en gruppe på 38 kinesiske arbeidere. Ved gjennomgang av forholdet mellom individuell TWA-eksponering av TCE og samlet nivå av urinmetabolitter ved slutten av skiftet, er det en markant effekt av ko-eksponering: Blant ko-eksponerte arbeidere var hellingen av regresjonslinjen mellom luftkonsentrasjonen og totale triklorutskilling bare 1/3 av verdiene for arbeidere som bare ble eksponert for TCE. Reduksjonen i utskilling av metabolittene var relativt sterkere for

TCEOH enn TCA (264).

Disse funn er i samsvar med resultater fra ko-eksponering av Sprague-Dawley hannrotter for tetrakloreten og TCE (270-2 690 mg m⁻³ 2-6 timer). Ko-eksponering øker TCE-konsentrasjonen i blodet markant sammenliknet med TCE-eksponering alene. Den samme inhibitoriske interaksjon ble observert ved det samme eksperimentet etter ko-eksponering for TCE og alifatiske alkoholer, antagelig forårsaket av substratkonkurranse, såvel som for pyrazole, en inhibitor av alkoholdehydrogenase og disulfiram som inhiberer aldehyddehydrogenase-aktiviteten. På den annen side influerer ikke ko-eksponering for kloralhydrat og TCE på TCEs metabolisme (140).

Biotransformasjon av etanol er avhengig av NAD⁺, og øker NADH:NAD⁺-ratio i hepatocytene. Ko-eksponering av etanol og TCE vil derfor endre TCEs biotransformasjon mot kloralhydratreduksjon til TCEOH (hvor NADH er nødvendig), og bort fra oksydering av kloralhydrat til TCA (hvor NAD⁺ er nødvendig). Dette er vist eksperimentelt hos Sprague-Dawley hannrotter, men bare ved ekstreme doser av de to forbindelsene (180). Hos kaniner er det også observert at kombinert behandling med TCE og etanol i hovedsak reduserer TCA-dannelsen (307).

Det sammensatte interaksjonsmønster mellom etanol og TCE er sannsynligvis mekanismen bak den velkjente intoleransen for etanol blant TCE-eksponerte arbeidere. Dette manifesterer seg ofte som rødme ("tri flush") i ansiktet og andre deler av kroppen (238,282,304).

Påvirkningen av vertsfaktorer på TCE-metabolismen er studert, men det er sparsomt med klare evidens. Nomiyama og Nomiyama (230) observerte en markant kjønnsforskjell i utskillelse av TCE-metabolitter etter eksponering av forsøkspersoner for 1 345-2 045 mg m⁻³ i 160 minutter. Urin TCEOH:TCA ratio var 1.5 for menn og 1.0 for kvinner. Denne metabolske forskjell var mer fremtredende de første 24 timer etter eksponering. Den samme effekten, dog mindre fremtredende, er observert hos rotter (231). Kjønnsforskjeller i ekskresjonskinetikken har ingen praktisk betydning i grupper av arbeidere som eksponeres i arbeidslivet (133). Grandjean et al. (100) observerte at urinutskillelse av TCE-metabolitter blant TCE-eksponerte arbeidere var avhengig av alder. Eldre arbeidere utskilte mindre TCA enn de unge under like eksponeringsforhold. Hos rotter er maksimal metabolsk kapasitet vist å være noe lavere blant drektige og diende dyr sammenliknet med dyr som ikke har født. 21 dager gamle unger (begge kjønn) viste en moderat økt evne til å metabolisere TCE enn voksne dyr (79,80).

TCE metabolismen kan være influert av døgnvariasjoner. Nivået av toppverdiene av TCEOH og TCA i serum hos Wistar hannrotter ble influert av tid på dagen for TCE administrering og forskjellige lysregimer. Det høyeste TCEOH serumnivået ble observert når TCE ble administrert intraperitonealt klokken 9 om morgenen med en 12:12 timers lys-mørke syklus (209).

Lite er kjent om langtid eksponering for TCE kan virke på dets kinetikk. Det finnes rapporter på svak induksjon av mikrosomal oksidaseaktivitet etter eksponering for TCE (146,147,167). På den samme tid er TCE i stand til å destruere cytokrom P-450s heme (se kapittel 3.3.4). Pessayre et al. (241) har vist at TCE-forbehandling øker mikrosomal

oksidativ aktivitet med noen substrater, mens aktiviteten minker med andre substrater. Det er vanskelig å sammenlikne kvantitativ kinetikk blant langtidseksponerte arbeidere og korttids eksponerte forsøkspersoner fra eksperimenter. Halveringstiden til TCE-metabolittene ble estimert å være lang hos en TCE-misbruker beskrevet i en kasusrapport (132).

3.6 Biologisk monitoring

Mengden av TCA, TCEOH eller totale triklorforbindelser som utskilles i urinen har i utstrakt grad blitt brukt som indikatorer for eksponering i biologisk overvåking av TCE-eksponerte arbeidere. Validiteten av disse metodene kan diskuteres.

Flere forskere har funnet en lineær forbindelse mellom urinutskillelse av TCE-metabolitter og eksponering på arbeidsplassen (133,134,136,235). Som en konsekvens er overvåking av totale triklorforbindelser foreslått som et mål på eksponering for TCE på arbeidsplassen (134,235). Validiteten av denne konklusjonen kan det stilles spørsmål ved. Bakgrunnen for estimering av arbeidsplassseksponeringen er utilfredsstillende beskrevet i alle disse rapportene. Når sammenhengen mellom eksponering og metabolitter i urinen skal vurderes, er eksponering uten angivelse av tid eller varighet (235) eller eksponeringsmålinger utført på samme dag som urinen samles (133,134,136) av begrenset verdi, det siste fordi urinutskillelse kan influeres av variasjoner i eksponering over flere påfølgende dager.

Begrensningene i bruk av urinmetabolitter som eksponeringsindikatorer har blitt understreket av flere grupper som har studert human TCE-kinetikk eksperimentelt (69,204, 205,213,300). Dannelses- og utskillingshastighet er forskjellige for TCEOH og TCA, og urinutskillelse av totale triklorforbindelser kan derfor være villedende (213,300). Flere studier (204,205,300) understreker betydelig inter- og intraindividuell variasjon i estimatene av metabolittene. Dette begrenser verdien av metodene. Ikke desto mindre er urinutskillelse av TCA relatert til den gjennomsnittlige eksponering de forutgående dagene, og TCEOH i urin er et uttrykk for nylig eksponering (78,300). Ved en langtid stabil eksponering er et TCA nivå på 100 mg per liter urin omtrent ekvivalent til en TWA eksponering på 160 mg m⁻³. Gubéran (105) har utformet en modell for ekskresjonskinetikken for personer som har vært eksponert i lang tid for et nivå av TCE-damp med konsentrasjoner på 538 mg m⁻³, åtte timer/dag fem dager/uke. Estimert 24 timers urinutskillelse av TCA og TCEOH er 243-322 mg, og 288-429 mg (begge økende fra mandag til og med fredag). Modellen passer bra for observerte data fra flere eksponeringsstudier av forsøkspersoner (105). Urinoppsamling over 24 timer vil være av større verdi enn morgenprøver eller åttetimers oppsamling men er vanskelig å gjennomføre i praksis (205).

På grunn av disse begrensningene er det foreslått andre biologiske indikatorer for eksponering slik som TCEOH i blod (300), TCA i blod (205), eller en kombinasjon av blod- og plasmanivåer av TCEOH og TCA (213). Disse metodene vil innebære nye problemer med hensyn til compliance og analysemetode (99).

4 GENERELL TOKSIKOLOGI

4.1 Toksikologiske mekanismer

Flere kjemikalier er mulige kandidater når de toksiske virkningene av TCE skal forklares. Prinsipielt kan moderforbindelsen, metabolitter av ulik kvantitativ betydning, såvel som stabilisatorer, urenheter eller forurensninger i teknisk TCE spille en rolle for toksisiteten.

Ved TCE-eksponering er den viktigste akutteffekten hos mennesket generell narkotisk dempning av sentralnervesystemet, i tillegg til forstyrrelser av hjerterytmen. Begge er sannsynligvis forårsaket av TCE selv. Forgiftning i forbindelse med inhalering av TCE kan gi et nesten øyeblikkelig tap av bevissthet, og påfølgende narkose og respiratorisk stans etter demping av det respiratoriske senter. Dette er trolig den mest vanlige dødsårsak ved akutt TCE-forgiftning (192).

Det er sterke evidens for at TCE-metabolittene er ansvarlige for den kroniske toksisitet, spesielt hepatotoksitet, nefrotoksitet, genotoksitet og karsinogenisitet (28,44). De aktive metabolittene som forårsaker de forskjellige effektene er ikke kjent. En mulig hypotese er at toksisitet er forårsaket av at det elektrofile oksiran, som er mer reaktivt i et assymmetrisk halogensubstituert eten som TCE sammenliknet med forbindelser med symmetrisk substitusjon (2). Henschler et al. (117) har studert transformasjonen av 2,2,3-trikloroksisiran i et vandig system, hvor C-C og C-Cl spalting og reaktive mellomledd ble observert. Den betydelige forskjell i dette systemet sammenliknet med biologiske systemer kan forklares ved tilstedeværelsen av hemeenheten med trivalent jern. Binding av jern til oksiran vil trolig beskytte biologiske systemer fra den direkte reaktiviteten av oksiran som forekommer spontant i vandige systemer (117).

Når toksisiteten i de forskjellige organer tas i betraktning, er det viktig å understreke betydningen av eksponeringsmåten. Inhalasjonseksponering vil i større grad føre til akkumulering av metabolitter i luftveiene sammenliknet med den metabolske filtrering av leveren etter eksponering per os (28).

De kvantitative forskjeller i metabolske rater hos forskjellige arter gir flere mulige forklaringer på kronisk toksisitet og karsinogenese av TCE. Både *in vivo* (54,237,246,284) og *in vitro* (10,200) studier rapporteres artsforskjeller i metabolske rater. Store behandlingsdoser vil dermed gi betydelig høyere eksponering for metabolitter hos mus sammenliknet med rotter (246). Denne forskjellen mellom artene i metabolske rater har trolig sammenheng med mottakeligheten for utvikling av levercellekraft.

Elcombe (64) viste at TCE (50-2 000 mg/kg i 10 dager ved gavage) gir en doseavhengig hepatisk peroksisomproliferasjon hos mus men ikke hos rotter. TCA administrert etter samme skjema induserte peroksisomproliferasjon hos begge arter. Artsforskjellen for leverkreftfølsomhet kan derfor reflektere metabolismeforskjeller mellom artene (65, 98, 101), for eksempel den høye TCA-dannelsen hos mus som vist av Prout et al. (246). Dette kan likevel ikke være hele forklaringen. TCA har vist seg å inhibere "gap junction"-mediert intercellulær kommunikasjon i B6C3F1 musehepatocytter, men ikke hos Fisher 344 rottehepatocytter (157). Dette indikerer en artsforskjell i tillegg til den forskjellige

metabolske kapasitet mellom de to artene (23, 157). Indikatorer på peroksisomproliferasjon er også vist i et karsinogenstudie hvor B6C3F1 mus fikk 1-2 g/l TCA i vann i 52 uker (30). I det samme materialet hadde TCA-behandlede mus økende inkorporasjon av tritium tyminin i lever-DNA. Dette tyder på forhøyet DNA-reparasjon (255). Dyr som ble behandlet med tilsvarende doser av TCA i det samme studium viste levernekrose og reparativ hyperplasi (255). Levertumores blant DCA-behandlede dyr kan derfor skyldes sekundær celleproliferasjon (30). Selvom denne studien bare reflekterer en liten flik av dokumentasjonen av TCEs hepatotoksitet og hepatokarsinogenisitet, kan den indikere at forskjellige TCE-metabolitter kan virke gjennom både epigenetiske og genotoksiske mekanismer. Tas alle evidens i betraktning, er det mye i favør av epigenetiske mekanismer når man skal forklare TCEs hepatokarsinogenese. På den annen side peker noen data i retning av genotoksiske mekanismer (28). Det er lite evidens i favør av DNA-addukt dannelse *in vivo*. På den annen side forstyrrer kloralhydrat kromosomsegregasjonen gjennom direkte interferering på spindelapparatet (se kapittel 7.1.5.). Høye behandlingsdoser av TCE viser ingen eller bare marginal promotoraktivitet og ingen initierende aktivitet i tester hvor enzymendringer induseres fokalt i rottelever (enzyme altered rat liver foci assays) (188,198,201,283).

Lite er kjent om mekanismene bak ekstrahepatisk kronisk toksisitet og karsinogenese. Som vist i flere studier kan ekstrahepatiske celler metabolisere TCE til reaktive metabolitter (10,17,200).

Miller og Guengerich (200) har presentert evidens som støtter teorien om migrasjon av reaktive TCE-metabolitter fra hepatocytter til andre målceller hvor de bindes og forårsaker skader. I *in vitro*-systemer med isolerte hepatocytter og eksogent DNA viste de at den kovalente binding av TCE-metabolittene til DNA og protein i stor grad var ekstracellulær. Teorien om migrasjon av metabolitter gir spesielt en forklaring på mekanismen til TCEs nefrotoksitet og nefrokarsinogenisitet hos rotter. Som angitt i kapitlene 3.3.1. og 3.3.3. kan GSH S-konjugater av 1,2-diklorvinyl dannes i leveren og deretter transporteres til nyrene hvor videre biotransformasjoner finner sted. Endeproduktet blir enten deaktiverte metabolitter som utskilles eller reaktive metabolitter som er mutagene og cytotoxiske (57,66). Bortsett fra mutagenisiteten til noen av de antatte nyremetabolittene (se kapittel 7.1.5.), er metabolitten DCVC en tumorpromotor i nyrebarken hos mus (195).

Lungetoksitet av TCE har blitt koblet til TCEs metabolisme *in situ*. Bergmans autoradiografistudie (17) viser økende akkumulering av TCE-metabolitter i bronkier flere timer etter eksponering. Forkert og medarbeidere (83-85) har vist at TCE skader Claracellene i bronkiene selektivt. Dette kan sammenstilles med den høye konsentrasjonen av cytokrom P-450 i Claracellene, som vist hos kaniner (266). Dette kan også forklare den økende insidens av lungeadenokarsinomer (89) og adenomer (190) hos gnagere i inhalasjonsstudier.

Mekanismene bak TCEs kroniske nevrotoksitet er ikke godt kjent. Dette gjelder også den kroniske toksisiteten i andre organer og vev. Studier indikerer effekter på membraner (168, 171, 173, 294), mikrotubulære proteiner (106), neurotransmittersystemer (127,128,211,286), myelinreduksjon i hippocampus (138,139), gliareaktivitet (106), og reduksjon av glukosemetabolismen (229). Et hovedproblem er mangel på forståelse når det gjelder den mulige nevrotoksiske betydning av disse funn og ekstrapolering til menneske.

4.2 Akutt toksisitet

Akutt toksisitet knyttet til TCE-innånding er erfart hos personer etter industriell forgiftning. Selv om eksponeringskonsentrasjonene i dødelige ulykker er ukjent, indikerer rekonstruksjoner etter dødelige ulykker med andre klorerte løsemidler, at eksponeringsnivåer i 50-100 000 mg m⁻³ kan gi hjernestammedepresjon og forårsake døden (234).

Den akutte toksisiteten hos mus og rotter er vist i Tabell 1. Forskjellen mellom resultatene til Parchman og Magee (237) og Nomiyama et al. (232) er sannsynligvis ikke forårsaket av reell forskjell i stammemottakelighet. Nomiyama et al. (232) fant at LD₅₀-verdien hos ICR-JCL mus var lavere når dyret var akklimatisert til 8 °C eller 38 °C sammenliknet med 22 °C. De lave LD₅₀ verdiene etter intraperitoneal behandling i dette eksperimentet er ikke samsvarende med toksikokinetiske studier hos den samme arten ved samme administrering utført av Parchman og Magee (237), eller ved andre rapporterte studier.

Dosen som gir en 50 prosents inhibisjon av vekst i cellekulturer (ID₅₀) kan brukes som en index på akutt toksisitet. TCE og andre klorerte hydrokarboner har blitt undersøkt i to cellelinjer. ID₅₀ for TCE er 630 µg/ml i en etablert human cellekultur og 550 µg/ml hos African green monkey nyreceller. Dette forsøket viser at TCE er mindre toksisk enn tetrakloreten og 1,1,1-trikloreten i disse systemene (203).

Studier har vist at TCE er toksisk for gjærceller. Kulturer av *Saccharomyces* ble gitt 0.05, 0.1 og 0.15 % TCE. En doseavhengig vekstforsinkelse i kulturen (forlengelse av lag-fasen) ble resultatet, men ikke inhibering. Vekststrategien av RNA var også forsinket, men senere nådde denne nivåene til tilsvarende ubehandlet gjær (184).

Tabell 1. Median letal dose (LD₅₀) av TCE blant forsøksdyr

Art/stamme	Kjønn	Dose	Opptaksvei	Referanse
ICR-JCL mus	♂	40-75 mg/kg	ip	232
Sprague-Dawley rotte/B6C3F1 mus	♂	2450 mg/kg	ip	237
CD-1 mus	♀	2443 mg/kg	oral	293
CD-1 mus	♂	2402 mg/kg	oral	293

Tabell 2. Subkroniske/kroniske toksisitetsdata for TCE blant forsøksdyr

art/stamme/kjønn	dose/kons	varighet	admin	effekt	ref	
CD-1 mus	♂	24 mg/kg/d	14 d	oral	ikke observert	293
	♂	240 mg/kg/d		oral	levervekt ↑	
CD-1 mus	♂/♀	18 mg/kg/d	6 mnd	oral	ikke observert	293
	♂	217 mg/kg/d		vann	levervekt ↑	
	♂	660 mg/kg/d			vektøkning ↓	
	♀	793 mg/kg/d			nyrevekt ↑	
B6C3F1 mus	♂/♀	450 mg/kg/d	4 uker	oral	levervekt ↑	197
	♀	1800 mg/kg/d		oral	mortalitet ↑	
	♂	2400 mg/kg/d			mortalitet ↑	
Wistar rotte	♂	2000 mg/kg	15 uker	sc	vektøkning ↓	146
		2 gg/uke			levervekt ↑	
NMRI mus	♂/♀	807 mg m ⁻³	30 d	inhal	levervekt ↑	152
Sprague-Dawley rotte	♂/♀	807 mg m ⁻³	30 d	inhal	vektøkning ¹ ↓	
					levervekt ↑	
gerbil	♂/♀	807 mg m ⁻³	30 d	inhal	levervekt ↑	
					nyrevekt ↑	
gerbilunger (pups)	♂/♀	1240 mg m ⁻³	1-4 uke	inhal	vektøkning ↓	153
					mortalitet ↑	
NMRI mus	♂/♀	200 mg m ⁻³	30 d	inhal	levervekt ↑	154

¹ gjelder bare hunnmus

4.3 Subkronisk og kronisk toksisitet

Subkronisk og kronisk toksisitet av TCE hos dyr er vist i Tabell 2. Tucker et al. (293) utførte en seks måneders eksponering hvor CD-1 mus ble gitt TCE i vann, 0,1, 1,0 og 5,0 mg/ml. Dosene vist i Tabell 2 er gjennomsnittlige daglige inntaksverdier i de forskjellige eksponeringsgruppene. Merrick et al. (197) ga TCE ved gavage både i maisolje og i en 20 % vann-Emulphorløsning. Den siste behandlingen gav økt mortalitet i den høyeste dosegruppen hos begge kjønn (8/12 ♀ ved 1 800 mg/kg, 12/12 ♂ ved 2 400 mg/kg).

Kjellstrand og medarbeidere har utført flere inhalasjonsstudier av mus, rotter og gerbiler (152-154). Dyr er kontinuerlig eksponert for TCE i 30 dager (152). Noen av NMRI musene ble gitt en 30 dagers rekonvalesens uten eksponering før undersøkelse. Etter fem dagers rekonvalesens var den 20% økte levervekt fremdeles til stede, og praktisk talt de samme verdiene fant man 30 dager etter eksponeringens opphør. Mht. levereffekter var mus mer mottakelig enn Sprague-Dawley rotter og mongolske gerbiler (152). Kjellstrand et al. (153) eksponerte gerbilunger og unge dyr kontinuerlig ($1\ 240\ \text{mg m}^{-3}$) i de første levemånedene. Dødeligheten økte blant unger som begynte eksponeringen ved fødselen. Når NMRI mus ble eksponert kontinuerlig for $200\text{-}1\ 615\ \text{mg m}^{-3}$ i 30 dager ble det vist en doseavhengig økning av levervekten og plasma butyrylcholinesterase-aktivitet uten noe påvist terskelnivå (154). Intermitterende (1-16 timer/dag, 7 dager/uke) eksponering for høye konsentrasjoner ($800\text{-}4\ 840\ \text{mg m}^{-3}$) så ikke ut til å gi videre økning av levervekten. Rehabilitering i 30 dager gav en delvis normalisering av levervekt og 120 dager etter eksponering var levervekt normalisert (154).

Syv forskjellige musestammer eksponert for $807\ \text{mg m}^{-3}$ TCE i 30 dager viste små forskjeller mellom stammene i økning av levervekt. Det var en mer markert kjønnsforskjell i toksisk effekt (155).

5 ORGANEFFEKTER

5.1 Effekt på hud, slimhinner og øyne

TCE er en velkjent hudirritant. I eksperimenter hvor hånden er dyppet i TCE er ubehaget betydelig etter en 30 minutters eksponering (257).

Siden 1974 har flere pasienter med generalisert dermatitt relatert til eksponering for TCE blitt rapportert fra USA, Spania, Singapore og Japan (15,39,96,220,242). En av karakteristikkene ved denne alvorlige dermatitten er at den ender opp i en intens tørr skjelling. De fleste av pasientene hadde tegn og symptomer på slimhinneirritasjon slik som konjunktivitt, sår hals, dysfagi, heshet, hoste, korneasår, munnsår, genitalsår, otorrhea og rhinorrhea. Det er foreslått at virkningsmekanismen er forsinket hypersensitivitet (220).

Det er rapportert flere tilfeller av skleroderma etter lang og intens eksponering for 1,1,1-trikloreten og/eller TCE i forbindelse med metallavfetting (82,108,253), også med rask og dødelig utgang (186). Det har vært foreslått at epoksidet til TCE kan inkorporeres i proteinsyntesten. Dette kan danne et strukturelt avvikende protein med antiogene

egenskaper. Det ukjente protein kan så påkalle en patologisk immunrespons som resulterer i en sklerodermaliknende sykdom (186).

5.2 Respiratoriske effekter

Intens hemorragisk lungeødem er beskrevet hos en tenåring som arbeidet i to år med metallavfetting hvor han ble eksponert for TCE (129). Luftveistoksiske gasser (fosgen, hydrogenklorid) kan dannes ved varmedekomponering av TCE (309).

CD hannmus ble behandlet med 2 500 eller 3 000 mg/kg TCE og avlivet 24 timer senere. Den høye dosen dannet en signifikant minking i intracellulært surfaktant-fosfolipid. Ut fra dette funn er det foreslått at inhalasjon av TCE kan skade enzymer som er ansvarlige for syntese av lungenes surfaktantfaktor. Dette kan resultere i at lavere mengde av surfaktant lagres og er disponibel for sekresjon i alveolene (263).

Effekten av TCE på det mikrosomale oksidative systemet er studert hos mus. NADPH cytokrome c reduktase-aktiviteten ble målt i mikrosomer isolert fra lunger og lever hos ubehandlede dyr og hos dyr eksponert for TCE (3 injeksjoner ip, hver på 0,33 g/kg). Dyr hvor lungemikrosomal enzymaktivitet var redusert hadde patologiske forandringer som dannelse av platetromber og vakuolisering av bronkialepitelet. Dermed kan minkingen i lungenes mikrosomaktivitet ved TCE-eksponering være uttrykk for direkte lungeskade (182).

TCE er toksisk for Clara og Type II alveolceller (83-85). Administreringen av TCE til mus gir alvorlige morfologiske skader av Clara-celler i bronkialepitelet som varer i minst 60 dager etter eksponering. Én time etter administrering av en enkeltdose TCE (2 000 mg/kg) til CD-1 hannmus viser Clara-cellene i bronkialepitelet nekrotiske forandringer som omfatter mitokondriene og det endoplasmatiske retikulum. Dilatasjon av det endoplasmatiske retikulum ble mer alvorlig to timer etter TCE-administrering, og etter fire timer smeltet de utvidede cisternene sammen slik at de dannet små vacuoler i den cytoplasmatiske matrix i Clara-cellene. Etter eksponering økte graden av celleskade tiltagende mellom åtte og tolv timer og etter 24 timer var flertallet av Clara-cellene alvorlig vakuoliserte (85).

5.3 Gastrointestinale effekter

Forbindelsen mellom pneumatosis cystoides intestinalis (PCI) og yrke ble studert hos 66 pasienter som ble rapportert i Japan i en femårsperiode fra 1979-83. Primær PCI oppsto oftere hos kvinner (15/21) og affiserte hovedsakelig tykktarmen med lokal påvirkning av colon sigmoideum. De fleste pasientene med primær PCI (16/21) var fabrikkarbeidere. Femten av disse (71,4%) var engasjert i avfetting med TCE. Den høye andel av eksponerte arbeidere blant pasientene kan tyde på at yrkeseksponering for TCE kan være en etiologisk faktor for PCI (259).

Reaktivering av duodenalsår ser ut til å representere en fysisk stressreaksjon etter TCE-eksponering (193).

5.4 Levereffekter

5.4.1 Levereffekter hos mennesker

Ifølge Waters et al. (304) er dokumentasjonen for at TCE er hepatotoksisk for mennesker ikke overbevisende. Hepatitt og fatal levernekrose etter massiv eksponering for TCE i industriell virksomhet er ekstremt sjelden (193) og kan skyldes urenheter. Det har blitt rapportert flere tilfeller av akutt TCE-forgiftning med forbigående nedsatt leverfunksjon (93,287). TCE var ikke en induktor av lever-monoksygenase blant to grupper av arbeidere eksponert for TCE (273).

288 tilfeller av industriell inhalasjonsforgiftning av TCE ble rapportert til HM Inspectorate of Factory (Storbritania) i perioden 1961-80. Fem TCE forgiftninger oppsto etter oralt inntak. Ett tilfelle ble rapportert med patologisk bilirubinkonsentrasjon og et annen med patologiske leverfunksjonstester, og med et ømt høyre hypokondrium. To hadde ingen tegn på åpenbar leveraffeksjon (192).

5.4.2 Levereffekter hos dyr

TCE-administrering til mus og rotter har gitt sparsom evidens for hepatotoksisitet selv ved inhalasjonsdoser opp mot $17\,216\text{ mg m}^{-3}$ (3200 ppm) (24,85,170). Det er foreslått at de hepatotoksiske effektene av TCE er forårsaket av utilstrekkelig avgiftning av det reaktive mellomledd (208). I isolerte rottehepatocytter hadde ikke TCEOH og TCA noen virkning på cellenes levedyktighet (142).

In vitro og in vivo forsøk de siste 10 år har vist at TCE kan påvirke enzymaktiviteten i leveren. Kjellstrand et al. (154) viste at kontinuerlig TCE-eksponering i 30 dager ($200\text{--}1\,615\text{ mg m}^{-3}$) økte plasma butyrylcholinesterase-aktivitet og levervekt hos hannmus i et dose- og konsentrasjonsavhengig forhold. Signifikante effekter på levervekten ble observert ved 200 mg m^{-3} (154).

Koizumi et al. (160) eksponerte Wistar hannrotter kontinuerlig for TCE i 48 eller 24 timer ($2\,150\text{--}4\,300\text{ mg m}^{-3}$). Det ble observert inhibering av δ -aminolevulinsyre dehydratase. Buben og O'Flaherty (29) administrerte TCE til Swiss-Cox hannmus (0-3 200 mg/kg/dag i seks uker). Levervekt og glukose-6-fosfatase-aktiviteten ble påvirket. Et in vitro forsøk viste at TCE-behandlede isolerte rottehepatocytter hadde redusert levedyktighet med dose-responsrelasjon. Levedyktigheten korrelerte med laktatdehydrogenase (LD) lekkasje ved 1.9 og 5.7 mM TCE, med et platånivå på 7.6 mM TCE. LD ser ut til å være mer følsom for TCE enn asparat transaminase (AST) og alanin transaminase (ALT). Dette er trolig hovedeffekten av TCE på plasmamembranen ved dannelsen av TCE-epoksider (142).

Sammenliknet med rotter som ble gitt karbontetraklorid alene, ga en mindre dose av karbontetraklorid alvorlig leverskade når det ble gitt sammen med TCE. Forbehandling med aceton førte til en mer alvorlig leverskade (36). TCE potensierte hepatotoksisiteten av etanol hos Wistar hannrotter ved TCE-konsentrasjoner på $2\,690\text{ mg m}^{-3}$ (218).

Øking i serum-gallesyrer ved doser som ikke har effekt på leverenzymmer, bilirubin eller leverhistologi er observert hos rotter som ble eksponert for TCE (0.01, 0.1, 1.5 og 10

mmol/kg kroppsvekt) i tre påfølgende dager ved intraperitoneal injeksjon eller inhalasjon (302).

5.5 Effekter på nyrer

5.5.1 Nyreeffekter hos mennesker

Akutt human eksponering for enkelte organohalogenerte forbindelser kan muligens resultere i proksimal tubulær skade. Få studier har vært gjennomført blant arbeidstakere eksponert for TCE, og disse bekrefter ikke at eksponering forårsaker kronisk nyreskade (185).

David et al. (47) rapporterte et uvanlig tilfelle av TCE-forgiftning hvor pasienten utviklet akutt nyresvikt med få av de andre tegnene på TCE-forgiftning. Mannen var eksponert i åtte timer for en 99 % ren løsning av TCE (antagelig ved inhalasjon). En nyrebiopsi ble utført tre dager etter at pasienten ankom sykehuset. Alle glomeruli var innen normalområdet. Interstitiet viste en lobulær mononukleær celleinfiltrasjon med et stort antall eosinofile granulocytter. Infiltratet var lokalisert til tubuli som inneholdt eosinofile sylindre. Epitelcellene i tubuli var skadd, og det var ruptur av den tubulære basalmembranen. I tillegg var det moderat, diffust interstitielt ødem, men interstitiell fibrose var ikke til stede (47).

Skadelige effekter av nyrene ved yrkesmessig eksponering av TCE er svært moderate, og glomerulære snarere enn tubulære. Dette er konklusjonen etter måling av totalprotein og β -2-mikroglobulin i urinen hos 104 mannlige arbeidstakere som var yrkesmessig eksponert for 80 mg m^{-3} TCE (215).

5.5.2 Nyreeffekter hos dyr

Motstridende resultater er rapportert når det gjelder nyreskade etter TCE-eksponering hos dyr (304). Fokale dystrofiske forandringer i nyretubuli og glomerulær nefrose har blitt funnet hos dyr eksponert for TCE (304).

Påvirkning ved kontinuerlig TCE-inhalasjon (807 mg m^{-3} i 2-30 dager) på nyrevekt hos rotter, mus og mongolske gerbiler ble testet. En økende nyrevekt (15%) ble observert hos de TCE-eksponerte gerbilene. Denne effekten var mindre fremtredende hos mus og rotter (152).

Fischer 344 hannrotter, som ble forbehandlet med fenobarbital, ble behandlet med TCE ved intraperitoneale injeksjoner (5.5, 11.0 eller 22.0 mmol/kg i maisolje) eller ved inhalasjon (5380 eller $10\,760\text{ mg m}^{-3}$ i seks timer). Urinen ble samlet 24 timer etter behandlingen, og dyrene ble avlivet. TCE var akutt nefrotoksisk ved et svært høyt dosenivå, med skade i proksimale tubuli og sannsynligvis i glomeruliumråder hos rotter. En indikert terskel for nefrotoksiske effekter, vurdert ut fra biokjemiske effekter, ble funnet mellom de to høyeste injeksjonsdosene (35).

Behandling av mus med TCE i en enkeltdosering på 125-1 000 mg/kg, med etterfølgende hypoksisforhold induserte lipidperoksidering og nefrotoksisitet. Det er foreslått at reaktive

TCE-metabolitter og reaktive intermediater kan være ansvarlig for den TCE-induserte peroksidative forandringer og nefrotoksisitet (38).

5.6 Hematologiske effekter

20 menn ble eksponert for 510 mg m⁻³ TCE i fire timer. Den enzymatiske aktiviteten i leukocytene økte i løpet av eksponeringen (166).

Rotter, marsvin, hunder, kaniner og aper ble eksponert i 90 dager åtte timer daglig, fem dager i uken ved en konsentrasjon på 3 825 mg m⁻³. Ingen signifikante hematologiske forandringer ble observert (244). TCE har vært en vanlig dyregift for kveg, hester og sauer som har fått i seg soyaolje som har vært TCE-ekstrahert. Epidemier av fatale hemorragiske sykdommer med aplastisk anemi og markant reduksjon i leukocytallet var vanlige (129).

Voksne hunder ble akutteksponert for TCE. En markert men forbigående reduksjon i alle typer av leukocytter ble demonstrert med dose-respons-sammenheng, hvor eksponeringskonsentrasjoner av TCE opp til 700 ppm i løpet av 1-4 timer førte til redusert leukocytall (122). Hobara et al. (124) har også vist en midlertidig senking i leukocytallet hos lever by-pass hunder eksponert i én time for 2 690-8 070 mg m⁻³. TCE-metabolittene reduserte ikke leukocytallet i blod (126).

En uttalt og irreversibel reduksjon i erythroid og lever δ -aminolevulinat dehydratase-aktivitet ble observert hos rotter eksponert for TCE-damp (270-4 280 mg m⁻³) i 240 timer. Dette funn kan indikere toksisitet av TCE på erythroide celler (88).

5.7 Kardiovaskulære effekter

5.7.1 Kardiovaskulære effekter hos mennesker

Hunter (131) rapporterte forandring av hjerterytmen (for det meste ekstrasystoler) 12 ganger hos 50 personer i forbindelse med TCE-anestesi. Dikloracetylen-forurensning har vært foreslått som årsak.

I en undersøkelse av 75 avfettere var forstyrrelser av hjerterytmen ved direkte TCE-påvirkning sjelden men kunne demonstreres: I ett tilfelle ved eksponering under arbeidsskiftet (gjennomsnittskonsentrasjonen var 470 mg m⁻³), og i et annet tilfelle etter eksperimentelt eksponering for 510 mg m⁻³ TCE i fire timer (163).

TCE-assosierte dødsfall på grunn av ventrikkelflimmer og kardiaale rytmeforstyrrelser (f.eks. hjerleteledningsforstyrrelser) har vært beskrevet (109,304).

Inhalasjon av TCE i betydelige mengder i en periode på mer enn 20 år kan ha forårsaket toksisk myocardiitt, med senere utvikling av stuvningssvikt hos en 49 år gammel metallavfetter (150). TCEOH er angitt som én av de mest toksiske forbindelser for hjerleteledningssystemet (150).

5.7.2 Kardiovaskulære effekter hos dyr

Som for andre halogenerte hydrokarboner, øker TCE sensitiviteten av hjertets overledningssystem for adrenalin, og kan på den måten fremkalle hjerterytmier. Kaniner som er forbehandlet med etanol (1 g/kg po, 30 minutter før eksponering) utvikler adrenalininduserte hjerterytmier raskere og ved lavere dosering under TCE-eksponering enn kontrolldyrene (307). Disulfiram viser en hjerterbeskyttende effekt ved at prosentandelen av kaniner som responderer med arytmier 60 minutter etter eksponering for 48 420 mg m⁻³ TCE reduseres ved samtidig disulfirameksponering (86).

Interaksjonen mellom TCE og hypoksi og/eller etanol på ledningssystemet i det isolerte perfunderede rottehjerte ble undersøkt med elektrokardiogrammålinger. TCE hadde en direkte og lokal effekt på hjerleteledningen. Samtidig administrering av TCE (0.05 mM), hypoksi (45% oksygenmangel), og etanol (0.3%) viste en signifikant ($p < 0.01$) forlengelse av den atrioventrikulære ledningstid (PQ intervall) ($P < 0.01$), mens TCE (0.05 mM) alene, hypoksi alene, etanol alene, hypoksi med etanol, TCE med hypoksi eller TCE med etanol ikke ga signifikant forandring på EKG. Hypoksi og etanol økte effekten av TCE synergistisk på det atrioventrikulære ledningssystem ved de anvendte konsentrasjoner (145).

Skade av myokardiet etter TCE-eksponering er angitt i dyreeksperimenter (150).

5.8 Effekter på nervesystemet

5.8.1 Effekter på nervesystemet hos mennesker

5.8.1.1 Hjernenervelammelser

Barret et al. (12) har rapportert svekkelse av nn. trigeminus og opticus i en gruppe på 188 arbeidere som ble eksponert for TCE. 50% ble eksponert for mer enn 807 mg m⁻³ av TCE, 44 % ble eksponert for 269-807 mg m⁻³ og 6 % ble eksponert for mindre enn 269 mg m⁻³ TCE. De i den høyest eksponerte gruppen hadde de mest alvorlige symptomer. Den samme gruppen (13) rapporterte forstyrrelser i somatosensorisk fremkalte potensialer i n. trigeminus hos 40 av 104 eksponerte arbeidere (eksponeringsnivåer ikke angitt).

Forstyrrelser i somatosensorisk fremkalte potensialer etter trigeminusstimulering ble rapportert blant ni arbeidere som led av TCE-forgifning (varighet og mengde av eksponering er ikke angitt) med en klinisk hypestesi i utbredelsen av femte hjernenerve (11).

Latenstiden til m. masseter og blunkerefleksens ble målt for å teste n. trigeminus hos 31 trykkere eksponert for TCE (gjennomsnittlig varighet 16 år og gjennomsnittskonsentrasjon 188 mg m⁻³). En forlengelse i masseter-refleksens latenstid ble rapportert (250).

En gruppe på 21 ble eksponert for 63-400 ppb TCE gjennom offentlig drikkevann. En klart signifikant forskjell sammenliknet med en kontrollgruppe (N=27) ble observert i ledningslatensen til blunkerefleksens (som involverer n. trigeminus og ansiktets hjernenerver) (75).

Plessner (243) beskrev fire pasienter med affeksjon av n. trigeminus etter eksponering for TCE i krigsindustrien. I løpet av en periode på fire måneder rapporterte Humphrey og McClelland (130) 13 tilfeller av hjernenervelammelser i forløpet av generell anestesi. De involverte nervene var hovedsaklig femte og syvende hjernenerve, men også tredje, fjerde, sjette, tiende og tolvte ble affisert i noen av tilfellene. Tilstanden var assosiert med leppeherpes i ni av tilfellene. Evidens ble gitt for at det var en kjemisk reaksjon mellom natronkalk og TCE i systemet, med utvikling av dikloracetylen (130).

Feldman et al. (73) beskrev en ung mann med akutt industriell TCE-forgiftning. Perifer nevropati ble vist elektrofysiologisk og klinisk er utviklingen av sensorisk trigeminuslammelse beskrevet. "Onion-peel" fordeling som vanligvis antyder en segmentell eller nukleær trigeminusaffeksjon indikerer forstyrret nerveledning. Dette er antagelig forårsaket av den fettløselige effekten av TCE på den perifere myelinskjeden. Langtidsaffeksjon av øyenreflekser og den ciliære refleks, og nevrofysiologiske utfall har blitt rapportert hos den samme personen 18 år etter skaden (74).

Snitt av hjernen etter en fatal forgiftning med fire timers eksponering for ekstreme konsentrasjoner av TCE, viste påfallende forandringer i hjernestammen, i femte hjernenervekjerne, spinalkanalen og nerverøttene. Utstrakt myelin- og axondegenerasjon ble funnet. Både de sensoriske og motoriske kjerner til 5. hjernenerve viste betydelige nevrontap. En tilsvarende men mindre alvorlig skade ble funnet i sjette og syvende hjernenerves kjerner. Mindre alvorlige skader ble funnet lenger proksimalt. Nucleus ruber, substantia nigra og corpora mammillariae og Sommers sektor i hippocampus var alle skadet (31).

TCE kan oppløses og danne dikloracetylen som er en forbindelse som besitter betydelige nevrotoksiske egenskaper. Denne forbindelsen er sannsynlig årsak til TCE-indusert trigeminusneuropati (278). Flere rapporter angående trigeminusneuropati og hjernenervelammelser er publisert. For det meste har disse affeksjoner oppstått etter en massiv eksponering for TCE med kontaminering av dikloracetylen. Kontakt med TCE og betong eller andre alkaliske forbindelser som danner dikloracetylen har blitt foreslått som årsak til symptomer som kan tilskrives polynevritis cranialis, for eksempel blant innbyggere i et privat hjem (103). Det er foreslått at TCE kan være ansvarlig for reaktivering av latent herpesvirus (33).

5.8.1.2 Sentralnervesystemet - eksperimentelle eksponeringer

Ettema et al. (70) eksponerte grupper av forsøkspersoner for 0, 807 og 1 615 mg m⁻³ TCE. Seks av 11 i den høyt eksponerte gruppen hadde nedsatte prestasjoner i et psykometrisk testbatteri. Ingen nedsatte prestasjoner ble notert for de to andre gruppene.

Vernon og Ferguson (299) evaluerte visuell-motorisk utførelse hos åtte mannlige forsøkspersoner eksponert for 538, 1 615, og 5 380 mg m⁻³ TCE i to timer. Den høyeste konsentrasjonen påvirket utførelsen i Howard-Dolman, stødighets- og pegboard-testene. Ingen signifikant effekt ble notert ved de to lavere konsentrasjoner (299).

Tabell 3. Sentralnervøse effekter rapportert blant forsøkspersoner etter korttids inhalasjonseksponering av TCE

Antall frivillige	Eksponeringsnivå	Varighet ²	Undersøkt effekt	Resultat	Referanse
10	176-429 mg m ⁻³	90 min	Vestibulo-okulær refleks	+	179
20	510 mg m ⁻³	4 timer	EEG-enderinger	-	161
20	510 mg m ⁻³	4 timer	Testskåre	-	162
4	538 mg m ⁻³	3½d 4 dager	Testskåre	· ³	217
10	538 mg m ⁻³	1½5d	Subjektive plager	-	281
6	592 mg m ⁻³	8 timer	Testskåre	+	254
6	592 mg m ⁻³	8 timer	Testskåre	-	282
16	807 mg m ⁻³	2.5 timer	Testskåre	-	70
10	1080 mg m ⁻³	1½5d	Subjektive plager	+ ⁴	281
15	1080 mg m ⁻³	70 min	Testskåre	· ⁵	92
15	1080 mg m ⁻³	2.5 timer	Testskåre	· ⁶	310
8	1615 mg m ⁻³	2 timer	Testskåre	-	299
15	1615 mg m ⁻³	2.5 timer	Testskåre	+ ⁷	70
8	1620 mg m ⁻³	2 timer	Testskåre	+ ⁸	76
8	5380 mg m ⁻³	2 timer	Testskåre	+ ⁸	299

¹ Bare høyeste nivå uten effekt og/eller laveste nivå med effekt er angitt

² NS=ikke angitt

³ Ikke-signifikant utfall i den eksponerte gruppe

⁴ Moderat tretthet på dag 4-5 med eksponering

⁵ Utfall på numerisk ferdighetstest

⁶ Koeksponert for etanol 0.4 ml/kg

⁷ Rapportert borderline-utfall i testskåre

⁸ Koeksponert for etanol 0.5 ml/kg

Konietzko et al. (162) undersøkte tre forskjellige grupper for å observere virkningen av TCE på psykomotoriske funksjoner. Det var ingen korttidssvekkelse forårsaket av TCE eksperimentelt (eksponeringsnivå 510 mg m^{-3}) eller i løpet av et arbeidsskift.

Effekten av eksponering for TCE på utførelsen av tester av numerisk evne, reaksjonstid og korttidshukommelse ble studert hos 15 friske mannlige forsøkspersoner (92). Personene ble testet individuelt ved tre forskjellige tidspunkter i løpet av eksponering for 540 mg m^{-3} (100 ppm) og $1\ 080 \text{ mg m}^{-3}$ (200 ppm) av TCE og under kontrollforhold. Verken reaksjonstidstesten eller korttidshukommelsestesten indikerte nedsatt prestasjon pga. eksponeringen. En statistisk signifikant nedsatt prestasjon ble funnet på testen for numerisk evne. Totalt indikerer resultatene at det ikke skulle være noen risiko for akutteffekter på sentralnervesystemets funksjoner ved konsentrasjoner som ikke i betydelig grad overskrider 160 mg m^{-3} som var den svenske grenseverdien i 1976 (92).

Salvini et al. (254) eksponerte seks mannlige studenter for TCE med en gjennomsnittlig konsentrasjon på 592 mg m^{-3} i to firetimers eksperimenter adskilt med $1\ \frac{1}{2}$ timers intervaller. Hver person ble undersøkt på to forskjellige dager. Én dag ble tester foretatt i en atmosfære kontaminert med TCE-damp og en annen dag under kontrollforhold uten TCE. Persepsjonstester med takistoskopisk presentasjon, Wechsler Memory Scale, sammensatte reaksjonstidstester og manuelle ferdighetstester ble utført. I alle testene som ble utført var det en statistisk signifikant nedsatt prestasjonsevne. Den største nedgang fant sted i løpet av de mer sammensatte testene (254). I en annen studie (282), ble tre kvinnelige og seks mannlige forsøkspersoner eksponert i tre grupper under kontrollerte betingelser for TCE-konsentrasjoner på 269 og 592 mg m^{-3} i åtte timer. Prestasjonstestene ble utført to ganger hver eksponeringsdag. Forskerne kunne ikke bekrefte resultatene til Salvini et al. (282).

Forsøkspersoner eksponert for TCE-damp (538 mg m^{-3}) i tre timer to ganger per dag i fire dager viste bare små forandringer i psykofysiologiske funksjoner og en liten prosentreduksjon i testskåre (statistisk ikke signifikant) (217).

Ti friske forsøkspersoner ble underlagt et vestibulo-oculomotorisk testbatteri før, i løpet av og én time etter TCE-eksponering for $176\text{-}429 \text{ mg m}^{-3}$ (32-78 ppm). Forsøkspersonene var i fysisk aktivitet (50 W intensitet) i løpet av det meste av eksponeringen. En nedsatt evne til visuelt å undertrykke den vestibulo-oculomotoriske refleksjonen under sinusoidal stimulering ble notert i løpet av eksponeringen, og en nedgang i maksimal hastighet av nystagmus og evne til å følge en sinusoidal bevegelig skive ble observert en time etter eksponeringens opphør. Forfatterene spesifiserer ikke forskjeller mellom forsøkspersonene mht. eksponering og en dose-respons-sammenheng er derfor ikke mulig å vurdere (179).

EEG blant 20 forsøkspersoner ble hver time lest telemetrisk mens personene ble eksponert for 510 mg m^{-3} TCE i fire timer. Den samme undersøkelsen ble utført uten TCE. Sammenliknet med virkningen av andre stoffer førte TCE bare til minimale endringer (161).

Ti forsøkspersoner ble eksponert for TCE-damp, 538 og $1\ 076 \text{ mg m}^{-3}$ i perioder på én time i en fem dagers arbeidsuke. Ved høye dosenivåer var de subjektive virkningene moderate og av tvilsom klinisk signifikans. En følelse av svak tretthet og søvnighet hos

fem personer ble notert i løpet av fjerde og femte eksponeringsdag for de høye konsentrasjoner (281).

5.8.1.3 Sentralnervesystemet - yrkeseksponeringer

Påvirkning av CNS etter TCE-eksponering er beskrevet i litteraturen. For det meste er akutte eller subakutte effekter beskrevet etter eksponering for høye doser TCE. Det er begrenset evidens for kroniske effekter eller encefalopati etter langtidseksponering for TCE. Ingen kontrollerte epidemiologiske studier er utført som kan forklare kroniske CNS-effekter ved langtidseksponering for TCE.

Grandjean et al. (100) undersøkte effektene ved eksponering for TCE blant avfettere. I de fleste tilfeller varierte konsentrasjonen av TCE nær tankene mellom 100 og 200 mg m^{-3} (20-40 ppm). Menn som arbeidet hele dagen med TCE hadde i gjennomsnitt en større mengde utskilt TCA i urinen enn de som bare arbeidet deltid ved tankene. 50 personer hadde vært i kontakt med TCE fra én måned til femten år, i gjennomsnitt $3\ \frac{3}{4}$ år. Tretthet, svimmelhet og intoleranse for alkohol var spesielt høy i denne gruppen. Nevrologiske forandringer ble funnet hos 28 % av arbeiderne. Sykdom i det vegetative nervesystem ble funnet hos 36 % av arbeiderne. 17 arbeidere (34%) hadde lett eller moderat psykoorganisk syndrom, påvist på grunnlag av kliniske og nevrologiske undersøkelser (100).

De mentale virkninger hos 130 personer eksponert for TCE er undersøkt. Høyt eksponerte arbeidere med mer enn 60 mg/l TCA i urinen klaget over tretthet, svimmelhet og gastrointestinale effekter i større grad enn arbeidere med mindre enn 60 mg/l TCA i urinen (275).

31 TCE-arbeidere eksponert mellom én uke og tyve år (eksponeringsnivåer ikke angitt) ble undersøkt med et psykometrisk testbatteri. En signifikant kronisk svekkelse av deres psykomotoriske funksjon ble notert (162).

Psykologiske og biokjemiske undersøkelser ble gjort av 80 personer som var langtidseksponerte for TCE i konsentrasjoner på 260 mg m^{-3} (50 ppm). Hensikten med de psykologiske undersøkelsene var å avdekke mentale funksjonsendringer som en del av det psykoorganiske syndrom. Resultatene av de psykologiske testene ga ingen holdepunkter for CNS-forandringer (291).

Liu et al. (183) rapporterte en dose-respons-sammenheng for symptomer som kvalme, hodepine, glemsomhet, tremor og kramper i ekstremitetene og tørr munn blant mer enn 100 arbeidere eksponert for TCE, for det meste under 269 mg m^{-3} (varighet av eksponering ikke angitt).

Barret et al. (12) rapporterte asteni, hodepine og svimmelhet i en gruppe på 188 arbeidere eksponert for TCE. 50 % av gruppen ble eksponert for mer enn 807 mg m^{-3} TCE.

Varighet og amplitude av alfa-bølger økte signifikant fra kontrollbetingelser til betingelser med eksponering for TCE. Denne studien ble utført på fabrikkarbeidere monitert med EEG telemetrisk i løpet av en ukes eksponering for TCE. Varighet og nivåer for eksponering ble ikke angitt (164).

Tabell 4. Rapporterte sentralnervøse effekter i grupper av arbeidere som har vært langvarig yrkesmessig eksponert for TCE

Antall arbeidere	Eksponeringsnivå ¹	Varighet ¹	Undersøkt effekt	Resultat	Referanse
50	108-216 mg m ⁻³	<15 år	Symptomer	+	100
			Neurologiske utfall	+	100
130	>60mg/l (TCA)	NS	Symptomer	+	275
31	NS	<20 år	Testskåre	+	162
12	274 mg m ⁻³	NS	EEG-endringer	+	164
8	260 mg m ⁻³	NS	Testskåre	-	291
94	>807 mg m ⁻³	7 år	Trigeminusaffeksjon	+	12
83	269-807 mg m ⁻³		Symptomer	+	12
11	<269 mg m ⁻³		Symptomer	+	12
100	<269 mg m ⁻³	NS	Symptomer	+	183

¹ NS=ikke angitt

Schiøtz (261) kartla 18 kjemiske rensier. Han rapporterte 29 arbeidere (kasus) med TCE-forgiftning. 22 hadde vært mentalt forvirret, 24 hadde erfart tretthet også etter arbeidsskiftet, og 11 hadde tegn på kvalme og oppkast.

Stracciari et al. (285) rapporterte et kasus med reversible nevropsykologiske utfall og vedvarende EEG-paroksysmer etter ett år med tre til fire timers daglig eksponering for TCE.

5.8.1.4 Det perifere nervesystem

Påvirkning av det perifere nervesystemet som skyldes TCE-eksponering ser ikke ut til å forekomme i stor grad. Et kasus av polynevropati er rapportert (288). Kronisk eksponering for TCE ble antatt å være årsak. Parestesi og smerte i ekstremitetene, parestesi rundt munnen og hodepine i occipitalregionen var de mest fremtredende symptomer.

Sagawa et al. (252) beskrev et kasus med fullstendig tap av sensibiliteten i trunkus og underekstremitetene. Dette hadde oppstått etter en ulykke med eksponering for anestesinivåer av TCE. Dikloracetylen og andre urenheter kan være årsaksfaktorer.

Nervehastigheten i n. tibialis (SNCV), responsamplitude og refraktær periode (SRP) ble målt hos 31 trykkere eksponert for TCE. En svak reduksjon (-1.1 m/s) i SNCV og en forlengelse (0.4 ms) av SRP ble funnet (250).

Serum dopamine- β -hydroxylase (DBH) aktiviteten ble analysert hos 84 mannlige arbeidere eksponert for 59 mg m⁻³ TCE i luft (gjennomsnittlig varighet i arbeidsforholdet var 6.1. år). Dette ble gjort for å bestemme TCEs virkning på det sympatiske nervesystem. Ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig serum DBH-aktivitet mellom arbeiderne og kontrollene ble funnet (216).

5.8.2 Effekter på nervesystemet hos dyr

5.8.2.1 Atferdseffekter hos dyr

Voksne hannrotter ble eksponert for 7.9 μ mol/l (200 ppm) TCE i fire dager seks timer daglig. Den motoriske atferd blant eksponerte dyr var mer uttalt sammenliknet med kontroller én time etter eksponering den fjerde dagen. Små effekter av TCE på emosjonell atferd hos de samme rottene kunne sees 17 timer etter siste eksponering (260).

Mongolske gerbiler ble kontinuerlig eksponert for 1 720 mg m⁻³ TCE i ni måneder. I løpet av denne perioden ble den spatiale hukommelse til disse dyrene testet. Ingen stor forskjell ble funnet mellom TCE-gruppen og den lufteksponerte kontrollgruppen. 11 dager etter avslutning av TCE-eksponeringen ble dyrene på ny testet. Hver annen dag ble de eksponert for 2 300 ppm av 1,1,1-trikloreten i 6 timer. Det ble funnet at på dager med eksponering for 1,1,1-trikloreten var dyr som var tidligere eksponert for TCE i stand til å utføre mer korrekte valg i labyrinten enn på dager de ikke ble eksponert. Kontrollgruppen gjorde mindre korrekte valg. Disse resultatene er fortolket som en irreversibel effekt på sentralnervesystemet forårsaket av TCE-eksponering (151). Gade og Jensen (90) har diskutert validiteten av denne tolkningen. De angir at dataene til Kjellstrand et al. minner om teorien om "state-dependent" læring. Minnet om en begivenhet eller atferd som er lært under påvirkning av et stoff, kan lettere hentes frem under påvirkning av et tilsvarende stoff (90).

Sprague-Dawley hannrotter ble eksponert for TCE i flere konsentrasjoner (312, 625 og 1 250 mg/l) i drikkevannet. Mødrene fikk TCE 14 dager før parring, i løpet av drektighetsperioden og inntil ungene var avvent 21 dager gamle. Kontrollmødrene fikk destillert vann. Eksplorativ atferd var høyere blant 60 og 90 dager gamle hannrotter som hadde vært eksponert for TCE på et hvilket som helst nivå. Effekten av TCE-eksponering på lokomotorisk aktivitet (løpehjul) ble også undersøkt hos 60 dager gamle hannrotter (625 og 1 250 mg/l eksponeringsgrupper). Lokomotorisk aktivitet var signifikant høyere hos rotter som ble eksponert for 1 250 mg/l TCE. Disse dataene tyder på at TCE har langtidseffekter på atferd (289).

Grupper av rotter ble eksponert for enten ren luft (kontroller) eller TCE ved 2 690, 5 380 eller 8 070 mg m⁻³ i 16 t/dag, fem dager per uke i 18 uker. Ved utvalgte intervaller ble dyrene evaluert mht. forandringer i spontanaktivitet, gripestyrke, koordinert baklemsbevegelse, visuell diskriminasjon og perifer nerveledningshastighet. Sammenliknet med kontroller viste TCE-behandlede rotter ingen signifikant forskjell i åpen feltatferd,

for- og baklems gripestyrke eller koordinerte bevegelser i løpet av eksponeringsperioden. Perifer nerveledningshastighet var også uaffisert. På den annen side ga TCE tiltagende markerte forandringer i hastighet og svarmønstre i den visuelle diskriminasjonstest. Svarlatensen viste en omtrentlig fire gangers økning i den høyeste dosegruppen. I tillegg utviklet det seg en funksjonell toleranse i alle TCE-eksponerte grupper i løpet av én uke. Den økte toleransen forsvant i den høyest eksponerte gruppen når eksponeringen varte lenge. Etter opphør av eksponeringen var det ingen overføring av TCE-relaterte effekter og utførelsen gikk raskt tilbake til utgangsnivåene. Denne effektprofilen tyder på en primær involvering av CNS ved kronisk TCE-eksponering (169).

Trettito hannrotter ble huset i par, åtte par i hvert bur, i henholdsvis eksperiment- og kontrollgruppene. De ble isolert i seks til sju timer fem dager i uken, og returnert til sine hjemmebur tidlig i "mørke"-perioden og observert i fem minutter på utvalgte dager, idet man begynte å fjerne dyrene 30 sekunder fra eksponeringskamrene. Eksperimentene ble utført med enten 538-5 380 mg m⁻³ TCE (i fem nivåer), hver av en varighet på én måned, eller 538 mg m⁻³ i tre måneder. Resultatene stemte overens, med liten eller ingen forandring i atferdsmønsteret i de eksponerte gruppene (270).

Rotter ble gitt 1.2 g/kg TCE to eller fire ganger daglig under en lys:mørke = 12:12 timers syklus. Effekten av TCE på døgnrytmen når det gjelder spontan lokomotorisk aktivitet var døgnfaseavhengig. Behandlingen med TCE kl. 09.00 om morgenen fremkalte større døgnrytmesvekkelse enn ved eksponering kl. 21.00 (210).

Den betydelige mengde av dyreatferdsstudier av eldre dato har vært gjennomgått av Annau (5).

5.8.2.2 Strukturelle og biokjemiske forandringer i CNS

Gjennomgåtte studier er beskrevet i Tabell 5.

Rotter ble inhalasjonseksponert for TCE i konsentrasjoner på 1 076, 2 152 eller 4 304 mg m⁻³ i én måned. Effekter av eksponering på fri aminosyrenivåer i midthjernen ble undersøkt ved HPLC. TCE-eksponering av rotter ga en økning av noen inhibitoriske neurotransmittorsubstanser og reduksjon av noen eksitatoriske (127). I en annen studie utført av den samme gruppen (128), ble rotter eksponert i samme konsentrasjoner og varighet av TCE. Effektene av inhalasjonseksponering på neurotransmitterene i rottehjernen ble studert. Forandringer i acetylcholin-innholdet i striatum ble undersøkt ved pyrolysegasskromatografi. Dopaminmengden i striatum, noradrenalin i hypothalamus, noradrenalin og serotonin i hjernerregioner som innbefattet cortex og hippocampus ble analysert ved HPLC. Langtidseksponering av TCE ga noen forstyrrelser i kolinerge nevroner i sentralnervesystemet i dette eksperimentet (128).

Inhalasjonseksponering av voksne mongolske gerbiler (1 720 mg m⁻³ i åtte uker) ga en reduksjon av løselige proteiner per enhet våtvekt i den frontale hjernebark, i fremre del av cerebellare hemisfærer og i den bakre del av vermis, så vel som i hippocampus. S-100 (et glialt cytoplasmatiske protein), viste på den annen side en forbigående økning tilbake til kontrollnivået, eller signifikant økning. I sensori-motorisk cortex ble det observert en forbigående økning av løselige proteiner (inkludert S-100) i løpet av

eksponeringsperioden. En av de vanligst forekommende løselige polypeptider (MW 50 000-52 000) i cerebral cortex, cerebellare hemisfærer og hjernestamme minket på slutten av eksponeringsperioden. Dette polypeptid er sannsynligvis en underenhet av mikrotubulært protein eller (NA⁺K⁺)-ATP-ase (106).

Gerbilrotter ble eksponert for TCE-damp intermitterende (8 t/d) ved 2 745 mg m⁻³ eller kontinuerlig ved 915 mg m⁻³ i fem måneder. Innholdet av S-100 protein viste en økning som kan tyde på forsinket glial cellereaktivitet i fremre cerebellare hemisfære. En reduksjon av S-100 protein ble funnet i bakre cerebellare vermis (172).

Acetylcholinesterase, glutaminsyntetase, sure fosfataser, og glutamatdehydrogenase aktiviteten i hjerne og cholinesteraseaktiviteten i blod ble undersøkt hos mus eksponert for 915 mg m⁻³ TCE i løpet av 30 dager. De nevronale enzymene forble uaffisert, noe som tyder på at ingen generell ødeleggelse oppsto verken i glia eller nervecellepopulasjonene (143).

Mongolske gerbiler ble eksponert i 12 måneder for 269 eller 807 mg m⁻³ TCE. Glutationnivået var signifikant forhøyet i hippocampus hos dyr i den høyesteksponerte gruppen. Nivåer av aminosyrer var ikke merkbart affisert. Etter TCE-eksponering av dyrene i 12 måneder økte akkumuleringen av glutamat i bakre del av cerebellare vermis på en doseavhengig måte, men ingen signifikante forandringer ble observert i hippocampus. Kalium stimulert frigjøring av glutamat og GABA var uaffisert i vevsbiter fra hippocampus ved begge eksponeringsnivåer (25).

Inhalasjonseksponering av mongolske gerbiler for TCE (269 eller 807 mg m⁻³) i 12 måneder forårsaket bare små forandringer i lipidfordelingen i deres cerebrale cortex og hippocampus. Totalinnholdet av proteiner og lipid-klassedelingen var nesten uendret. Kolesterol til fosfolipid-ratio økte i cortex hos dyr eksponert for TCE. Dette kan være forårsaket av forandring i den relative proporsjonen av forskjellige membraner eller cellyper. Det mest interessante funnet var blant de langkjedete flerumettete fettsyrene hvor endrede ratioer ble funnet mellom langkjedederivatene av linoleic og linolenic syre-seriene og en reduksjon i to andre fettsyrer, 20:5 (n-3) og 22:5 (n-3). Det er sannsynlig at slike forandringer oppstår som et resultat av peroksidering av flerumettete fettsyrer eller for å motstå fluidiseringseffekten av TCE på membraner (171).

Tabell 5. Biokjemiske og strukturelle sentralnervøse effekter av TCE i dyrestudier

Art	Nivå/varighet av eksponering ¹	Admin	Effekt ¹	Resultat	Referanse
Rotte	1076 mg m ⁻³ 1 mnd 12 t/d, ? d/uke	inhal	Nivå av fri aminosyrer i midthjernen	+	127
Rotte	1076 mg m ⁻³ 1 mnd 12 t/d, ? d/uke	inhal	Neurotransmittornivåer i hjernen	+	128
Gerbil	1720 mg m ⁻³ 8 uker	inhal kontinuerlig	Løselige proteiner i hjerneområder	+	106
Gerbil	322 mg m ⁻³ 3 mnd	inhal kontinuerlig	Løselige proteiner i hjerneområder	+	107
Gerbil	915 mg m ⁻³ 5 mnd	inhal kontinuerlig	Løselige proteiner i hjerneområder	+	172
Mus	915 mg m ⁻³ 30 d	inhal kontinuerlig	Neuronale enzymnivåer i hjerne/blod	-	143
Gerbil	269 mg m ⁻³ 12 mnd 807 mg m ⁻³	inhal kontinuerlig	Glutation- og aminosyrenivåer	- + ²	25
Gerbil	269 mg m ⁻³ 12 mnd 807 mg m ⁻³	inhal kontinuerlig	Lipiders sammensetning og nivå i hjernen	+ +	171
Rotte	1720 mg m ⁻³ 5 d 30 d 90 d	inhal kontinuerlig	Fettsyrers nivå og sammensetning i hjerne	- + ³ + ³	173
Rotte	1000 mg/kg 1 år daglig, 5 d/uke	oral	Inositol fosfolipidnivåer	+	286
Rotteunger (pups)	312 mg/l (mor)	oral ⁴ (vann)	2-deoksyglukoseopptak i hjerne	+	229
Gerbil	322 mg m ⁻³ 3 mnd 1722 mg m ⁻³	inhal kontinuerlig	Ultrastrukturelle neuronale endringer	+ +	107
Rotteunger (pups)	4-8.1 mg/l (mor)	oral ⁴ (vann)	Ultrastrukturelle myelinforandringer	+	138
Rotteunger (pups)	5.5-8.5 mg/dag (mor)	oral ⁴ (vann)	Ultrastrukturelle myelinforandringer	+	139

¹ Se tekst for detaljer² Kun glutationnivåer³ Delvis normalisert etter 30 dagers rehabilitering⁴ Mødre eksponert i drektighets- og dieperiode

Rotter ble kontinuerlig inhalasjonseksponert for et moderat nivå av TCE (1720 mg m⁻³). Fettsyremønsteret til hjerne-etanolamin fosfoglyceridene ble undersøkt under eksponering og etter en eksponeringsfri periode. Forandringer i fettsyremønsteret ble notert 30 dager etter eksponering. En økt ratio av linoleic syre-derivat (n-6) til linolenic syrederivat (n-3) fettsyrer ble observert i cerebral cortex, hippocampus og hjernestammen. Av fettsyrene økte arakidonsyre (20:4(n-6)) i cerebral cortex og hjernestammen mens nivået av dokosaheksensyre (22:6(n-3)) sank i cerebral cortex og hippocampus. En videre forandring av disse fettsyrene ble observert i cerebrale cortex etter en lengre eksponeringsperiode på 90 dager. 22-karbon linoleic-avledete fettsyrer økte også etter 90 dagers eksponering. En komplett normalisering av fettsyremønsteret ble ikke observert i løpet av den 30 dagers løsemiddelfrie perioden. Et mindre antall av dobbeltbindinger og kortere kjedelengder ble observert etter løsemiddelseksponering. Dette er i overensstemmelse med ideen om en kompensatorisk remodellering av membranenes lipidsammensetning (173).

Dataene til Noland-Gerbec et al. (229) indikerer at 2-deoksyglukoseopptaket er affisert i hele hjernen. En lav kronisk dose (312 mg/l) av TCE i mødrenes drikkevann resulterte i minket 2-deoksyglukoseopptak i hjernen hos rotteunger i vekst. Disse resultatene tyder på at det relative opptaket og/eller metabolismen til glukose ved enhver alder er undertrykket ved TCE-behandling. Effekten av TCE på 2-deoksyglukoseopptaket i hippocampus, cerebellum og hele hjernen er allerede klar hos syv dager gamle unger og fortsetter, med unntak av hippocampus, mens dyrene blir eldre.

Inositol fosfolipider oversetter mange hormonelle og neurotransmitter signaler ved celleoverflatens reseptorer til adekvate cellulære svar. Gjentatt administrering av TCE til rotter (1 000 mg/kg) i ett år reduserer markant nivåene av fosfatidylinositol (52%), fosfatidylinositol-4-fosfat (23%) og fosfatidylinositol 4.5-bifosfat (45%) (286).

Eksponering av voksne mongolske gerbiler for 322 eller 1 722 mg m⁻³ TCE ved kontinuerlig inhalasjon i løpet av tre måneder etterfulgt av en periode på fire måneder uten eksponering forårsaker biokjemiske forandringer i hippocampus, bakre del av cerebellare vermis og hjernestammen, forenlig med forandringer som omfatter astroglial hypertrofi og/eller proliferasjon. Evidens på ultrastrukturelle nevronale celleforandringer som reduksjon av mikrotubuli og økt innhold av lysosomer og myelinlegemer ble observert (107).

Rotteunger ble eksponert for TCE (i gjennomsnittlige doser på 4.0 eller 8.1 mg/dag, som gav en daglig eksponering av rotteunger på 0.003 mg/ml TCE og 0.012 mg/ml TCE), via deres mors drikkevann mens de var i fosterstadiet og til de ble avlivet 21 dager gamle. Frysesnitt gjennom dorsale hippocampus ble farget for å avdekke myelin. En signifikant reduksjon i myelinfibrene ble funnet i stratum lacunosum-moleculare, et område som omfatter distale dentritter fra CA 1 pyramidalnevroner som mottar input fra den entorhinale cortex. Den observerte reduksjon av myelin i hippocampus kan til dels være ansvarlig for atferdseffektene som er observert etter eksponering (138).

Eksponering av rotteunger med en gjennomsnittlig daglig dose på 5.5 mg TCE først i fire uker, deretter med 8.5 mg i to uker i tillegg hos unge voksne rotter resulterte i en prestasjonsforbedring i spatiale navigeringsoppgaver. Undersøkelse av hjernen hos disse dyrene åpenbarte en signifikant reduksjon i mengden av myelin i ett lag av hippocampus,

stratum lacunosum-moleculare. Innlæringslatenstiden var kortere i gruppen eksponert i seks uker men ikke signifikant i gruppen eksponert i fire uker (139).

En studie av Westergren et al. (305) viser at hjernens spesifikke vekt, målt ved vanninnhold, som indikerer dannelse av myelin i hjernen, var lavere ved fødsel og ved 10 dagers alder hos avkom av mus eksponert for 807 mg m⁻³ TCE i 30 dager.

Cynomolgus-aper ble gitt TCE intravenøst. Ved 33 mg TCE/kg ble en markant c-bølge amplitude provosert i elektroretinogrammet. Den laveste dose av TCE som provoserte en sikker c-bølge forandring var 11 mg/kg (141).

5.8.2.3. Det perifere nervesystem

Bare sparsom informasjon er tilgjengelig i litteraturen når det gjelder det perifere nervesystem og effekter hos dyr.

Akutt eksponering for TCE i høye konsentrasjoner (opp mot 92 000 mg m⁻³) medfører ikke skade av åttende hjernenerve hos marsvin basert på målinger av cochleære reaksjoner med høyfrekvente lyder (311).

Effektene av TCE på regenerasjon av ischiasnerven etter knusningslesjoner ble testet hos mus og rotter. En lesjon ble laget i nervene hos ueksponerte dyr, og på dyr foreksponert for TCE i 20 dager. Dyr ble så eksponert for TCE i enda fire dager. Eksponeringene var kontinuerlige ved 807 eller 1 614 mg m⁻³. Regenerasjonen ble målt ved stimulering av utvoksende nervefibre. Regenerasjonen var forsinket hos TCE-eksponerte dyr sammenliknet med lufteksponerte kontroller (156).

5.9 Endokrinologiske effekter

Sagawa et al. (252) beskrev en kvinne som i en ulykke ble eksponert for høye konsentrasjoner av TCE-damp. Ett år etter ulykken menstruerte hun bare uregelmessig og basal kroppstemperatur antydte anovulatoriske cykler. Saihan et al. (253) beskriver en 42 år gammel mann som utviklet impotens, gynekomasti og perifer nevropati etter lang tids eksponering for TCE på arbeidet.

Long-Evans hannrotter ble eksponert for 10, 100 eller 1 000 mg/kg/dag ved gavage i to uker før parring og i løpet av parringen til 21. dag av svangerskapet. TCE-nivåene var overensstemmende og høye i fettvev, binyrer og ovarier, og uterinvev hadde høye nivåer av TCA. Fertiliteten var ikke påvirket. Maternell toksisitet hadde ingen påvirkning på svangerskapsutfallet (191).

Hannrotter ble intubert med TCE (10, 100 eller 1 000 mg/kg, fem dager/uker i seks uker). TCE og dets metabolitter ble oppkonsentrert i de mannlige reproduktive organer, men ingen indikasjon på spermatotoksitet eller effekter på plasmatestosteronnivåer ble avdekket (312).

6 IMMUNOTOKSISITET OG ALLERGI

Informasjonen om immunologisk og allergiske effekter av TCE er sparsom. Nakayama et al. (220) beskriver en pasient som var allergisk for både trikloretylen og trikloretanol ifølge lappetester.

TCE-virkninger som kan innebære immunologiske patologiske mekanismer er beskrevet i kapitlene 5.1 og 5.3.

7 MUTAGENISITET OG GENOTOKSISKE EFFEKTER

7.1 Mutagenisitet

7.1.1 Bakteriesystemer

De ulike resultatene i bakterielle mutagentester med TCE (Tabell 6) kan i en stor grad forklares ved forskjellige eksperimentelle prosedyrer. Teknisk TCE med epoksidstabilisatorer er positive i forskjellige *Salmonella typhimurium*-stammer, med eller uten ekstern metabolsk aktivering (42,194,268).

Flere forskere har funnet en reproducerbar svak mutagen effekt ved epoksidfri TCE i forsøk ved bruk av *Salmonella typhimurium* TA100 stammen, hvor lever-S9 fra forbehandlede gnagere er tilstede (9,14,42,271). Disse resultatene er stilt i motsetning til negative forsøk rapportert senere av Shimada et al. (268) og McGregor et al. (194), men disse forsøk kan ha blitt influert av bakterietoksitet til TCE og en mulig maskering av svak mutagenisitet. De negative resultater som er rapportert i noen forsøk hvor epoksidfri TCE ikke var anvendt i dampfase (116,207) kan være feilaktige og forklares av høy flyktighet og lav vannløselighet av TCE (44).

TCE har også blitt testet i et *Escherichia coli* forsøk hvor revertanter var økt i arg⁺ koloniene. Dette antyder en svak induksjon av basepar-substitusjoner. Resultatene var negative i andre operoner (102).

7.1.2 Soppsystemer

Soppforsøkene er summert i Tabell 7. Flere prosedyrer har blitt anvendt i gjærforsøk med både in vitro inkubering (27,32,43,159,249,267) og i vertsmedierte forsøk hvor gnagere ble behandlet med TCE (27,43,249). I sammendrag var TCE uten kontaminering av epoksider mutagent i de fleste av forsøkene når endogen eller eksogen metabolsk aktivering var tilstede. Flere endepunkter ble rapportert slik som reversjon, mitotisk genkonversjon, mutasjon og kromosomal malsegregering (se Tabell 7). Ross et al. (249) rapporterte negative resultater i in vitro eller vertsmedierte studier ved bruk av *Schizosaccharomyces pombe*. Dette systemet er mindre sensitivt enn andre soppsystemer (44).

Tabell 6. TCE - bakterielle mutagentester

Organisme/ Stamme	Endepunkt	Aktivering ¹	Renhet av TCE ²	Resultat ³	LED ⁴	Referanse
S. typhimurium TA1535 TA100	Reversjon	Forbehandlet	EF	+ ⁵	161400 mg m ⁻³	9
S. typhimurium TA100	Reversjon	Forbehandlet	EF	+	269000 mg m ⁻³	14
S. typhimurium TA100	Reversjon	Forbehandlet Ikke indusert Forbehandlet	EF EF Tech	+ - + ⁶	17750 mg m ⁻³ 17750 mg m ⁻³	42 42 42
S. typhimurium TA100	Reversjon	Forbehandlet	EF	-		116
S. typhimurium TA98/100/1535	Reversjon	Forbehandlet Forbehandlet	EF Tech ⁷	- + ⁶	33900 mg m ⁻³	194 194
S. typhimurium TA97/98/100/ 1535/1537	Reversjon	Forbehandlet	99%	-		207
S. typhimurium TA100/1535	Reversjon	Forbehandlet Forbehandlet	99.98% Tech	- + ⁶	53800 mg m ⁻³	268 268
S. typhimurium TA100/1535	Reversjon	Forbehandlet	EF	+ ⁵	53800 mg m ⁻³	271
S. typhimurium TA98/100	Reversjon	Forbehandlet	NS	-		303
E. coli K12 343/113	Mutasjon/ Reversjon	Forbehandlet	99.5%	+ ⁸	3.3mM	102

¹ Ekstern metabolsk aktivering av lever-S9 fra mus, rotte eller hamster

² EF:epoksid-fri, Tech:teknisk grad, NS:ikke angitt

³ +:positiv (reproduserbart, dose-relatert resultat), -:negativ

⁴ Laveste effektive dose

⁵ Kun TA100 stammen

⁶ Positiv med eller uten metabolsk aktivering

⁷ TCE av analytisk grad tilsatt 1,2-epoxybutan eller epiklorhydrin

⁸ kun arg⁺ operonet

Tabell 7. TCE - mutagentester i soppsystemer

Organisme/ stamme	Endepunkt	Renhet av TCE ¹	Resultat ²	LED ³	Referanse
S. cerevisiae D7	Reversjon, mitotisk genkonversjon	EF	+	30mM	27
S. cerevisiae D4	Mitotisk genkonversjon	EF	+	3 mmol/kg	27
S. cerevisiae D7	Reversjon, mitotisk genkonversjon, mitotisk crossing-over	NS	+	15mM	32
S. cerevisiae D7	Reversjon, mitotisk genkonversjon	EF	?	22.2 mM	159
S. cerevisiae D61.M	Mitotisk kromosomal malseggregering	EF	+	5.5 mM	159
S. cerevisiae XV185-14C	Reversjon	Tech	?		267
A. nidulans 35	Mutasjon	EF	+	13450 mg m ⁻³	43
A. nidulans 35X17	Kromosom mal- seggregering	EF	+	40350 mg m ⁻³	43
S. pombe P1	Mutasjon	EF/Tech	-		249

¹ EF:epoksid-fri, Tech:teknisk grad, NS:ikke angitt

² +:positiv (reproduserbart, dose-relatert resultat), -:negativ, ?:inkonklusiv

³ Laveste effektive dose

7.1.3 In vitro-systemer med pattedyrceller

Et sammendrag av resultatene er presentert i Tabell 8.

Uoverensstemmelse i resultatene når det gjelder søster kromatidutbytte (SCE) kan forklares av protokollforskjeller. White et al. (306) brukte dampeksponering i motsetning til væskeinkubasjon i studier hvor en svak induksjon av TCE ble observert (91, 104). Ingen av disse studiene spesifiserer renhetsgraden av TCE som ble brukt. Effekten kunne derfor være forårsaket av kontaminering av epoksider. Resultatene er ikke i samsvar med studier av indusert DNA-reparasjonssyntese (UDS). Begge positive studier (41, 239) brukte TCE med udefinert renhet. Shimada et al (268) undersøkte TCE både med og uten stabilisatorer

og i ingen av tilfellene ble induert DNA-reparasjonssyntese observert. Diskrepansen av effekt kan forklares med forskjellen i aktiveringssystemene som blir brukt, siden Costa og Ivanetich (41) brukte mikrosomer fra forbehandlede rotter, Perocco og Prodi (239) oppnådde positive resultater bare ved tilstedeværelse av metabolsk aktivering, mens Shimada et al. (268) brukte uinduserte rottehepatocytter.

Tabell 8. TCE - in vitro celleassays i pattedyrsystemer

Cellestype	Endepunkt ¹	Resultat	LED ²	Referanse
CHO	SCE	+	3.1 mM	91
Humane lymfocytter	SCE	+	1.4 mM	104
CHO	SCE	-		306
Rotte-hepatocytter ³	UDS	+	2.8 mM	41
Humane lymfocytter ⁴	UDS	+	0.02 mM	239
Rotte-hepatocytter	UDS	-		268
Syrisk hamster embryonalceller	Trans	+	NS ⁵	1
Rotte-embryonalceller	Trans	+	1.1 mM	245
BALB/c-3T3	Trans	+	0.15 mM	292
CHO	ChrAb	-		91

¹ SCE:søsterkromatidutbytte, UDS:indusert DNA reparasjonssyntese, Trans:transformasjon, ChrAb:kromosomaberrasjoner

² Laveste effektive dose

³ Fenobarbital-indusert

⁴ S9-miks fra Fenobarbital-indusert rottelever tilsatt systemet

⁵ Ikke angitt (dosespenn 5-25 µg/ml)

7.1.4 Pattedyr in vivo-systemer

Sammendrag av resultatene er gitt i Tabell 9. Walles (301) rapporterer en lineær, økt rate av enkeltrådbrudd (SSB) i lever og nyre av NMRI mus. Forfatteren skriver at fragmenteringene ble raskt reparert. Parchman & Magee (237) som ikke rapporterte SSB i

hepatisk DNA, anvendte et lengre intervall mellom behandling og analyse sammenliknet med de to positive studiene (226,301) (seks timer, sammenliknet med fire timer og en time). Forskjellen i metode kan dermed forklare uoverensstemmelsen. Nelson & Bull (226) fant at store doser TCE kan induere SSB i lever-DNA hos både mus og rotter. Førstnevnte art var den mest sensitive. Dose-respons-forskjellene som ble observert antyder at det er forskjellige mekanismer som induerer trådbrudd i de to artene (226).

Tabell 9. TCE - in vivo mutagentester

Art/stamme/kjønn	Endepunkt ¹	Renhet av TCE ²	Opptak	Resultat ³	LED ⁴	Referanse
Rotte/S-D ♂	SSB	EF	gavage	+	23 mmol/kg	226
Mus/B6C3F1 ♂	SSB	EF	gavage	+	11 mmol/kg	226
Mus/B6C3F1 ♂	SSB	99%	ip	-		237
Mus/NMRI ♂	SSB	99.5%	ip	+	6 mmol/kg	301
Mus/CD-1 ♂	UDS	>99%	gavage	-		59
Mus/B6C3F1 ♂/♀	UDS	NS	gavage	-		202
Mus/CD-1 ♂	Mikrokjerner	99.5%	gavage	+	2.9 mmol/kg	61
Mus/C57B1xT embryo	Flekktest (Spot test)	99.5%	ip	+	1 mmol/kg	72
Mus/C57F1 ♂	Spermie-abnormitet	NS	inhal	+	10760 mg m ⁻³	177
Mus/NMRI/BGA ♂	Dominant letal test	99.5%	inhal	-		274

¹ SSB:enkeltrådbrudd, UDS:indusert DNA-reparasjonssyntese

² EF:uten epoksid-stabilisator, NS:ikke angitt

³ +:positiv, -:negativ

⁴ Laveste effektive dose/konsentrasjon

Begge studier av induisert DNA-reparasjonssyntese (UDS) tyder på at doser som forårsaket levercelleproliferasjon ikke fører til induisert DNA-reparasjonssyntese i leveren. Disse funn bør sammenliknes med resultatene til Stott et al. (284) som fant at gavage-behandling i leverkarsinogene doser (1 200 mg/kg/dag) induiserte økt DNA-syntese i lever på B6C3F1 mus og i mindre grad hos Osborne-Mendel rottelever. Hos mus induiserte de samme dosene alvorlige hepatocellulære forandringer med lav eller manglende kovalent binding til DNA. Ingen av disse forandringene ble observert hos rotter (se kapittel 3.3.1.).

Også in vivo-forsøk på andre endepunkter (Tabell 9) indikerer genotoksiske aktivitet av TCE hos mus. Duprat og Gradiski (61) observerte mikronuklei i benmargsceller hos CD-1 mus. TCE ble administrert ved inhalasjon (opptil 2 420 mg m⁻³ i 24 timer) i dominant letalstudiet (274). I denne studien viste dyrene ingen tegn på toksiske effekter. Dette antyder at man ikke kan dra noen konklusjoner av fraværet av de dominantletale forandringer i denne studien (44).

7.1.5 Mutagenisitet av TCE-metabolitter

Kloralhydrat viser mutagen aktivitet i flere in vitro forsøk, for eksempel *Salmonella typhimurium* TA100 (303). Flere studier rapporterer aktivitet av kloralhydrat på den mitotiske spindelfunksjon hos *Aspergillus nidulans* (43,174,196,272), *Saccharomyces cerevisiae* (276) og humane lymfocytter (297). In vivo-observasjoner ved Russo et al. (251) bekrefter disse in vitro-resultatene. Etter administrering av kloralhydrat til hannmus, ble det observert signifikant økning i hyperhaploid metafase i sekundære spermatocytter (251).

TCEOH er svakt mutagent i TA100 og TA1535 stammer av *Salmonella typhimurium*, og induiserer mutasjon hos *Aspergillus nidulans* (19). Hos sistnevnte art forårsaket TCEOH kromosom malsegrering (43). TCEOH i massive doser induiserer ikke enkeltrådbrudd i rottelever-DNA (226).

TCA viser ingen mutagen aktivitet i bakterieforsøk med eller uten metabolsk aktivisering (206). På den annen side har TCA induisert både kromosomaberrasjoner og spermieforandringer hos mus etter intraperitoneal eller oral behandling (18). Både TCA og DCA kan fremkalle SSB hos rotte- og muselever DNA, DCA er den mest potente (226). Det er også nylig vist at TCA, og i mindre grad DCA, i høye orale doser øker inkorporering av tritert hydrogen i muselever-DNA. Dette indikerer at induisert DNA-reparasjonssyntese kan finne sted (255).

Cysteinkonjugatet S-1,2-diklorvinylcystein (DCVC), en mulig nyremetabolitt av TCE (se kapittel 3.3.3 og 4.1), er mutagent i *Salmonella typhimurium* TA100, TA2638 og TA98 uten tillegg av subcellulære leverfraksjoner fra pattedyr. Aktiviteten øker når rottenyrecytosol er tilført systemet (55). Den foreslåtte mekanismen er β -lyase-katalyse av DCVC til pyruvat, ammoniakk og den antatt aktive forbindelse 1,2-diklorvinyl merkaptan. Begge *Salmonella*-stammene og rottenyrecytosol inneholder β -lyase (55,298). Forløperen til DCVC, S-1,2-diklorvinyl N-acetylcystein, er sterkt mutagent i *Salmonella typhimurium* TA2638 ved tilstedeværelse av rottenyrecytosol (298).

7.1.6 Oppsummering av mutagenisitetsdata

TCE-metabolittene er i stand til irreversibel binding til makromolekyler. I motsetning til in vitro resultatene har adduktdannelse til DNA ikke blitt overbevisende demonstrert in vivo (se kapittel 3.3.1.).

TCE uten epoksid-stabilisatorer er svakt mutagent etter metabolsk aktivisering (endogen eller eksogen) i flere studier i bakterier (reversjon), sopp (flere endepunkter) og pattedyrceller (transformasjon).

Epoksid-fri TCE induiserer enkeltrådbrudd (SSB) og andre genotoksiske effekter hos gnagere in vivo.

Flere av de stabile TCE-metabolittene er potensielle kandidater for den dokumenterte TCE-effekten. Blant de med størst biologisk betydning er effekter av TCA og DCA på gnager-hepatocytter, effekten av kloralhydrat på mitotisk spindelfunksjon og den mulige effekten av S-diklorvinylcystein ved tilstedeværelse av β -lyase.

7.2 Cytogenetiske forandringer hos yrkeseksponerte

På grunnlag av lymfocyttkulturer ble kromosomanalyse utført på 28 avfettere under forskjellige TCE-belastninger. Avfetterne hadde blitt eksponert mellom ett og 21 år. Verken eksponeringsdose eller opplysninger om TCE-stabilisatorer var anført. Ni avfettere hadde et økt antall hypodiploide celler, men ellers normale karyotyper. I disse ni tilfeller var celleforandringene mer relatert til TCE enn til varigheten av eksponering, alkoholkonsum, eller røyking (165).

I en undersøkelse av 11 menn og fire kvinner fant Gu et al. (104) høyere SCE-frekvens i perifere lymfocytter blant seks personer som var eksponert for TCE sammenliknet med de ni ueksponerte. Ingen justering er gitt for alder, kjønn eller røyking. I en studie av 22 TCE-eksponerte arbeidere, ble ingen økning av søsterkromatidutbytte observert i perifere lymfocytter etter stratifisering for røykestatus (214). Etter justering for røyking var søsterkromatidutbytte ikke økt i en studie av 38 produksjonsarbeidere og avfettere (angitt geometrisk gjennomsnitt av TCE-eksponering 40 mg m⁻³), sammenliknet med 51 kontroller (265). Dataene kan indikere en interaksjon mellom TCE og røyking (265).

Strukturelle avvik (brudd, translokasjoner, delesjon m.v.) så vel som hyperdiploide perifere lymfocytter ble observert i en gruppe på 15 metallavfettere eksponert for høye nivåer av TCE. Lymfocytter fra leger og en referansegruppe fra det cytogenetiske laboratoriet fungerte som kontroller. Det ble tatt hensyn til confounding-faktorer (ikke røyking) (247).

I sammendrag gir ikke disse humane data evidens i noen bestemt retning. Dette skyldes utilstrekkelig kontroll, forskjellige kilder til skjevhet (bias), og utilstrekkelig informasjon om eksponering.

8 KARSINOGENEFFEKT

8.1 Karsinogen effekt hos mennesker

Axelsson et al. (7) studerte retrospektivt kansermortalitet i en kohort av 518 mannlige arbeidere i en svensk TCE-produksjonsfabrikk. Alle arbeidstakerne hadde vært ansatt i fabrikkene i 1950- og 1960-årene og ble fulgt fra 1955 til og med 1975. Mennene ble gruppert i høy- og laveksponeringsgrupper ut fra urinnivåer av TCA (>100mg/l og <100mg/l, 100mg/l samsvarer med en eksponering på 160 mg m⁻³). Det totale antall døde observert (N=49) var lavere enn forventet. Elve kreftrelaterte dødsfall ble funnet (14.5 forventet). Det var ingen spesielle kansertyper som ble funnet å være overrepresentert, selv om det var to tilfeller av leukemi og to tilfeller av magekreft. Leukemiene ble funnet i laveksponeringskategorien, med latenstider kortere enn fire respektive 10 år. Denne studien (7) har blitt utvidet og inkluderer 1424 menn, 65% av alle de som ble eksponert i 1970 til og med 1975 (8). Det var et underskudd i total kansermortalitet, med 22 observert mot 36.9 forventet, med en signifikant overvekt av urinveiskreft (11 versus 4.85) og hematopoietisk malignitet (5 versus 1.2). I gruppen med mere enn to års eksponeringstid og 10 års latenstid ble det funnet tre tilfeller av blærekreft (0.83 forventet), fire prostatakreft (2.35 forventet), og to lymfomer (0.27 forventet) (8).

I en kohortstudie av renseri- og vaskeriarbeidere, viste Blair (20) en økning i det totale antall av kreftrelaterte dødsfall (N=87), sammenliknet med det forventede antall (N=67.9) i en gruppe på 330 arbeidstakere som hadde avgått ved døden (p<0.05). En signifikant økning ble rapportert for kreft i de nedre luftveier (17 observert mot 10 forventet), cervixkreft (10 observert mot 4.8 forventet) og hudkreft (3 observert mot 0.7 forventet). Økningen i kreft var muligens forårsaket av eksponering for rensesvæsker (karbon-tetraklorid, tetrakloreten og TCE). Det er mindre trolig at TCE alene forklarer resultatene, idet TCE bare i liten grad har blitt brukt i renserivirksomhet de siste tiår. Det økte antall av lunge- og cervixkreft kan forklares av (sosioøkonomiske) confounding-faktorer.

Mortalitetsmønsteret blant 671 kvinnelige vaskeri- og renseriarbeidere i perioden 1963-1977 viste en økt risiko for kreft i nyrer og genitalia. Det var også en svak økning av blære- og hudkreft samt lymfosarkom. Vaskeriarbeiderne hadde blitt eksponert for tetrakloreten, karbon-tetraklorid, TCE og petroleumsderivater (144).

I en studie av 2 117 relativt unge mannlige og kvinnelige arbeidstakere eksponert for TCE i perioden 1963-76, rapporterte Tola et al. (290) ingen økning i den totale mortalitet eller kreftmortaliteten (11 observert mot 14.3 forventet). Eksponering for TCE var vanligvis lav til moderat. 78 % av de målte TCA-verdiene i urin var under 50 mg/l (samsvarer med < 80 mg m⁻³ eksponering). Ingen økt kreftrisiko ble vist, men latenstiden var kort.

En assosiasjon mellom primær leverkreft og yrkesmessig løsemiddeleksponering er påvist av Hernberg et al. (120). I en case-kontroll studie hadde seks kvinnelige cases men ingen kontroller vært eksponert for løsemidler. Bare ett av disse seks cases hadde muligens vært eksponert for TCE.

Paddle (236) koblet tilfelle av leverkreft i et tumorregister i England med personalfiler i en

TCE-produksjonsbedrift. I perioden 1951-77 oppstod bare to tilfeller av leverkreft i en gruppe på 1000 TCE-arbeidere. Begge tilfeller var sekundære svulster (metastaser). Ingen risiko for primær leverkreft blant eksponerte arbeidere kunne altså identifiseres.

I to andre studier hvor TCE-eksponering og insidens av leverkreft ble undersøkt (Malek 1979, Novotna 1979) er heller ikke økt kreftrisiko observert (8).

En prospektiv studie av 2 646 ansatte som arbeidet i tre måneder eller mer i perioden 1957-1983, i et fabrikklegg som brukte TCE som en avfetter gjennom hele studieperioden, ble utført. Sammenlikning av den observerte dødelighet i studiekohorten med forventningsverdier basert på nasjonale rater viste en lavere enn forventet SMR. En statistisk signifikant underrisiko av kreftdødsfall ble rapportert blant hvite menn i gruppen. Dette kan sannsynligvis forklares som en "healthy worker effect" (269).

En case-kontrollstudie av colonkanser er utført. Studien omfattet 329 cases og 658 kontroller. Yrkesmessige og andre eksponeringer ble kartlagt ved spørreskjemaer. Når det gjelder eksponering for TCE generelt ble det funnet en lett økt risiko mens slik eksponering blant renseriarbeidere ga en høyere risikøkning (OR 7.4, 95 % KI 1.1-47.0) (87).

En matchet case-kontrollstudie med tilfeller av malignt lymfom (Hodgkins sykdom og non-Hodgkins lymfom) ble utført. Studien inkluderte 169 tilfeller og 338 kontroller. Analyse av høygradig og lavgradig eksponering for organiske løsemidler gav relative risiker på 2.8 og 1.2. Syv av casene og tre av kontrollene var høygradig eksponert for TCE (110).

Effektene av potensielle risikofaktorer for Hodgkins sykdom og for non-Hodgkins lymfom ble evaluert i en case-referentstudie som omfattet 54 tilfelle av Hodgkins sykdom, 106 av non-Hodgkins lymfom og 275 kontroller hvorav alle var i live. Informasjon om eksponeringsforholdene ble skaffet til veie gjennom et spørreskjema. Eksponering for TCE var assosiert med Hodgkins sykdom (OR=2.8), og ikke-signifikant assosiert med non-Hodgkins lymfom (OR=1.5) (240).

8.2 Karsinogen effekt hos dyr

Resultatene av fire studier utført i 1944, 1951, 1955 og 1967 hvor målet var å studere karsinogent potensiale av TCE avslørte ingen holdepunkter for karsinogenisitet. Studiene ble utført på forskjellige forsøksdyr og forskjellige dosenivåer av TCE (304).

The National Cancer Institute (221) utførte en kronisk karsinogenisitetsassay av teknisk TCE hos B6C3F1 mus og Osborne-Mendel rotter. Grupper på 50 dyr av hvert kjønn og art ble behandlet ved gavage på to dosenivåer fem dager i uken. Hannrotter i åtte grupper (inkludert to kontrollgrupper) fikk 100-2 400 mg TCE/kg, og hunndyrene i syv grupper (inkludert to kontrollgrupper) fikk 700-1 800 mg TCE/kg daglig i løpet av den 78 uker lange eksponeringsperioden. Rottene i åtte behandlingsgrupper fikk 650-1 000 mg TCE/kg daglig i løpet av den 78 uker lange eksponeringsperioden. Hepatocellulære karsinomer ble rapportert hos mus, i høyt signifikante og doserelaterte nivåer hos begge kjønn. Insidensen av neoplasier blant gruppene av behandlede rotter var ikke økt sammenliknet med

kontroller (221). Teknisk TCE ble funnet å være karsinogent hos mus etter høy daglig dosering per os. En GC-MS analyse av testsubstansen viste tilstedeværelse av betydelige mengder epiklorhydrin og 1,2-epoksidbutan som stabilisatorer. Disse epoksidene er i høy grad mutagene i Ames test, og kan være ansvarlige for den karsinogene effekten som ble funnet i studiet til NCI i 1976 (116).

NTP (224) utførte en studie hvor epoksidfri TCE ble brukt med samme resultat som NCI-studiet i 1976. Et økt antall hepatocellulære karsinomer ble funnet hos både hann- og hunnmusene. En grensesignifikant ($p=0.05$) økning av renale adenokarsinomer ble observert i høydose hannrottene (224).

Tabell 10. TCE i dyrekarsinogen-assays

Art/stamme/kjønn	Daglig dose/kons/ varighet	Renhet av TCE ¹	Endepunkt ² Insidens	Referanse
Osborne-Mendel rotte	gavage 5d/u 78 uker 549 mg/kg 1098 mg/kg	Epoksider	- -	221
B6C3F1 mus	gavage 5d/u 78 uker	Epoksider	HCC	221
hunn	0 mg/kg 869 mg/kg 1739 mg/kg		0/18 4/42 11/37	
hann	0 mg/kg 1169 mg/kg 2339 mg/kg		1/20 26/48 31/40	
F344 rotte	gavage 5d/u 2 år 0 mg/kg 500 mg/kg 1000 mg/kg	EF	RAC ³ 0/33 0/20 3/16	224
B6C3F1 mus	gavage 5d/u 2 år	EF	HCC	224
hunn	0 mg/kg 1000 mg/kg		2/41 13/41	
hann	0 mg/kg 1000 mg/kg		8/48 30/50	
Ha:ICR mus	gavage 5d/u 78 uker 1800-2400 mg/kg	EF Epoksider	- FSC	119

Tabell 10, fortsett. TCE i dyrekarsinogenassays

Art/stamme/kjønn	Daglig dose/kons/ varighet	Renhet av TCE ¹	Endepunkt ² Insidens	Referanse
B6C3F1 mus	oral (vann) 61 uker 6 mg/kg	EF	-	121
NMRI mus	inhal 6t/d 5d/u 78 uker 0 mg m ⁻³ 538 mg m ⁻³ 2690 mg m ⁻³	EF	ML ⁴ 9/29 17/30 18/28	118
Wistar rotte	inhal 6t/d 5d/u 78 uker 2690 mg m ⁻³	EF	-	118
Syrisk hamster	inhal 6t/d 5d/u 78 uker 2690 mg m ⁻³	EF	-	118
ICR mus hunn	inhal 7t/d 5d/u 0 mg m ⁻³ 269 mg m ⁻³ 807 mg m ⁻³ 2420 mg m ⁻³	Spor	LAC 1/49 3/50 8/50 7/46	89
Sprague-Dawley rotte	inhal 7t/d 5d/u 538-3228 mg m ⁻³	EF	RAC LCT	190
Swiss mus	inhal 7t/d 5d/u 538-3228 mg m ⁻³	EF	LAC HCC ³	190
B6C3F1 mus	inhal 7t/d 5d/u 538-3228 mg m ⁻³	EF	HCC	190

¹ Epoksider:TCE stabilisert med epoksider, Spor:TCE med spor av benzen/epiklorhydrin

² HCC:Hepatocellulært karsinom, RAC:Renalt adenokarsinom, FSC:karsinom i forventrikkel, ML:multipelt myelom, LAC:Adenokarsinom i lunge, LCT:Leydig-celletumor

³ Bare hanner

⁴ Bare hunner

En epoksidfri TCE med høy renhet ble også brukt av Maltoni og Maroli (189). TCE ble administrert i 52 uker med en fjerdedel av dosen benyttet i NCI- og NTP-studiene. Sprague-Dawley rotter ble brukt og ingen tumoreffekt ble oppdaget.

Swiss mus (ICR/HA) av begge kjønn ble daglig dosert med TCE ved gavage (hanndyrene: 2.4 g/kg, hunndyrene: 1.8 g/kg) med eller uten tillegg av epiklorhydrin (EPC), 1,2-epoksidbutan (BO) eller begge i 18 måneder. Den påfølgende observasjonsperioden ble avsluttet etter 106 uker. Makroskopisk og mikroskopisk undersøkelse av alle organer avslørte en statistisk signifikant økning i insidensen av formavepapillomer og karsinomer av EPC, BO og (EPC + BO)-stabiliserte prøver av TCE, men ikke av ren, aminbase-stabilisert TCE (119).

B6C3F1 hannmus ble gitt 0, 2.5 eller 10 µg/g kroppsvekt etylnitrosourea intraperitonealt ved 15 dagers alder. Ved alder 28 dager ble musene gitt drikkevann som inneholdt enten TCE (3 eller 40 mg/l), TCA (2 eller 5 g/l), eller DCA (2 eller 5 g/l). Alt drikkevann ble nøytralisert med NaOH for å få pH i området 6.5-7.5. Dyrene ble avlivet etter 61 ukers eksponering. Både DCA og TCA ved en konsentrasjon på 5 g/liter var karsinogent uten forutgående behandling med etylnitrosourea. Dette resulterte i hepatocellulært karsinom hos henholdsvis 81 % og 32 % av dyrene (121). I følge Crebelli og Carere (44) må denne studien sees på som inkonklusiv mht. TCE på grunn av de lave doser TCE som ble gitt (6 mg/kg/dag, en konsekvens av TCEs lave løselighet i vann).

Nyfødte rotter ble eksponert i 10 uker for 10 720 mg m⁻³ TCE (8 t/dag, 5 dager i uken). TCE viste intet onkogent potensiale i hepatocytter (176).

van Duuren (62) rapporterte tre godartede formavetumores (ikke karsinomer) blant 60 hann og hunn (30 av hvert kjønn) Ha:ICR Swiss mus intubert med TCE. Stoffet ble gitt i doser på 0.5 mg/mus én gang i uken i 622 dager. TCE var klart ikke-karsinogent i denne stammen av mus ved de gitte dosenivåer.

Ren TCE, stabilisert med en aminbase ble gitt ved inhalasjon (538-2 690 mg m⁻³) i seks timer/dag, fem dager per uke i 18 måneder til mus, rotter og syriske hamstere av begge kjønn. Ingen signifikant økning i tumordannelse ble observert hos noen av artene eller doseringsgruppene. Det var ett unntak for malignt lymfom som økte hos hunnmusene. Om denne økte forekomst av lymfomer, som er særegen for denne stamme av mus, har en sammenheng med TCE-eksponering er uklar. Forfatterene konkluderer med at det ut fra denne studien ikke er mulig å slutte om ren TCE har et karsinogent potensiale (118).

ICR hunnmus og SD hunnrotter ble eksponert for 269, 807 eller 2 420 mg m⁻³ TCE ved inhalasjon i syv timer per dag fem dager i uken, i 104 uker med en påfølgende observasjonsperiode på tre uker. Flere tumores ble funnet. Insidensen av adenokarsinomer i lunger hos mus eksponert for 150 ppm og 450 ppm var henholdsvis 16 % og 15 %. Dette var signifikant (p<0.05) høyere enn det som var tilfelle for kontrollene (2%) (89).

TCE ble gitt ved inhalasjon, syv timer daglig, fem dager per uke i åtte uker i konsentrasjoner fra 538 til 3 228 mg m⁻³ til Sprague-Dawley rotter samt Swiss og B6C3F1 mus, i 104 uker til rottene og i 78 uker til musene. Dyrene ble holdt under observasjon til de spontant avgikk ved døden. Det mest relevante funn var en doserelatert økning i

insidensen av Leydigcelletumores hos hannrottene og noen få nyretubuli-adenokarsinomer ved den høyeste dosen hos rottene (4/130 hanndyr og 1/130 hunndyr). Nyretubuli-adenokarsinomene kom etter, og var assosiert med, en karakteristisk nyreskade: karyomegali i tubulicellene. Under de beskrevne eksperimentelle forhold ser det ut til at TCE er karsinogent hos rotter og mus (190).

Fire bioassays er brukt for å teste TCEs karsinogenisitet hos ICR/HA Swiss hunnmus. Dette er en stamme av mus med relativt lav insidens av spontane svulster. Fire behandlingsregimer ble anvendt. En enkeltdosering av TCE ble fulgt av gjentatte administreringer av en tumorpromotor (forbolester), ved enten gjentatte appliseringer på huden, ukentlige subkutane injeksjoner, eller ukentlige intragastriske intubasjoner. Varigheten av de fire testene rangerte fra 342 til 622 dager. De TCE-behandlede dyr viste ingen økt tumorinsidens (62). TCE-oksida, en mulig karsinogen intermedier, ble undersøkt av van Duuren som et initierende stoff i en to-trinns karsinogenassay. Denne undersøkelsen var også negativ (62,63). En slik påføring på hud og subkutane injeksjoner av TCE er ikke en adekvat eksperimentell modell for å avdekke TCEs karsinogenisitet ifølge Crebelli og Carere (44).

9 REPRODUKSJON OG TERATOGENISITET

9.1 Humane data

En sammenheng mellom medfødte hjertefeil og forurenset drikkevann hvor også TCE inngikk, har blitt rapportert av Goldberg et al. (97). Odds for medfødte hjertefeil blant barn hvis foreldre hadde kontakt med det forurensete vannområdet var tre ganger så høy som for de uten slik kontakt (p<0.005). Risiko minket for nyankomme til området etter at de forurensete brønnene ble stengt.

9.2 Dyredata

9.2.1 Pattedyrdata - reproduksjon

Spermatozoa i epididymis til (C57B1/C3H)F1 mus ble undersøkt mht. morfologiske endringer etter eksponering for nær 0.1 MAC og høyere konsentrasjoner av generelle anestesimidler. Dyr ble eksponert fire timer daglig i fem dager for TCE, og 28 dager etter eksponering ble spermatozoa i epididymis undersøkt. Det ble funnet statistisk signifikant økning i andelen patologiske spermatozoa (177).

Manson et al. (191) viste at fertiliteten til hunnrotter ikke ble påvirket i en gruppe eksponert for 10, 100 eller 1 000 mg TCE/kg/dag ved gavage i to uker før parring. Zenick et al. (312) viste at hannrottens parringsatferd, mulig forårsaket av TCEs narkotiske evne, ble forandret hos rotter som var eksponert for 1 000 mg/kg TCE i fire dager per uke i seks uker. Rotter eksponert for lavere nivåer (10-100 mg/kg) av TCE ble ikke påvirket (312).

TCE (1 000 mg/kg gavage) ga en økning av latenstiden for ejakulasjon hos hannrotter under parring. TCE ble gitt fire timer før undersøkelsen. Naltrexone (2.0 mg/kg ip) som ble gitt 15 minutter før undersøkelsen blokkerte denne TCE-induserte effekten.

Krysstoleranse for morfin ble vist. Data tyder på at denne TCE-effekten kan være mediert gjennom det endogene opoide system i CNS (225).

9.2.2 Pattedyrdata - teratogenisitet

Effekten av maternelt inhalert TCE på embryonal og føtal utvikling hos mus og rotter ble rapportert av Schwetz et al. (262). Grupper av drektige Sprague-Dawley rotter og Swiss Webster mus ble eksponert for TCE syv timer daglig på 6-15 dag i drektighetsperioden ved konsentrasjoner på 1 614-6 725 mg m⁻³. TCE gav ingen signifikant maternell, embryonal eller føtal toksisitet og var ikke teratogent i noen av dyreartene.

Hunnrotter ble eksponert ved inhalasjon for TCE-damp i konsentrasjoner rundt 9 700 mg m⁻³ for å fastslå om eksponering både før parring og i løpet av drektighetstiden er mer skadelig for reproduksjonen enn eksponering enten før parring alene eller i løpet av drektighetstiden alene. Fire behandlingsgrupper ble benyttet i et 2x2 faktorielt design. Signifikant økning i skjelett og bløtvevsanomalier, som gir en indikasjon på utviklingsforsinkelse heller enn teratogenisitet, ble observert i den gruppen som ble eksponert bare i løpet av svangerskapet. Atferdsevaluering av ungene indikerte ingen behandlingseffekt mht. generelt aktivitetsnivå ved 10, 20 og 100 dagers alder. På den annen side ble en reduksjon i postnatal kroppsvekt sett hos unger hvor mødrene hadde blitt eksponert før befruktningen. Det var ikke indikasjon på behandlingsrelatert maternell toksisitet, embryotoksisitet, alvorlig teratogenisitet eller signifikante atferdsendringer i noen av behandlingsgruppene (60).

Studier som benytter inahalasjonseksponering av TCE hos rotter og kaniner på dag 1-19 og 1-24 i drektighetsperioden har blitt utført. Det var ingen statistisk signifikant økning i misdannelsesratene hos noen av artene, men fire tilfeller (to fostre i hvert av de to kullene) av hydrocephalus ble observert blant TCE-eksponerte kaniner (111).

32 innavlede Wistarrotter (studiegruppen) ble eksponert for 538 mg m⁻³ TCE i fire timer daglig i dagene 8-21 av drektighetsperioden. En kontrollgruppe (31 dyr) ble utsatt for de samme eksperimentelle forhold men uten TCE. Alle rottene ble avlivet på den 21. drektighetsdagen og ovariene, livmor, lever, lunger, hjerte og fostrene ble undersøkt. Det var ingen evidens for teratogene virkninger, men en signifikant reduksjon av føtalvekt og en forsinkelse av ossifikasjonssentrene i skjelettet ble påvist (113).

1500 ppm TCE eller 15 ppm TCE ble gitt gjennom et kateter til den drektige livmor hos rotter. 62 Sprague-Dawley maternelle rotter med 0-16 fostere hver ga totalt 373 levende fostere. Fostrene ble undersøkt mht. hjerteanomali. I kontrollgruppen var det 3 % hjertedefekter. Lavdose (15 ppm) TCE gav 9 % defekte hjerter (p=0.18) og i høydosegruppen (1 500 ppm TCE) var det 14 % defekte hjerter (p=0.03) (49).

9.2.3 Fugledata

Lavdoser (1-25 µmol/egg) av TCE gitt til kyllingfostre på dag én og to og undersøkt på dag 14 av embryogenesen viste vekstdefekter og morfologiske anomalier. 50 % mortalitet og utviklingsdefekter som eviscerasjon, subcutant ødem, lett pigmentering av epidermis, nebbdefekter, klumpfot og flekkvis fjæring ble rapportert (26).

Teratogenisiteten av TCE ble studert hos kyllingfostre som ble injisert i utviklingsstadiet etter to, tre og seks dagers inkubasjon. LD₅₀-verdiene varierte mellom 50 og 100 µmol/egg. TCE ga misdannelser i overmål sammenliknet med kontrollene. Misdannelsesfrekvensen ble økt fire til seks ganger (67).

Fertile White Leghorn kyllingegg ble inkubert under standard betingelser. Ved forskjellige utviklingsstadier ble TCE i konsentrasjoner på 5-25 µM (2-28 µg/g kroppsvekt) injisert i luftbulen på egget (vol=0.03 ml). Mineralolje og saltvann fungerte som kontrolløsninger i en dobbelblind protokoll. Embryonale hjerter (N=1055) ble undersøkt med makroskopisk undersøkelse og mikrodisseksjon. Hjertemisdannelser ble funnet i 7.3 % av de TCE-behandlede embryoer, sammenliknet med 2.3 % av saltvannskontrollene (p<0.01), og 1.5 % av mineraloljekontrollene (p<0.001). Hjertedefekter inkluderte septumdefekter, cor biloculare, conotrunkale misdannelser, atrioventrikulære kanaldefekter og patologisk hjertemuskel. Disse data tyder på at TCE er hjerteteratogent i en fuglemodell (187).

10 FORHOLDET MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

10.1 Effekt av korttidseksponering

Det kritiske effektorgan ved korttidseksponering hos mennesket er sentralnervesystemet. Rapportene som danner grunnlaget for dose-effekt og dose-responsforholdene er gjengitt i Tabell 3. TCE ser ut til å gi nedsatt testskåre i psykomotoriske tester blant forsøkspersoner eksponert for konsentrasjoner på 1 600 mg m⁻³ området og høyere. Resultatene er ikke overensstemmende mht. non-effektnivå for prestasjoner. Flere forfattere rapporterer nedsatt testskåre ved 1 080 mg m⁻³ eksponering i forskjellige regimer (70,92,281,310). På den annen side fant Salvini et al. (254) en klar nedgang i prestasjoner, spesielt i mer kompliserte tester, ved et eksponeringsnivå på 592 mg m⁻³ i åtte timer i et godt gjennomført eksperiment. Andre fant effekter etter lavere eksponering i enkelte tester, f.eks. Gamberale et al. (92) som rapporterte en nedgang i numerisk evne etter en eksponering på 1 080 mg m⁻³ i 70 minutter. Det bør også bemerkes at tester av det vestibulo-okulære system ble påvirket etter 90 minutters eksponering for TCE ved konsentrasjoner på 176-429 mg m⁻³ (179). Mer detaljerte dose-responslutninger er likevel ikke mulig fordi forskjellige eksponeringsnivåer ikke var anvendt i denne studien.

10.2 Effekter av langtidseksponering

Den kritiske effekten er fra sentralnervesystemet hos mennesker og dyr, men også det genotoksiske og karsinogene potensiale til TCE må tas i betraktning.

10.2.1 Sentralnervøse effekter

Det er flere rapporter som påviser virkninger på sentralnervesystemet hos menneske. Dette er ukontrollerte tverrsnittstudier blant arbeidere som er langtidseksponert for lave nivåer av TCE. En oversikt over disse studier finnes i Tabell 4. Flere av disse studiene indikerer at arbeidere langtidseksponert for nivåer av TCE under 270 mg m⁻³ har en økt prevalens av uspesifikke symptomer som antyder sentralnervøs dysfunksjon. Grandjean et al. (100)

tilkjennegir at langtidseksponering for 108-216 mg m⁻³ gir et kronisk psykoorganisk syndrom mens Liu et al. (183) observerte kvalme, glemsomhet og tremor blant 100 arbeidere med åtte timers TWA-eksponering på mindre enn 270 mg m⁻³. Triebig et al. (291) fant imidlertid ikke objektive reduserte testresultater blant åtte arbeidere som var langtidseksponert for 260 mg m⁻³ TCE.

Lave behandlingsdoser gitt over lang tid til flere dyrearter har demonstrert virkninger på sentralnervesystemet vurdert ved biokjemiske eller histokjemiske parametre (Tabell 5). Langtids inhalasjonseksponering av mongolske gerbiler med 269-1 720 mg m⁻³ TCE viser forandringer i sammensetningen av langkjedete umettete fettsyrer i cerebral cortex og hippocampus (171,173). Forandringene var delvis reversible og kan indikere en kompenserende remodelering av membraner p.g.a. TCEs fluidiserende egenskaper overfor biologiske membraner (173). Resultatene tyder på en dose-responsammenheng med effekter ved de laveste behandlingskonsentrasjoner (269 mg m⁻³), selvom dette bare var signifikant i cortex. I den samme art induerte langtidseksponering av 323-1 720 mg m⁻³ TCE andre biokjemiske forandringer i hippocampus etter en fire måneders eksponeringsfri rehabiliteringsperiode. Deler av cerebellum og cerebrale cortex ble også påvirket (107). De rapporterte mengder av løselige proteiner i forskjellige hjerneområder antyder en effekt ved konsentrasjoner på 323 mg m⁻³, men det er ikke noen klar dose-effektsammenheng. Rotter under utvikling som fikk en kumulativ TCE-dose på 154 mg og 273 mg over henholdsvis fire og seks uker (gitt i drikkevannet), får en doseavhengig reduksjon av myelin i stratum lacunosum-moleculare i hippocampus. Myelinet minket i 154 mg dosegruppen, men resultatene i spatielle navigasjonstester indikerte at dette dosenivået kunne være et funksjonelt non-effekt nivå (139).

10.2.2 Genotoksisitet, karsinogenisitet, teratogenisitet

Få av de humane epidemiologiske studiene på kreftrisiko kan brukes i evalueringen av dose-responsammenhenger. Axelson et al. (8) observerte en økt risiko for urinveis og haematopoietisk kancer, men p.g.a. det lave antall er det spekulativt å gjøre antagelser om dose-responsammenhengen basert på kreftforekomsten i lav- og høyeksponeeringsgruppen (delingspunkt omtrentlig 160 mg m⁻³ TWA). Tola et al. (290) rapporterte ingen økning i kreftmortalitet i en forholdsvis ung kohorte med lave eksponeringsnivåer (TWA under 80 mg m⁻³ i 78 % av målingene basert på urin TCA-målinger). Forfatterne anførte at dette resultatet kunne forklares ved den relativt korte oppfølgingsperioden, og kan betraktes som et ikke-positiv snarere enn et negativt resultat (290)

Cytogenetiske studier i yrkespopulasjoner tilfører lite til dose-responseevalueringen. Seiji et al. (265) rapporterte et geometrisk gjennomsnitt for eksponering på 40 mg m⁻³ i en gruppe avfettere som ikke hadde økt søsterkromatidbytte i perifere lymfocytter. På den annen side har Rasmussen et al. (247) rapportert flere cytogenetiske effekter i en gruppe høyeksponeerte avfettere (nivåer ikke angitt).

Resultatene fra dyreforsøk på karsinogenisitet er oppsummert i Tabell 10. I en dose-responseevaluering er dataene vanskelige å vurdere, enten pga. høy spontantumorisidens (hepatocellulære karsinomer hos B6C3F1 hannmus, maligne lymfomer hos NMRI hunnmus), eller lav kreftinsidens av de anvendte behandlingsdoser (renalt tubulært adenokarsinom hos Fischer 344 rotter, maligne hepatomer hos Swiss mus). Resultatene

indikerer likevel en positiv dose-responsammenheng i de rapporterte studier (se Tabell 10), selvom det var ikke-signifikant eller et mulig non-effektnivå i lavdosegruppen i inhalasjonsstudiene (89,190).

I følge Loeber et al. (187) har ingen av studiene før 1988 evaluert teratogenesen av TCE mht. kardiogenese. Én fuglestudie (187) og én pattedyrstudie (49) har vist at TCE er et mulig hjerteteratogen.

11 BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Mer kunnskap om TCE-metabolismen er ønskelig. De identifiserte sekundære metabolske reaksjonsveiene ser ut til å tre i funksjon når den initielle oksidative aktivering er mettet. Vi vet ikke i hvilken utstrekning disse reaksjonsveiene er virksomme ved lavere dosenivåer. Mer kunnskap om rollen hos mennesket av disse alternative reaksjonsveiene er ønskelig. Dette gjør seg også gjeldende mht. artsforskjeller. En bedre forståelse av ekstrahepatisk biotransformasjon av TCE spesielt i nyre, lunge og nervesystemet kunne være nyttig for vår forståelse av TCEs cytotoxiskitet og karsinogene virkning i disse organsystemer. En videre utvikling av studier som tilfører kunnskap om toksikologiske mekanismer i hjerne, lunge og nyre er også ønskelig. Rapportene om teratogen virkning på hjertet hos gnagere og i fugle-modeller bør bekreftes.

Det er behov for stringente analytiske epidemiologiske studier når det gjelder flere toksikologiske endepunkter. Noen av effektene som bør undersøkes videre er kreft, cytogenetiske effekter, sentralnervøse effekter og transplacentale effekter. Likeledes ville mer kunnskap om forholdet mellom TCE og immunologiske og autoimmune forstyrrelser være av interesse. I observasjonsstudier bør den mulige toksiske rolle av stabilisatorene i teknisk TCE kontrolleres.

Eksperimentelle humane studier med kontrollert korttidshalasjon bør også utføres blant langtids løsemiddeleksponerte. Studier på nevrofysiologiske effektindikatorer er berettiget.

12 DISKUSJON OG EVALUERING

Nevrotoksisitet er den kritiske effekt som bør komme i betraktning ved fastsettelse av en yrkesmessig grenseverdi ved eksponering for TCE. I tillegg kommer dets karsinogene og genotoksiske potensiale.

Akutteffekter målt med nevrofysiologiske parametre etter korttidseksponeringer for TCE så lavt som 176-429 mg m⁻³ er funnet (179). Effektene på den vestibulo-okulære refleks kan være av biologisk betydning og kan forklare svimmelhet rapportert av eksponerte arbeidere (179). Redusert testskåre i psykomotoriske testbatterier er funnet ved eksponeringsintensiteter høyere enn 1 600 mg m⁻³. Funnet av nedsatt funksjon ved lavere eksponeringsnivåer (254) er ikke konsistent med andre resultater, inkludert studien til Stewart et al. (282) som anvendte den samme intensitet og varighet av eksponeringen og det samme testbatteriet. Resultatene kan indikere at psykomotoriske rutinebatterier har en lav sensitivitet og at tester på andre funksjoner av sentralnervesystemet kan ha sin berettigelse. Et annet problem er at de rapporterte eksperimentene bruker unge, friske og

for det meste mannlige forsøkspersoner. Korttidseksponeringer eksperimentelt blant arbeidere som er langtidseksponert for TCE, eller semiekperimentelle feltstudier som måler ferdigheter og andre funksjoner blant arbeidere under forskjellige TCE-eksponering er ikke rapportert. Selv om eksperimenter gir et følsomt design hvor forsøkspersonen er sin egen kontroll, kan det begrensede antallet i flere studier føre til styrkeproblemer. Nakaaki et al. (217) rapporterte f.eks. reduserte prestasjoner i en studie av fire forsøkspersoner eksponert for 538 mg m⁻³ TCE seks timer daglig, men resultatet var ikke statistisk signifikant.

I betraktning av de nevrotoksiske effektene etter langtids eksponering for TCE, har studier utført blant yrkeseksponerte (Tabell 4) begrenset verdi. Selvom flere av studiene kan ha vært forut for sin tid når de ble utført, kan de komme til kort i design målt etter dagens standard. Rapportene på kronisk subjektive symptomer og nevrologiske forandringer som tyder på kroniske nevropsykiatriske effekter blant arbeidere lavdoseeksponert i lang tid kan derfor ha alternative årsaksforklaringer enn TCE. Deres verdi i dose-effekt og dose-responsevalueringen er sterkt begrenset.

I dyrestudier er det vist irreversible eller delvis reversible protein- og fettsyreforandringer i CNS etter kontinuerlig inhalasjon av 269-323 mg m⁻³ i flere uker (107,171). Lave doser av TCE per os i fire til seks uker hos rotter i utvikling reduserte myelininnholdet i spesifikke deler av hippocampus (139). Evidensen av disse kroniske biokjemiske eller histologiske forandringene induert av lave TCE-doser hos dyr behandlet i uker eller måneder (Tabell 5) er sannsynligvis av biologisk betydning, men deres funksjonelle betydning når det gjelder nevrotoksisitet er likevel mindre klar. Det har dessuten bare blitt gjort begrensede forsøk på å ekstrapolere disse resultatene til menneske.

Evidensen på genotoksisitet eller karsinogene effekter hos menneske er ikke tilstrekkelig når formålet er å fastslå dose-responsammenhenger. Noen av problemene er relatert til usikkerhet mht. historiske eksponeringsnivåer. Andre problemer kan tilskrives tolkningsproblemer forbundet med utilstrekkelighet i design eller inkonsistens mht. kreftlokalisasjon.

TCE uten epoksidadditiver bør betraktes som et svakt mutagen in vitro og in vivo. Det er karsinogent hos mus med induksjon av hepatocellulære karsinomer og adenokarsinomer i lunge, og hos rotte hvor det induserer tubulære adenokarsinomer og testistumores (Tabell 10). De mutagene og karsinogene effektene skyldes sannsynligvis TCE-metabolittene, idet aktiveringssystemer er nødvendige (se kapitlene 7 og 8). Det karsinogene potensiale til TCE er artsrelatert. Karsinogenisiteten har en nær sammenheng med artens metabolske kapasitet. Dette demonstreres også ved at de svært høye behandlingsdoser også er direkte cytotoxiske. Denne sammenhengen har blitt demonstrert for levertumores hos mus og for nyretumores hos rotter (224). Det samme trenger ikke nødvendigvis å være tilfelle for adenokarsinomer i lunge hos ICR mus. For disse dyrene var det et doseavhengig forhold fra den laveste dosen på 269 mg m⁻³ (syv t/dag, fem d/uke, 104 uker), dog ikke statistisk signifikant under 807 mg m⁻³ (89). Det kan i tillegg være mer enn én mekanisme for tumorutvikling. Dette er demonstrert hos mus behandlet med metabolittene TCA og DCA (39).

I stedet for direkte ekstrapolering av kreftrisiko fra dyr til menneske, skulle man ta de

viktigste artsforskjellene i toksikokinetikk i betraktning. EPA (68) vurderer den effektive tumordannende dose å være den totale mengde av TCE metabolisert. Ut fra dette skulle dosen relateres til overflatearealet, idet TCE metabolisert per arealenhet er antatt å samsvare mellom forskjellige arter (28). Dette standpunktet er best utviklet for det hepatokarsinogene potensiale hos mus og i mindre grad for nyre- eller lungetumorpotensialet. Dyrestudier på karsinogenisitet har i stor grad blitt brukt for å gjøre antagelser om dose-responsforhold hos mennesket (21). Tumorisidensdata fra dyrestudier (Tabell 10) kan relateres til metabolisert dose i de forskjellige behandlingsgrupper og studier. Dette kan danne utgangspunkt for vurdering av TCEs potens for utvikling av ulike tumortyper hos menneske (21). Basert på forskjellige angitte forutsetninger kan livstids kreftrisiko hos menneske predikeres, prinsippet er anvendt for miljøeksponeringer av TCE (21).

Evidens i nyere studier setter TCEs hepatokarsinogenisitet i sammenheng med de stabile metabolittene TCA og DCA (30,121). Man bør imidlertid huske at de gitte doser av TCA og DCA var svært høye i disse studier. TCA er av interesse for vurderingen av karsinogenisitet hos menneske. Denne metabolitten er av kvantitativt stor betydning hos mennesker sammenliknet med flere dyrearter (231). En in vitro-studie indikerer likevel at humane hepatocytter bare er i stand til å danne 1/20 av mengden TCA sammenliknet med rottehepatocytter (158). TCA er vist å være et mutagen hos gnagere in vivo (18,226) men kan også virke gjennom epigenetiske mekanismer. TCA induserer peroksidom β-oksidasjon hos mus og i noen grad rottehepatocytter, men ikke i humane hepatocyttkulturer (64). Denne artsspesifisiteten er viktig i evalueringen av TCEs humankarsinogene potensiale.

IARC evaluerer evidensen for TCE som dyrekarsinogen som begrenset, mens evidensen for TCE som humant karsinogen er å betrakte som utilstrekkelig. TCE er regnet som ikke klassifiserbart når det gjelder karsinogenisitet hos menneske (137).

13 SAMMENDRAG

Skogstad M, Kristensen P: 98. Trikloretten. Nordisk ekspertgruppe for dokumentasjon av yrkesmessige grenseverdier. *Arbete och Hälsa* 1991:43 pp 1-76.

I dette dokument er relevante data oppsummert med formålet å fastlegge forsvarlige nivåer av yrkesmessig eksponering for trikloretten. Nevrotoksisitet er den kritiske effekt som bør vurderes i fastsettelse av en yrkesmessig grenseverdi for trikloretten. I tillegg bør TCEs karsinogene og genotoksiske potensiale tas i betraktning ved fastsettelse av yrkesmessige grenseverdier.

Nøkkelord: Karsinogenese, mutagenisitet, nevrotoxisitet, yrkesmessige eksponeringsgrenser, trikloretten.

14 SUMMARY

Skogstad M, Kristensen P: 98. Trichloroethene. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. *Arbete och Hälsa* 1991:43 pp 1-76.

This document summarizes relevant data for the purpose of establishing permissible levels of occupational exposure to trichloroethene. The critical effect to be evaluated when establishing an occupational exposure limit of trichloroethene is neurotoxicity. Carcinogenic and genotoxic potential are also factors to be taken into account in this connection.

Key words: carcinogenicity, mutagenicity, neurotoxicity, occupational exposure limits, trichloroethylene.

15 LITTERATURLISTE

- 1 Amacher DE, Zelljadt I. The morphological transformation of Syrian hamster embryo cells by chemicals reportedly nonmutagenic to *Salmonella typhimurium*. *Carcinogenesis* 4 (1983) 291-295.
- 2 Anders MW, Jakobson I. Biotransformation of halogenated solvents. *Scand J Work Environ Health* 11 (1985) 23-32.
- 3 Andersen ME, Gargas ML, Jones RA, Jenkins 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 ME, Gargas ML, Clewell HJ III, Severyn KM. Quantitative evaluation of the metabolic interactions between trichloroethylene and 1,1-dichloroethylene in vivo using gas uptake methods. *Toxicol Appl Pharmacol* 89 (1987) 149-157.
- 5 Annau Z. The neurobehavioral toxicity of trichloroethylene. *Neurobehav Toxicol Teratol* 3 (1981) 417-424.
- 6 Arbetskyddsstyrelsen. Bestämning av halogenkolväten i luft. Metodserien nr. 1029. Stockholm 1981.
- 7 Axelson O, Andersson K, Hogstedt C, Holmberg B, Molina G, Verdier de A. A cohort study on trichloroethylene exposure and cancer mortality. *J Occup Med* 20 (1978) 194-196.
- 8 Axelson O. Halogenated alkanes and alkenes and cancer: epidemiological aspects. *Environ Carcinogens: Selected Methods of Analysis* 7 (1985) 5-20.
- 9 Baden JM, Kelley M, Mazze RI, Simmon VF. Mutagenicity of inhalation anaesthetics: trichloroethylene, divinyl ether, nitrous oxide and cyclopropane. *Br J Anaesth* 51 (1979) 417-421.
- 10 Banerjee S, Duuren BL van. Covalent binding of the carcinogen trichloroethylene to hepatic microsomal proteins and to exogenous DNA in vitro. *Cancer Res* 38 (1978) 776-780.
- 11 Barret L, Arsac Ph, Vincent M, Faure J. Evoked trigeminal nerve potential in chronic trichloroethylene intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 19 (1982) 419-423.
- 12 Barret L, Faure J, Guillard B, Chomat D, Didier B, Debru JL. Trichloroethylene occupational exposure: elements for better prevention. *Int Arch Occup Environ Health* 53 (1984) 283-289.
- 13 Barret L, Garrel S, Danel V, Debru JL. Chronic trichloroethylene intoxication: a new approach by trigeminal-evoked potentials? *Arch Environ Health* 42 (1987) 297-302.
- 14 Bartsch H, Malaveille C, Barbin A, Planche G. Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. *Arch Toxicol* 41 (1979) 249-277.
- 15 Bauer M, Rabens SF. Cutaneous manifestations of trichloroethylene toxicity. *Arch Dermatol* 110 (1974) 886-890.
- 16 Bergman K. Interactions of trichloroethylene with DNA in vitro and with RNA and DNA of various mouse tissues in vivo. *Arch Toxicol* 54 (1983) 181-193.
- 17 Bergman K. Application and results of whole-body autoradiography in distribution studies of organic solvents. *Crit Rev Toxicol* 12 (1983) 59-118.
- 18 Bhunya SP, Behera BC. Relative genotoxicity of trichloroacetic acid (TCA) as revealed by different cytogenetic assays: bone marrow chromosome aberration, micronucleus and sperm-head abnormality in the mouse. *Mutat Res* 188 (1987) 215-221.
- 19 Bignami M, Conti G, Conti L, et al. Mutagenicity of halogenated aliphatic hydrocarbons in *Salmonella typhimurium*, *Streptomyces coelicolor* and *Aspergillus nidulans*. *Chem-Biol Interact* 30 (1980) 9-23.
- 20 Blair A, Decoufle P, Grauman D. Causes of death among laundry and dry cleaning workers. *Am J Publ Health* 69 (1979) 508-511.
- 21 Bogen KT. Pharmacokinetics for regulatory risk analysis: the case of trichloroethylene. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 8 (1988) 447-466.
- 22 Bolt HM, Filser JG. Irreversible binding of chlorinated ethylenes to macromolecules. *Environ Health Perspect* 21 (1977) 107-112.
- 23 Bolt HM. Pharmacokinetic factors and their implication in the induction of mouse liver tumors by halogenated hydrocarbons. *Arch Toxicol* 10 (1987) 190-203.
- 24 Borzelleca JF, O'Hara TM, Gennings C, Granger RH, Sheppard MA, Condie LW. Interactions of water contaminants. I. Plasma enzyme activity and response surface methodology following gavage administration of CCl₄ and CHCl₃ or TCE singly and in combination in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 14 (1990) 477-490.
- 25 Briving C, Jacobson I, Hamberger A, Kjellstrand P, Haglid KG, Rosengren LE. Chronic effects of perchloroethylene and trichloroethylene on the gerbil brain amino acids and glutathione. *Neurotoxicology* 7 (1986) 101-108.

- 26 Bross G, DiFrancesco D, Desmond ME. The effects of low dosages of trichloroethylene on chick development. *Toxicology* 28 (1983) 283-294.
- 27 Bronzetti G, Zeiger E, Frezza D. Genetic activity of trichloroethylene in yeast. *J Environ Pathol Toxicol* 1 (1978) 411-418.
- 28 Bruckner JV, Davis BD, Blancato JN. Metabolism, toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene. *Crit Rev Toxicol* 20 (1989) 31-50.
- 29 Buben JA, O'Flaherty EJ. Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose-effect study. *Toxicol Appl Pharmacol* 78 (1985) 105-122.
- 30 Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA, Larson JL, Lansing AS. Liver tumor induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 63 (1990) 341-359.
- 31 Buxton PH, Hayward M. Polyneuritis cranialis associated with industrial trichloroethylene poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 30 (1967) 511-518.
- 32 Callen DF, Wolf CR, Philpot RM. Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 77 (1980) 55-63.
- 33 Cavanagh JB, Buxton PH. Trichloroethylene cranial neuropathy: is it really a toxic neuropathy or does it activate latent herpes virus? *J Neurol Neurosurg Psychiat* 52 (1989) 297-303.
- 34 Central Bureau of Statistics. External Trade 1979 and 1985. Central Bureau of Statistics, Oslo-Kongsvinger 1976, 1986.
- 35 Chakrabarti SK, Tuchweber B. Studies of acute nephrotoxic potential of trichloroethylene in Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 23 (1988) 147-158.
- 36 Charbonneau M, Perreault F, Greselin E, Brodeur J, Plaa GL. Assessment of the minimal effective dose of acetone for potentiation of the hepatotoxicity induced by trichloroethylene-carbon tetrachloride mixtures. *Fundam Appl Toxicol* 10 (1988) 431-438.
- 37 Christensen JM, Rasmussen K. Danske arbejders udsættelse for triklorætylen 1947-1987. *Ugeskr Læger* 152 (1990) 464-466.
- 38 Cojocel C, Beuter W, Müller W, Mayer D. Lipid peroxidation: a possible mechanism of trichloroethylene-induced nephrotoxicity. *Toxicology* 55 (1989) 131-141.
- 39 Conde-Salazar L, Guimaraens D, Romero LV, Sanchez Yus E. Subcorneal pustular eruption and erythema from occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis* 9 (1983) 235-236.
- 40 Costa AK, Katz ID, Ivanetich KM. Trichloroethylene: its interaction with hepatic microsomal cytochrome P-450 in vitro. *Biochem Pharmacol* 29 (1980) 433-439.
- 41 Costa AK, Ivanetich KM. Chlorinated ethylenes: their metabolism and effect on DNA repair in rat hepatocytes. *Carcinogenesis* 5 (1984) 1629-1636.
- 42 Crebelli R, Bignami M, Conti L, Carere A. Mutagenicity of trichloroethylene in *Salmonella typhimurium* TA100. *Ann Ist Super Sanità* 18 (1982) 117-122.
- 43 Crebelli R, Conti G, Conti L, Carere A. Mutagenicity of trichloroethylene, trichloroethanol and chloral hydrate in *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res* 155 (1985) 105-111.
- 44 Crebelli R, Carere A. Genetic toxicology of 1,1,2-trichloroethylene. *Mutat Res* 221 (1989) 11-37.

- 45 Dalbey W, Bingham E. Metabolism of trichloroethylene by the isolated perfused lung. *Toxicol Appl Pharmacol* 43 (1978) 267-277.
- 46 Daniel JW. The metabolism of ³⁶Cl-labelled trichloroethylene and tetrachloroethylene in the rat. *Biochem Pharmacol* 12 (1963) 795-802.
- 47 David NJ, Wolman R, Milne FJ, Niekerk van I. Acute renal failure due to trichloroethylene poisoning. *Br J Ind Med* 46 (1989) 347-349.
- 48 Davies DD, Douglas RB, Ling S. Distribution of trichloroethylene between plasma and erythrocytes in whole blood from fasting subjects. *Br J Anaesth* 58 (1986) 1140-1142.
- 49 Dawson BV, Johnson PD, Goldberg SJ, Ulreich JB. Cardiac teratogenesis of trichloroethylene and dichloroethylene in a mammalian model. *J Am Coll Cardiol* 16 (1990) 1304-1309.
- 50 Defalque RJ. Pharmacology and toxicology of trichloroethylene. A critical review of the world literature. *Clin Pharmacol Ther* 2 (1961) 665-688.
- 51 Dekant W, Henschler D. New pathways of trichloroethylene metabolism. *Dev Toxicol Environ* 11 (1983) 399-402.
- 52 Dekant W, Metzler M, Henschler D. Novel metabolites of trichloroethylene through dechlorination reactions in rats, mice and humans. *Biochem Pharmacol* 33 (1984) 2021-2027.
- 53 Dekant W, Metzler M, Henschler D. Identification of S-1,2-dichlorovinyl-N-acetyl-cysteine as a urinary metabolite of trichloroethylene: a possible explanation for its nephrocarcinogenicity in male rats. *Biochem Pharmacol* 35 (1986) 2455-58.
- 54 Dekant W, Schulz A, Metzler M, Henschler D. Absorption, elimination and metabolism of trichloroethylene: a quantitative comparison between rats and mice. *Xenobiotica* 16 (1986) 143-152.
- 55 Dekant W, Vamvakas S, Berthold K, Schmidt S, Wild D, Henschler D. Bacterial β -lyase mediated cleavage and mutagenicity of cysteine conjugates derived from the nephrocarcinogenic alkenes trichloroethylene, tetrachloroethylene and hexachlorobutadiene. *Chem-Biol Interact* 60 (1986) 31-45.
- 56 Dekant W, Vamvakas S, Anders MW. Bioactivation of nephrotoxic haloalkanes by glutathione conjugation: formation of toxic and mutagenic intermediates by cysteine conjugate β -lyase. *Drug Metabol Rev* 20 (1989) 43-83.
- 57 Dekant W, Vamvakas S, Koob M, Köchling A, Kanhai W, Müller D, Henschler D. A mechanism of haloalkene-induced renal carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 88 (1990) 107-110.
- 58 DiRenzo AB, Gandolfi AJ, Sipes IG. Microsomal bioactivation and covalent binding of aliphatic halides to DNA. *Toxicol Lett* 11 (1982) 243-252.
- 59 Doolittle DJ, Muller G, Scribner HE. The in vivo-in vitro hepatocyte assay for assessing DNA repair and DNA replication: studies in the CD-1 mouse. *Fd Chem Toxicol* 25 (1987) 399-405.
- 60 Dorfmueller MA, Henne SP, York RG, Bornschein RL, Manson JM. Evaluation of teratogenicity and behavioral toxicity with inhalation exposure of maternal rats to trichloroethylene. *Toxicology* 14 (1979) 153-166.
- 61 Duprat P, Gradiski D. Cytogenetic effect of trichloroethylene in the mouse as evaluated by the micronucleus test. *IRCS Med Sci* 8 (1980) 182.
- 62 Duuren BL van, Goldschmidt BM, Loewengart G, Smith AC, Melchionne S, Seldman L, Roth D. Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst* 63 (1979) 1433-1439.

- 63 Duuren BL van. Carcinogenicity and metabolism of some halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons. Banbury Report No 5, New York, 1980, pp. 189-202.
- 64 Elcombe CR. Species differences in carcinogenicity and peroxisome proliferation due to trichloroethylene: a biochemical human hazard assessment. *Arch Toxicol* 8 (1985) 6-17.
- 65 Elcombe CR, Rose MS, Pratt IS. Biochemical, histological, and ultrastructural changes in rat and mouse liver following the administration of trichloroethylene: possible relevance to species differences in hepatocarcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 79 (1985) 365-376.
- 66 Elfarra AA, Jakobson I, Anders MW. Mechanism of S-(1,2-dichlorovinyl)glutathione-induced nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol* 35 (1986) 283-288.
- 67 Elovaara E, Hemminki K, Vainio H. Effects of methylene chloride, trichloroethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and toluene on the development of chick embryos. *Toxicology* 12 (1979) 111-119.
- 68 Environmental Protection Agency. Health assessment document for trichloroethylene. EPA 600/8-82/006F. Final report. Research Triangle Park, NC, 1985.
- 69 Ertle T, Henschler D, Müller G, Spassowski M. Metabolism of trichloroethylene in man. I: The significance of trichloroethanol in long-term exposure conditions. *Arch Toxicol* 29 (1972) 171-188.
- 70 Ettema JH, Kleerekoper L, Duba WC. Study of mental stresses during short-term inhalation of trichloroethylene. *Staub Reinhalt Luft* 35 (1975) 409-410.
- 71 Fabre R, Truhaut R. Contribution à l'étude de la toxicologie du trichloréthylène. *Br J Ind Med* 9 (1952) 39-43.
- 72 Fahr'g R. The mammalian spot test (Fellflecken-test) with mice. *Arch Toxicol* 38 (1977) 87-98.
- 73 Feldman RG, Mayer RM, Taub A. Evidence for peripheral neurotoxic effect of trichloroethylene. *Neurology* 20 (1970) 599-606.
- 74 Feldman RG, White RF, Currie JN, Travers PH, Lessell S. Long-term follow-up after single toxic exposure to trichloroethylene. *Am J Ind Med* 8 (1985) 119-126.
- 75 Feldman RG, Chirico-Post J, Proctor SP. Blink reflex latency after exposure to trichloroethylene in well water. *Arch Environ Health* 43 (1988) 143-148.
- 76 Ferguson RK, Vernon RJ. Trichloroethylene in combination with CNS drugs: effects on visual-motor tests. *Arch Environ Health* 20 (1970) 462-467.
- 77 Fernández JG, Humbert BE, Droz PO, Caperos JR. Exposition au trichloréthylène. Bilan de l'absorption de l'excrétion et du métabolisme sur des sujets humains. *Arch mal Prof* 36 (1975) 397-407.
- 78 Fernández JG, Droz PO, Humbert BE, Caperos JR. Trichloroethylene exposure. Simulation of uptake, excretion, and metabolism using a mathematical model. *Br J Ind Med* 34 (1977) 43-55.
- 79 Fischer JW, Whittaker TA, Taylor DH, Clewell HJ III, Andersen ME. Physiologically based pharmacokinetic modeling of the pregnant rat: a multiroute exposure model for trichloroethylene and its metabolite, trichloroacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 99 (1989) 395-414.
- 80 Fischer JW, Whittaker TA, Taylor DH, Clewell HJ III, Andersen ME. Physiologically based pharmacokinetic modeling of the lactating rat and nursing pup: a multiroute exposure model for trichloroethylene and its metabolite, trichloroacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 102 (1990) 497-513.
- 81 Fiserova-Bergerova V. Application of toxicokinetic models to establish biological exposure indicators. *Ann Occup Hyg* 6 (1990) 639-651.

- 82 Flindt-Hansen H, Isager H. Scleroderma after occupational exposure to trichloroethylene and trichloroethane. *Acta Derm Venereol* 67 (1987) 263-264.
- 83 Forkert PG, Sylvestre PL, Poland JS. Lung injury induced by trichloroethylene. *Toxicology* 35 (1985) 143-160.
- 84 Forkert PG, Troughton KM. Airway injury by trichloroethylene: a scanning electron microscopic study. *J Pathol* 152 (1987) 119-125.
- 85 Forkert PG, Birch DW. Pulmonary toxicity of trichloroethylene in mice. Covalent binding and morphological manifestations. *Drug Met Dispos* 17 (1989) 106-113.
- 86 Fossa AA, White JF, Carlson GP. Antiarrhythmic effects of disulfiram on epinephrine-induced cardiac arrhythmias in rabbits exposed to trichloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 66 (1982) 109-117.
- 87 Fredriksson M, Bengtsson NO, Hardell L, Axelson O. Colon cancer, physical activity and occupational exposures. *Cancer* 63 (1989) 1838-1842.
- 88 Fujita H, Koizumi A, Yamamoto M, Kumai M, Sadamoto T, Ikeda M. Inhibition of δ -aminolevulinate dehydratase in trichloroethylene-exposed rats, and the effects on heme regulation. *Biochem Biophys Acta* 800 (1984) 1-10.
- 89 Fukuda K, Takemoto K, Tsuruta H. Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Ind Health* 21 (1983) 243-254.
- 90 Gade A, Jensen HH. State-dependent learning during chronic trichloroethylene exposure. *Scand J Work Environ Health* 11 (1985) 495-497.
- 91 Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, et al. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 10, Suppl 10 (1987) 1-175.
- 92 Gamberale F, Annwall G, Olson BA. Exposure to trichloroethylene III. Psychological functions. *Scand J Work Environ Health* 4 (1976) 220-224.
- 93 Gangl A, Pietschmann H. Perorale Trichloräthylen-Intoxikation. *Wien Klin Wochenschr* 84 (1972) 675-677.
- 94 Ghantous H. Distribution of halothane, some organic solvents, and their metabolites in rodents. *Acta Pharm Suec* 24 (1984) 206-7.
- 95 Ghantous H, Danielsson BRG, Dencher L, Gorczak J, Vesterberg O. Trichloroacetic acid accumulates in murine amniotic fluid after tri- and tetrachloroethylene inhalation. *Acta Pharmacol Toxicol* 58 (1986) 105-114.
- 96 Goh CL, Ng SK. A cutaneous manifestation of trichloroethylene toxicity. *Contact Dermatitis* 18 (1988) 59-61.
- 97 Goldberg SJ, Lebowitz MD, Graver EJ, Hicks S. An association of human congenital cardiac malformations and drinking water contaminants. *J Am Coll Cardiol* 16 (1990) 155-164.
- 98 Goldsworthy TL, Popp JA. Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 88 (1987) 225-233.
- 99 Górski T, Goehl TJ, Jameson CW, Collins BJ. Sources of error in the determination of trichloroethylene in blood. *Bull Environ Contam Toxicol* 45 (1990) 1-5.
- 100 Grandjean E, Münchinger R, Turrian V, Haas PA, Knoepfel HK, Rosenmund H. Investigations into the

- effects of exposure to trichloroethylene in mechanical engineering. *Br J Ind Med* 12 (1955) 131-142.
- 101 Green T, Prout MS. Species differences in response to trichloroethylene II. Biotransformation in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 79 (1985) 401-411.
- 102 Greim H, Bonse G, Radwan Z, Reichert D, Henschler D. Mutagenicity in vitro and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. *Biochem Pharmacol* 24 (1975) 2013-2017.
- 103 Greim H, Wolff T, Höfler M, Lahaniatis E. Formation of dichloroacetylene from trichloroethylene in the presence of alkaline material: possible cause of intoxication after abundant use of chloroethylene-containing solvents. *Arch Toxicol* 56 (1984) 74-77.
- 104 Gu ZW, Sele B, Jalbert P et al. Induction d'échanges entre les chromatides soeurs (SCE) par le trichloréthylène et ses métabolites. *Toxicol Eur Res* 3 (1981) 63-67.
- 105 Gubéran E. Proposed biological threshold limit values for industrial exposure to trichloroethylene vapor. *Scand J Work Environ Health* 3 (1977) 80-90.
- 106 Haglid KG, Kjellstrand P, Rosengren L, Wronski A, Briving C. Effects of trichloroethylene inhalation on proteins of the gerbil brain. *Arch Toxicol* 43 (1980) 187-199.
- 107 Haglid KG, Briving C, Hansson HA, Rosengren L, Kjellstrand P, Stavron D, Swedin U, Wronski A. Trichloroethylene: longlasting changes in the brain after rehabilitation. *Neurotoxicology* 2 (1981) 659-673.
- 108 Hansen BL, Isager H. Sklerodermilignende sygdom - eksposition for triklorætan og triklorætylen, en kausal sammenhæng? *Ugeskr Laeger* 150 (1988) 805.
- 109 Hanson P, Vandenplas O, Dive A, Mahieu P. Trichloroethylene and cardiac toxicity: report of two consecutive cases. *Acta Clin Belg* 45 (1990) 34-37.
- 110 Hardell L, Eriksson M, Lenner P, Lundgren E. Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case-control study. *Br J Cancer* 43 (1981) 169-176.
- 111 Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, et al. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health* 7 (1981) 66-75.
- 112 Hathway DE. Consideration of the evidence for mechanisms of 1,1,2 - trichloroethylene metabolism, including new identification of its dichloroacetic acid and trichloroacetic acid metabolites in mice. *Cancer Lett* 8 (1980) 263-269.
- 113 Healy TEJ, Poole TR, Hopper A. Rat fetal development and maternal exposure to trichloroethylene 100 ppm. *Br J Anaesth* 54 (1982) 337-341.
- 114 Hede RA, Post C. Trichloroethylene and halothane inhibit uptake of 5-hydroxytryptamine in the isolated perfused rat lung. *Biochem Pharmacol* 31 (1982) 353-358.
- 115 Helliwell PJ, Hutton AM. Trichloroethylene anaesthesia. *Anaesthesia* 5 (1950) 4-13.
- 116 Henschler D, Eder E, Neudecker T, Metzler M. Carcinogenicity of trichloroethylene: fact or artifact?. *Arch Toxicol* 37 (1977) 233-236.
- 117 Henschler D, Hoos WR, Fetz H, Dallmeier E, Metzler M. Reactions of trichloroethylene epoxide in aqueous systems. *Biochem Pharmacol* 28 (1979) 543-548.
- 118 Henschler D, Romen W, Elsässer HM, Reichert D, Eder E, Radwan Z. Carcinogenicity study of trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species. *Arch Toxicol* 43 (1980) 237-248.

- 119 Henschler D, Elsässer H, Romen W, Eder E. Carcinogenicity study of trichloroethylene, with and without epoxide stabilizers, in mice. *J Cancer Clin Oncol* 107 (1984) 149-156.
- 120 Hernberg S, Korkala M-L, Asikainen U, Riala R. Primary liver cancer and exposure to solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 54 (1984) 147-153.
- 121 Herren-Freund SL, Pereira MA, Khoury MD, Olson G. The carcinogenicity of trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid, in mouse liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 90 (1987) 183-189.
- 122 Hobara T, Kobayashi H, Higashihara E, Kawamoto T, Sakai T. Acute effects of 1,1,1-trichloroethane, trichloroethylene and toluene on the hematologic parameters in dogs. *Arch Environ Contam Toxicol* 13 (1984) 589-593.
- 123 Hobara T, Kobayashi H, Kawamoto T, et al. Biliary excretion of trichloroethylene and its metabolites in dogs. *Toxicol Lett* 32 (1986) 119-122.
- 124 Hobara T, Kobayashi H, Kawamoto T, et al. Extrahepatic organs metabolism of inhaled trichloroethylene. *Toxicology* 41 (1986) 289-303.
- 125 Hobara T, Kobayashi H, Kawamoto T, Iwamoto S, Sakai T. Intestinal absorption of trichloroethylene in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 91 (1987) 256-265.
- 126 Hobara T, Kobayashi H, Kawamoto T, Iwamoto S, Sakai T. Extrahepatic metabolism of chloral hydrate, trichloroethanol and trichloroacetic acid in dogs. *Pharmacol Toxicol* 61 (1987) 58-62.
- 127 Honma T, Hasegawa H, Sato M, Sudo A. Changes of free amino acid content in rat brain after exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Ind Health* 18 (1980) 1-7.
- 128 Honma T, Sudo A, Miyagawa M, Sato M, Hasegawa H. Effects of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene on the contents of acetylcholine, dopamine, norepinephrine and serotonin in rat brain. *Ind Health* 18 (1980) 171-178.
- 129 Huff JE. New evidence on the old problems of trichloroethylene. *Ind Med* 40 (1971) 25-33.
- 130 Humphrey JH, McClelland M. Cranial-nerve palsies with herpes following general anaesthesia. *Br Med J* 1 (1944) 315-318.
- 131 Hunter AR. Complications of trichloroethylene anaesthesia. *Lancet* 1 (1944) 308-309.
- 132 Ikeda M, Ohtsui H, Kawai H, Kuniyoshi M. Excretion kinetics of urinary metabolites in a patient addicted to trichloroethylene. *Br J Ind Med* 28 (1971) 203-206.
- 133 Ikeda M, Ohtsui H, Imamura T, Komoike Y. Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med* 29 (1972) 328-333.
- 134 Ikeda M. Metabolism of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects. *Environ Health Perspect* 21 (1977) 239-245.
- 135 Ikeda M, Miyake Y, Ogata M, Ohmori S. Metabolism of trichloroethylene. *Biochem Pharmacol* 29 (1980) 2983-2992.
- 136 Inoue O, Seiji K, Kawai T, et al. Relationship between vapor exposure and urinary metabolite excretion among workers exposed to trichloroethylene. *Am J Ind Med* 15 (1989) 103-110.
- 137 International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to

42. Suppl. 7, IARC, Lyon 1987.
- 138 Isaacson LG, Taylor DH. Maternal exposure to 1,1,2-trichloroethylene affects myelin in the hippocampal formation of the developing rat. *Brain Res* 488 (1989) 403-407.
- 139 Isaacson LG, Spohler SA, Taylor DH. Trichloroethylene affects learning and decreases myelin in the rat hippocampus. *Neurotoxicol Teratol* 12 (1990) 375-381.
- 140 Jakobson I, Holmberg B, Ekner A. Venous blood levels of inhaled trichloroethylene in female rats and changes induced by interacting agents. *Acta Pharmacol Toxicol* 59 (1986) 135-143.
- 141 Jarkman S, Skoog KO, Nilsson SEG. The c-wave of the electroretinogram and the standing potential of the eye as highly sensitive measures of effects of low doses of trichloroethylene, methylchloroform, and halothane. *Doc Ophthalmol* 60 (1985) 375-382.
- 142 Kadry AM, Farghali H, Abdel-Rahman MS. Toxicity and metabolism of trichloroethylene in rat hepatocytes. *Arch Environ Contam Toxicol* 18 (1989) 888-894.
- 143 Kanje M, Kjellstrand P, Fex K, Walldorf A. Neurotransmitter metabolizing enzymes and plasma butyrylcholinesterase in mice exposed to trichloroethylene. *Acta Pharmacol Toxicol* 49 (1981) 205-209.
- 144 Katz RM, Jowett D. Female laundry and dry cleaning workers in Wisconsin: a mortality analysis. *Am J Publ Health* 71 (1981) 305-307.
- 145 Kawakami T, Takano T, Araki R. Synergistic interaction of tri- and tetra-chloroethylene, hypoxia, and ethanol on the atrioventricular conduction of the perfused rat heart. *Ind Health* 26 (1988) 25-33.
- 146 Kawamoto T, Hobara T, Kobayashi H, et al. Changes in the microsomal mixed function oxidase system with long-term trichloroethylene administration. *Ind Health* 25 (1987) 89-92.
- 147 Kawamoto T, Hobara T, Kobayashi H, et al. The metabolism of trichloroethylene and its metabolites in the perfused liver. *J Toxicol Sci* 12 (1987) 87-96.
- 148 Kawamoto T, Hobara T, Ogino K, et al. Immunohistochemical study of epoxide hydrolase induced by trichloroethylene in rat liver. *Bull Environ Contam Toxicol* 39 (1987) 630-632.
- 149 Kawamoto T, Hobara T, Nakamura K, et al. Induction of cytochrome P-450, cytochrome b-5, NADPH-cytochrome c reductase and change of cytochrome P-450 isozymes with long-term trichloroethylene treatment. *Toxicology* 53 (1988) 239-249.
- 150 Kirch W, Schwarz W, Gizycki von C. Congestive cardiomyopathy due to chronic inhalation of trichloroethylene. *Arch Toxicol* 5 (1982) 322-325.
- 151 Kjellstrand P, Lanke J, Bjerkemo M, Zetterqvist I, Månsson L. Irreversible effects of trichloroethylene exposure on the central nervous system. *Scand J Work Environ Health* 6 (1980) 40-47.
- 152 Kjellstrand P, Kanje M, Månsson L, Bjerkemo M, Mortensen I, Lanke J, Holmquist B. Trichloroethylene: effects on body and organ weights in mice, rats and gerbils. *Toxicology* 21 (1981) 105-115.
- 153 Kjellstrand P, Månsson L, Bjerkemo M, Lanke J, Holmquist B, Zetterqvist L. Sensitivity of mongolian gerbils to trichloroethylene exposure during neonatal growth. *Toxicol Lett* 14 (1982) 97-101.
- 154 Kjellstrand P, Holmquist B, Alm P, et al. Trichloroethylene: further studies of the effects on body and organ weights and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta Pharmacol Toxicol* 53 (1983) 375-384.
- 155 Kjellstrand P, Holmquist B, Mandahl N, Bjerkemo M. Effects of continuous trichloroethylene inhalation on different strains of mice. *Acta Pharmacol Toxicol* 53 (1983) 369-374.

- 156 Kjellstrand P, Kanje M, Bjerkemo M. Regeneration of the sciatic nerve in mice and rats exposed to trichloroethylene. *Toxicol Lett* 38 (1987) 187-191.
- 157 Klaunig JE, Ruch RJ, Lin ELC. Effects of trichloroethylene and its metabolites on rodent hepatocyte intercellular communication. *Toxicol Appl Pharmacol* 99 (1989) 454-465.
- 158 Knadle SA, Green CE, Baugh M, Vidensek M, Short SM, Partos X, Tyson CA. Trichloroethylene biotransformation in human and rat primary hepatocytes. *Toxicol in Vitro* 4 (1990) 537-541.
- 159 Koch R, Schlegelmilch R, Wolf HU. Genetic effects of chlorinated ethylenes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 206 (1988) 209-216.
- 160 Koizumi A, Fujita H, Sadamoto T, et al. Inhibition of δ -aminolevulinic acid dehydratase by trichloroethylene. *Toxicology* 30 (1984) 93-102.
- 161 Konietzko H, Elster I, Bencsath A, Drysch K, Weichardt H. EEG-Veränderungen unter definierter Trichloräthylen-Exposition. *Int Arch Occup Environ Health* 35 (1975) 257-264.
- 162 Konietzko H, Elster I, Sayer H, Weichardt H. Zentralnervöse Schäden durch Trichloräthylen. *Staub Reinhalt Luft* 35 (1975) 240-241.
- 163 Konietzko H, Elster I, Schomann P, Weichardt H. Felduntersuchungen in Lösungsmittelbetrieben. Herzrhythmusstörungen durch Trichloräthylen. *Zbl Arbeitsmed* 5 (1975) 139-141.
- 164 Konietzko H, Elster I, Schomann P, Weichardt H. Felduntersuchungen in Lösungsmittelbetrieben. Hirnelektrische Korrelate der Trichloräthylenwirkung im telemetrisch abgeleiteten EEG. *Zbl Arbeitsmed* 3 (1976) 60-62.
- 165 Konietzko H, Haberlandt W, Heilbronner H, Reill G, Weichardt H. Cytogenetische Untersuchungen an Trichloräthylen-Arbeitern. *Arch Toxicol* 40 (1978) 201-206.
- 166 Konietzko H, Reill G. The effect of trichloroethylene on some serum-enzymes, on the cytoenzymological activity in leucocytes, and on the acid-base equilibrium. *Int Arch Occup Environ Health* 47 (1980) 61-67.
- 167 Koop DR, Crump BL, Nordblom GD, Coon MJ. Immunochemical evidence for induction of the alcohol-oxidizing cytochrome P-450 of rabbit liver microsomes by diverse agents: ethanol, imidazole, trichloroethylene, acetone, pyrazole, and isoniazid. *Proc Natl Acad Sci* 82 (1985) 4065-4069.
- 168 Korpela M, Tähti H. Effects of industrial organic solvents on human erythrocyte membrane adenosine triphosphatase activities in vitro. *Scand J Work Environ Health* 13 (1987) 513-517.
- 169 Kulig BM. The effects of chronic trichloroethylene exposure on neurobehavioral functioning in the rat. *Neurotox Teratol* 9 (1987) 171-178.
- 170 Kylin B, Reichard H, Sümegmi I, Yilner S. Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene, tetrachloroethylene and chloroform. Single exposure. *Acta Pharmacol Toxicol* 20 (1963) 16-26.
- 171 Kyrklund T, Alling C, Haglid KG, Kjellstrand P. Chronic exposure to trichloroethylene: lipid and acyl group composition in gerbil cerebral cortex and hippocampus. *Neurotoxicology* 4 (1983) 35-42.
- 172 Kyrklund T, Goracci G, Haglid KG, et al. Chronic effects of trichloroethylene upon S-100 protein content and lipid composition in gerbil cerebellum. *Scand J Work Environ Health* 10 (1984) 89-93.
- 173 Kyrklund T, Kjellstrand P, Haglid KG. Fatty acid changes in rat brain ethanolamine phosphoglycerides during and following chronic exposure to trichloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 85 (1986) 145-153.
- 174 Käfer E. Tesis which distinguish induced crossing-over and aneuploidy from secondary segregation in

Aspergillus treated with chloral hydrate or γ -rays. *Mutat res* 164 (1986) 145-166.

- 175 Laham S. Studies on placental transfer. *Ind Med* 39 (1970) 46-49.
- 176 Laib RJ, Stöckle G, Bolt HM, Kunz W. Vinyl chloride and trichloroethylene: comparison of alkylating effects of metabolites and induction of preneoplastic enzyme deficiencies in rat liver. *J Cancer Res Clin Oncol* 94 (1979) 139-147.
- 177 Land PC, Owen EL, Linde HW. Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology* 54 (1981) 53-56.
- 178 Landriault H, Sirois G, Chakrabarti S, Cote MG. Effect of cimetidine on hepatic biochemical changes, liver toxicity and major urinary metabolite excretion of trichloroethylene in rats. *J Appl Toxicol* 9 (1989) 75-82.
- 179 Larsby B, Tham R, Eriksson B, et al. Effects of trichloroethylene on the human vestibulo-oculomotor system. *Acta Otolaryngol* 101 (1986) 193-199.
- 180 Larson JL, Bull RJ. Effects of ethanol on the metabolism of trichloroethylene. *J Toxicol Environ Health* 28 (1989) 395-406.
- 181 Leighty EG, Fentiman AF. In vitro conjugation of the trichloroethylene metabolite trichloroethanol to a fatty acid. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 32 (1981) 569-572.
- 182 Lewis GD, Rolland CR, Johnson AR. Some effects of trichloroethylene on mouse lungs and livers. *Genet Pharmacol* 15 (1984) 139-144.
- 183 Liu YT, Jin C, Chen Z, et al. Increased subjective symptom prevalence among workers exposed to trichloroethylene at sub-OEL levels. *Tohoku J Exp Med* 155 (1988) 183-195.
- 184 Lochmann ER, Ehrlich W, Mangir M. The effects of trichloroethylene and acrylonitrile on RNA and ribosome synthesis and ribosome content in *Saccharomyces* cells. *Ecotoxicol Environ Safety* 8 (1984) 162-166.
- 185 Lock EA. Mechanism of nephrotoxic action due to organohalogenated compounds. *Toxicol Lett* 46 (1989) 93-106.
- 186 Lockey JE, Kelly CR, Cannon GW, Colby TV, Aldrich V, Livingston GK. Progressive systemic sclerosis associated with exposure to trichloroethylene. *J Occup Med* 29 (1987) 493-496.
- 187 Loeber CP, Hendrix MJ, Pinos de SD, Goldberg SJ. Trichloroethylene: a cardiac teratogen in developing chick embryos. *Ped Res* 24 (1988) 740-44.
- 188 Lundberg I, Högberg J, Kronevi T, Holmberg B. Three industrial solvents investigated for tumor promoting activity in the rat liver. *Cancer Lett* 36 (1987) 29-33.
- 189 Maltoni IC, Maroli T. Long-term bioassay of carcinogenicity of trichloroethylene. Preliminary results. *Osp Vita* 4 (1977) 108-110.
- 190 Maltoni C, Lefemine G, Cotti G, Perino G. Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice. *Ann NY Acad Sci* 534 (1988) 316-342.
- 191 Manson JM, Murphy M, Richdale N, Smith MK. Effects of oral exposure to trichloroethylene on female reproductive function. *Toxicology* 32 (1984) 229-242.
- 192 McCarthy TB, Jones RD. Industrial gassing poisonings due to trichloroethylene, perchloroethylene, and 1,1,1-trichloroethane, 1961-80. *Br J Ind Med* 40 (1983) 450-455.
- 193 McCunney RJ. Diverse manifestations of trichloroethylene. *Br J Ind Med* 45 (1988) 122-126.
- 194 McGregor DB, Reynolds DM, Zeiger E. Conditions affecting the mutagenicity of trichloroethylene in *Salmonella*. *Environ Mol Mutagen* 13 (1989) 197-202.
- 195 Meadows SD, Gandolfi AJ, Nagle RB, Shively JW. Enhancement of DMN-induced kidney tumors by 1,2-dichlorovinylcysteine in Swiss-Webster mice. *Drug Chem Toxicol* 11 (1988) 307-318.
- 196 Mercer B, Morris NR. The effect of chloral hydrate upon mitosis in *Aspergillus nidulans*. *J Gen Microbiol* 88 (1975) 197-199.
- 197 Merrick BA, Robinson M, Condie LW. Differing hepatotoxicity and lethality after subacute trichloroethylene exposure in aqueous or corn oil gavage vehicles in B6C3F1 mice. *J Appl Toxicol* 9 (1989) 15-21.
- 198 Milks MM, Couri D. Trichloroethylene effects on the formation of enzyme-altered foci in rat liver. *Arch Toxicol* 56 (1984) 69-73.
- 199 Miller RE, Guengerich FP. Oxidation of trichloroethylene by liver microsomal cytochrome P-450: evidence for chlorine migration in a transition state not involving trichloroethylene oxide. *Biochemistry* 21 (1982) 1090-1097.
- 200 Miller RE, Guengerich FP. Metabolism of trichloroethylene in isolated hepatocytes microsomes, and reconstituted enzyme systems containing cytochrome P-450. *Cancer Res* 43 (1983) 1145-1152.
- 201 Milman HA, Story DL, Riccio ES, et al. Rat liver foci and in vitro assays to detect initiating and promoting effects of chlorinated ethanes and ethylenes. *Ann NY Acad Sci* 534 (1988) 521-530.
- 202 Mirsalis JC, Tyson CK, Loh EN, et al. Induction of hepatic cell proliferation and unscheduled DNA synthesis in mouse hepatocytes following in vivo treatment. *Carcinogenesis* 6 (1985) 1521-1524.
- 203 Mochida K, Saito K. Toxicity assessment of tetrachloroethylene, trichloroethylene and 1,1,1-trichloroethane using human and monkey cells. *Bull Environ Contam Toxicol* 35 (1985) 593-595.
- 204 Monster AC, Boersma G, Dubra WC. Pharmacokinetics of trichloroethylene in volunteers, influence of workload and exposure concentration. *Int Arch Occup Environ Health* 38 (1976) 87-102.
- 205 Monster AC, Boersma G, Dubra WC. Kinetics of trichloroethylene in repeated exposure of volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 42 (1979) 283-292.
- 206 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.
- 207 Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 8, suppl 7 (1986) 1-119.
- 208 Moslen MT, Reynolds ES, Boor PJ, Bailey K, Szabo S. Trichloroethylene - induced deactivation of cytochrome P-450 and loss of liver glutathione in vivo. *Res Commun Pathol Pharmacol* 16 (1977) 109-120.
- 209 Motohashi Y, Kawakami T, Miyazaki Y, Takano T, Ekataksin W. Circadian variations in trichloroethylene toxicity under a 12:12 hr light-dark cycle and their alterations under constant darkness in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 104 (1990) 139-148.
- 210 Motohashi Y, Miyazaki Y. Time dependent effects of trichloroethylene on motor activity in rats. *Chronobiol Internat* 7 (1990) 193-201.
- 211 Mutti A, Franchini I. Toxicity of metabolites to dopaminergic systems and the behavioural effects of

- organic solvents. *Br J Ind Med* 44 (1987) 721-723.
- 212 Müller G, Spassovski M, Henschler D. Trichloroethylene exposure and trichloroethylene metabolites in urine and blood. *Arch Toxicol* 29 (1972) 335-340.
- 213 Müller G, Spassovski, Henschler D. Metabolism of trichloroethylene in man. II. Pharmacokinetics of metabolites. *Arch Toxicol* 32 (1974) 283-295.
- 214 Nagaya T, Ishikawa N, Hata H. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of workers exposed to trichloroethylene. *Mutat Res* 222 (1989) 279-282.
- 215 Nagaya T, Ishikawa N, Hata H. Urinary total protein and β -2- microglobulin in workers exposed to trichloroethylene. *Environ Res* 50 (1989) 86-92.
- 216 Nagaya T, Ishikawa N, Hata H. No change in serum dopamine- β -hydroxylase activity in workers exposed to trichloroethylene. *Toxicol Lett* 54 (1990) 221-227.
- 217 Nakaaki K, Onishi N, Ida H, Kimotsuki K, Fukabori S, Morikiyo Y. An experimental study on the effect of exposure to trichloroethylene vapor in man. *J Sci Lab* 49 (1973) 449-463.
- 218 Nakajima T, Okino T, Okuyama S, Kaneko T, Yonekura I, Sato A. Ethanol-induced enhancement of trichloroethylene metabolism and hepatotoxicity: difference from the effect of phenobarbital. *Toxicol Appl Pharmacol* 94 (1988) 227-237.
- 219 Nakajima T, Wang R-S, Murayama N, Sato A. Three forms of trichloroethylene-metabolizing enzymes in rat liver induced by ethanol, phenobarbital and 3-methylcholanthrene. *Toxicol Appl Pharmacol* 102 (1990) 546-552.
- 220 Nakayama H, Kobayashi M, Takahashi M, Ageishi Y, Takano T. Generalized eruption with severe liver dysfunction associated with occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis* 19 (1988) 48-51.
- 221 National Cancer Institute. Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene, CAS No 79-01-6 US DHEW Publication No (NIH) 76-802. National Cancer Institute, Washington DC 1976.
- 222 National Institute of Occupational Safety and Health. NIOSH manual of analytical methods. Method 1022.3rd ed Suppl 1987, Cincinnati 1987.
- 223 National Institute of Occupational Safety and Health. NIOSH manual of analytical methods. Method 3701.3rd ed Suppl 1987, Cincinnati 1987.
- 224 National Toxicology Program. Technical report on the carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorohydrin) in F344/n rats and B6C mice. NIH Publication 83-1979. NTP TR 243. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC 1983.
- 225 Nelson JL, Zenick H. The effect of trichloroethylene on male sexual behavior: possible opioid role. *Neurobehav Toxicol Teratol* 8 (1986) 441-445.
- 226 Nelson MA, Bull RJ. Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 94 (1988) 45-54.
- 227 Nelson MJK, Montgomery SO, Mahaffey WR, Pritchard PH. Biodegradation of trichloroethylene and involvement of an aromatic biodegradative pathway. *Appl Environ Microbiol* 53 (1987) 949-954.
- 228 Nelson MJK, Pritchard PH, Bourquin AW. Preliminary development of a bench-scale treatment system for aerobic degradation of trichloroethylene. *Basic Life Sci* 45 (1988) 203-209.
- 229 Noland-Gerbec EA, Pfohl RJ, Taylor DH, Bull RJ. 2-deoxyglucose uptake in the developing rat brain upon pre- and postnatal exposure to trichloroethylene. *Neurotoxicology* 7 (1986) 157-164.

- 230 Nomiyama K, Nomiyama H. Metabolism of trichloroethylene in human. *Int Arch Arbeitsmed* 28 (1971) 37-48.
- 231 Nomiyama H, Nomiyama K. Host and agent factors modifying metabolism of trichloroethylene. *Ind Health* 17 (1979) 21-28.
- 232 Nomiyama K, Matsui K, Nomiyama H. Environmental temperature, a factor modifying the acute toxicity of organic solvents, heavy metals, and agricultural chemicals. *Toxicol Lett* 6 (1980) 67-70.
- 233 Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Trichloroethylene. *Arbete och Hälsa* 1979:13.
- 234 Northfield RR. Avoidable deaths due to acute exposure to 1,1,1-trichloroethane. *J Soc Occup Med* 31 (1981) 164-166.
- 235 Ogata M, Shimada Y, Taguchi T. A new microdetermination method used in an analysis of the excretion of trichloro-compounds in the urine of workers exposed to trichloroethylene vapour. *Ind Health* 25 (1987) 103-112.
- 236 Paddle GM. Incidence of liver cancer and trichloroethylene manufacture: joint study by industry and a cancer registry. *Br Med J* 286 (1983) 846.
- 237 Parchman LG, Magee PN. Metabolism of [14 C] trichloroethylene to 14 CO₂ and interaction of a metabolite with liver DNA in rats and mice. *J Toxicol Environ Health* 9 (1982) 797-813.
- 238 Pardys S, Brotman M. Trichloroethylene and alcohol: a straight flush. *J Am Med Assoc* 229 (1974) 521-522.
- 239 Perocco P, Prodi G. DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro. *Cancer Lett* 13 (1981) 213-218.
- 240 Persson B, Dahlander AM, Fredriksson M, Brage HN, Ohlson CG, Axelson O. Malignant lymphomas and occupational exposures. *Br J Ind Med* 46 (1989) 516-520.
- 241 Pessayre D, Allemand H, Wandscheer JC, Descatoire V, Arligou J-Y, Benhamou J-P. Inhibition, activation, destruction, and induction of drug-metabolizing enzymes by trichloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 49 (1979) 355-363.
- 242 Phoon WH, Chan MOY, Rajan VS, Tan KJ, Thirumoorthy T, Goh CL. Stevens-Johnson syndrome associated with occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis* 10 (1984) 270-276.
- 243 Plessner W. Über Trigeminuserkrankung infolge von Trichloräthylenvergiftung. *Neurol Zbl* 34 (1915) 916-918.
- 244 Prendergast JA, Jones RA, Jenkins LJ, Siegel J. Effects on experimental animals of longterm inhalation of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1,1-trichloroethane, dichlorodifluoromethane and 1,1-dichloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 10 (1967) 270-289.
- 245 Price PJ, Hassett CM, Mansfield JJ. Transforming activities of trichloroethylene and proposed industrial alternatives. *In Vitro* 14 (1978) 290-293.
- 246 Prout MS, Provan WM, Green T. Species differences in response to trichloroethylene: pharmacokinetics in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 79 (1985) 389-400.
- 247 Rasmussen K, Sabroe S, Wohlert M, Ingerslev HJ, Kappel B, Nielsen J. A genotoxic study of metal workers exposed to trichloroethylene. *Int Arch Occup Environ Health* 60 (1988) 419-423.
- 248 Reynolds ES, Moslen MT. Metabolic activation and hepatotoxicity of trichloroethylene. *International*

Symposium on Biological Reactive Intermediates II, 1980 (Proc). pp 693-701.

- 249 Rossi AM, Migliore L, Barale R, Loprieno N. In vivo and in vitro mutagenicity studies of a possible carcinogen, trichloroethylene, and its two stabilizers, epichlorohydrin and 1,2-epoxybutane. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 3 (1983) 75-87.
- 250 Ruijten MWMM, Verberk MM, Sallé HJA. Nerve function in workers with long term exposure to trichloroethene. *Br J Ind Med* 48 (1991) 87-92.
- 251 Russo A, Pacchierotti F, Metalli P. Nondisjunction induced in mouse spermatogenesis by chloral hydrate, a metabolite of trichloroethylene. *Environ Mutagen* 6 (1984) 695-703.
- 252 Sagawa K, Nishitani H, Kawai H, Kuge Y, Ikeda M. Transverse lesion of spinal cord after accidental exposure to trichloroethylene. *Int Arch Arbeitsmed* 31 (1973) 257-264.
- 253 Saihan EM, Burton JL, Heaton KW. A new syndrome with pigmentation, scleroderma, gynaeomastia, Raynaud's phenomenon and peripheral neuropathy. *Br J Derm* 99 (1978) 437-440.
- 254 Salvini M, Binasci S, Riva M. Evaluation of the psychophysiological functions in humans exposed to trichloroethylene. *Brit J Ind Med* 28 (1971) 293-295.
- 255 Sanchez IM, Bull RJ. Early induction of reparative hyperplasia in the liver of B6C3F1 mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 64 (1990) 33-46.
- 256 Sato A, Nakajima T, Fujiwara Y, Murayama N. A pharmacokinetic model to study the excretion of trichloroethylene and its metabolites after an inhalation exposure. *Br J Ind Med* 34 (1977) 56-63.
- 257 Sato A, Nakajima T. Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. *Br J Ind Med* 35 (1978) 43-49.
- 258 Sato A, Nakajima T, Koyama Y. Dose-related effects of a single dose of ethanol on the metabolism in rat liver of some aromatic and chlorinated hydrocarbons. *Toxicol Appl Pharmacol* 60 (1981) 8-15.
- 259 Sato A, Yamaguchi K, Nakajima T. A new health problem due to trichloroethylene: pneumatois cystoides intestinalis. *Arch Environ Health* 42 (1987) 144-147.
- 260 Savolainen H, Pfäffli P, Tengen M, Vainio H. Trichloroethylene and 1,1,1-trichloroethane: effects on brain and liver after five days intermittent inhalation. *Arch Toxicol* 38 (1977) 229-237.
- 261 Schjøtz EH. Forgifninger med trikloretylen ("tri"), spesielt med henblik på kjemiske rensereier. *Nord Med Tidsskr* 15 (1938) 808-813.
- 262 Schwetz BA, Leong BKJ, Gehring PJ. The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methylchloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 32 (1975) 84-96.
- 263 Scott JE, Forkert PG, Oulton, M et al. Pulmonary toxicity of trichloroethylene: induction of changes in surfactant phospholipids and phospholipase A2 activity in the mouse lung. *Exp Mol Pathol* 49 (1988) 141-150.
- 264 Seiji K, Inoue O, Jin C, et al. Dose-excretion relationship in tetrachloroethylene-exposed workers and the effect of tetrachloroethylene co-exposure on trichloroethylene metabolism. *Am J Ind Med* 16 (1989) 675-684.
- 265 Seiji K, Jin C, Watanabe T, Nakatsuka H, Ikeda M. Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers exposed to benzene, trichloroethylene, or tetrachloroethylene, with reference to smoking habits. *Int Arch Occup Environ Health* 62 (1990) 171-176.

- 266 Serabjit-Singh CJ, Wolf CR, Philpot RM, Plopper CG. Cytochrome P-450: localisation in rabbit lung. *Science* 207 (1980) 1469-1470.
- 267 Shahin MM, Borstel RC von. Mutagenic and lethal effects of α -benzene hexachloride, dibutyl phthalate and trichloroethylene in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 48 (1977) 173-180.
- 268 Shimada T, Swanson AF, Leber P, Williams GM. Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the *salmonella*/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions. *Cell Biol Toxicol* 1 (1985) 159-179.
- 269 Shindell S, Ulrich S. A cohort study of employees of a manufacturing plant using trichloroethylene. *J Occup Med* 27 (1985) 577-579.
- 270 Silverman AP. An ethologist's approach to behavioural toxicology. *Neurotoxicol Teratol* 10 (1988) 85-92.
- 271 Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG. Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Progr Genet Toxicol (Proc Symp)* 2 (1977) 249-258.
- 272 Singh M, Sinha U. Chloral hydrate induced haploidization in *Aspergillus nidulans*. *Experientia* 32 (1976) 1144-1145.
- 273 Skender L, Karacic V, Prpic-Majic D. Metabolic activity of antipyrine in workers occupationally exposed to trichloroethylene. *Int Arch Occup Environ Health* 61 (1988) 189-195.
- 274 Slacik-Erben R, Roll R, Franke G, Uehleke H. Trichloroethylene vapours do not produce dominant lethal mutations in male mice. *Arch Toxicol* 45 (1980) 37-44.
- 275 Smith GF. The investigation of the mental effects of trichloroethylene. *Ergonomics* 13 (1970) 580-586.
- 276 Sora S, Carbone MLA. Chloral hydrate, methylmercury hydroxide and ethidium bromide affect chromosomal segregation during meiosis of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 190 (1987) 13-17.
- 277 d'Souza RW, Bruckner JV, Feldman S. Oral and intravenous trichloroethylene pharmacokinetics in the rat. *J Toxicol Environ Health* 15 (1985) 587-601.
- 278 Spencer PS, Schaumburg HH. Organic solvent neurotoxicity. *Scand J Work Environ Health* 11 (1985) 53-60.
- 279 Stern AC (Ed). Analysis, monitoring, and surveying in air pollution 2. ed. New York, Academic Press 1968, Vol II, p. 325.
- 280 Stewart RD, Dodd HC. Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 25 (1964) 439-446.
- 281 Stewart RD, Dodd HC, Gay HH, Erley DS. Experimental human exposure to trichloroethylene. *Arch Environ Health* 20 (1970) 64-71.
- 282 Stewart RD, Hake CL, Lebrun AJ, et al. Effects of trichloroethylene on behavioral performance capabilities. In: Xintras C, Johnson BL, Groot I, eds. *Behavioral Toxicology*, HEW Publishers, Washington DC, 1974, pp 96-129.
- 283 Story DL, Meierhenry EF, Tyson CA, Milman HA. Differences in rat liver enzyme-altered foci produced by chlorinated aliphatics and phenobarbital. *Toxicol Ind Health* 2 (1986) 351-362.
- 284 Stott WT, Quast JF, Watanabe PG. The pharmacokinetics and macromolecular interactions of trichloroethylene in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 62 (1982) 137-151.

- 285 Stracciari A, Gallassi R, Ciardulli C, Coccagna G. Neuropsychological and EEG evaluation in exposure to trichloroethylene. *J Neurol* 232 (1985) 120-122.
- 286 Subramoniam A, Goel SK, Pandya KP, Seth PK. Influence of trichloroethylene treatment on phosphoinositides in rat brain. *Toxicol Lett* 49 (1989) 55-60.
- 287 Suciu I, Olinici L. Hepato-renal involvement in acute occupational trichloroethylene intoxication. *Med Lav* 74 (1983) 123-128.
- 288 Takeuchi Y, Iwata M, Hisanaga N, et al. Polyneuropathy caused by chronic exposure to trichloroethylene. *Ind Health* 24 (1986) 243-247.
- 289 Taylor DH, Lagory KE, Zaccaro DJ, Pfohl RJ, Laurie RD. Effect of trichloroethylene on the exploratory and locomotor activity of rats exposed during development. *Sci Total Environ* 47 (1985) 415-420.
- 290 Tola S, Vilhunen R, Järvinen E, Korkala ML. A cohort study on workers exposed to trichloroethylene. *J Occup Med* 22 (1980) 737-740.
- 291 Triebig G, Schaller KH, Erzigkeit H, Valentin H. Biochemische Untersuchungen und psychologische Studien an chronisch Trichloräthylen-belasteten Personen unter Berücksichtigung expositionsfreier Intervalle. *Int Arch Occup Environ Health* 38 (1977) 149-162.
- 292 Tu AS, Murray TA, Hatch KM, Sivak A, Milman HA. In vitro transformation of BALB/c-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Lett* 28 (1985) 85-92.
- 293 Tucker AN, Sanders VM, Barnes DW, et al. Toxicology of trichloroethylene in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 62 (1982) 351-357.
- 294 Tähti H, Korpela M. In vitro experiments on the effects of organic solvents on red cell membrane acetylcholinesterase. *Fd Chem Toxicol* 24 (1986) 805-806.
- 295 Uehleke H, Poplawski-Tabarelli S. Irreversible binding of ¹⁴C-labelled trichloroethylene to mice liver constituents in vivo and in vitro. *Arch Toxicol* 37 (1977) 289-294.
- 296 Uehleke H, Tabarelli-Poplawski S, Bonse G, Henschler D. Spectral evidence for 2,2,3-trichloro-oxirane formation during microsomal trichloroethylene oxidation. *Arch Toxicol* 37 (1977) 95-105.
- 297 Vagnarelli P, deSario A, deCarli L. Aneuploidy induced by chloral hydrate detected in human lymphocytes with the Y97 probe. *Mutagenesis* 5 (1990) 591-592.
- 298 Vamvakas S, Dekant W, Berthold K, Schmidt S, Wild D, Henschler D. Enzymatic transformation of mercapturic acids derived from halogenated alkenes to reactive and mutagenic intermediates. *Biochem Pharmacol* 36 (1987) 2741-2748.
- 299 Vernon RJ, Ferguson RK. Effects of trichloroethylene on visual-motor performance. *Arch Environ Health* 18 (1969) 894-900.
- 300 Vesterberg O, Gorczak J, Krastis M. Exposure to trichloroethylene II. Metabolites in blood and urine. *Scand J Work Environ Health* 4 (1976) 212-219.
- 301 Walles SAS. Induction of single-strand breaks in DNA of mice by trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Toxicol Lett* 31 (1986) 31-35.
- 302 Wang G, Stacey NH. Elevation of individual serum bile acids on exposure to trichloroethylene or α -naphthylisothiocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 105 (1990) 209-215.
- 303 Waskell L. A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutat Res* 57 (1978) 141-153.

- 304 Waters EM, Gersner HB, Huff JE. Trichloroethylene. 1. An overview. *J Toxicol Environ Health* 2 (1977) 671-707.
- 305 Westergren I, Kjellstrand P, Linder LE, Johansson BB. Reduction of brain specific gravity in mice prenatally exposed to trichloroethylene. *Toxicol Lett* 23 (1984) 223-226.
- 306 White AE, Takehisa S, Eger EI, Wolff S, Stevens WC. Sister chromatid exchanges induced by inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 50 (1979) 426-430.
- 307 White JF, Carlson GP. Epinephrine-induced cardiac arrhythmias in rabbits exposed to trichloroethylene: potentiation by ethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 60 (1981) 466-471.
- 308 Whitey JR, Karpinski K. The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapor phase exposure. *Biol Res Pregn* 6 (1985) 79-88.
- 309 WHO. Environmental health criteria 50. Trichloroethylene. World Health Organization, Geneva 1985, pp 1-133.
- 310 Windemüller FBJ, Eutema JH. Effects of combined exposure to trichloroethylene and alcohol on mental capacity. *Int Arch Occup Environ Health* 41 (1978) 77-85.
- 311 Yamamura K, Ikeda T, Sadamoto T, Machara N, Harabuchi I, Takashima H, Kiyosawa H. Effects of trichloroethylene exposure on hearing. An investigation of cochlear microphonics and action potential of the guinea pig. *Eur J Appl Physiol* 52 (1983) 47-50.
- 312 Zenick H, Blackburn K, Hope E, Richdale N, Smith MK. Effects of trichloroethylene exposure on male reproductive function in rats. *Toxicology* 31 (1984) 237-250.
- 313 Åstrand I, Övrum P. Exposure to trichloroethylene I. Uptake and distribution in man. *Scand J Work Environ Health* 4 (1976) 199-211.

Insänt för publicering 1991-11-07

Appendix 1.

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

Land	mg/m ³	ppm	Anm.	År	Ref.
Danmark	30	160		1988	(1)
Finland				1987	(2)
Island	30	160		1978	(3)
Nederländerna	35	190		1989	(4)
	100	538			
Norge	20	110	K	1989	(5)
Sverige	10	50	K	1990	(6)
	25	140	KTV		
USA (ACGIH)	50	269		1990-91	(7)
	200	1070	TGV		
(NIOSH)	25	-		1990-91	(8)

K = cancerframkallande

KTV = korttidsvärde

TGV = takgränsvärde (5 min period)

Referenser till Appendix 1

1. Gränsvärder för stoffer och materialer. Arbejdstilsynet - Anvisning Nr.3.1.0.2. København (1988).
2. HTP-ARVOT 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhallitus, Tampere (1988). ISBN 951-860-861-X.
3. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk), fyrir eitrefni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggisefirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
4. De nationale MAC-lijst 1989. Arbeidsinspectie P 145, Voorburg. ISSN 0166-8935.
5. Administrative normer for forenseringer i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo (1989).
6. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1990:13, Liber Tryck, Stockholm (1990). ISBN 91-7930-046-4.
7. Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1990-91. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio, USA (1990). ISBN 0-936712-78-3.
8. Rules and Regulations. Fed. Reg. 54 (1989) 2329-2984.

INSTRUKTION FÖR FÖRFATTARE

INNEHÅLL

I Arbeta och Hälsa publiceras arbeten som utförts vid Arbetsmiljöinstitutet eller i vilka Arbetsmiljöinstitutets personal medverkat samt arbeten som utförts på Arbetsmiljöinstitutets uppdrag. Innehållet skall i första hand vara vetenskapliga originalarbeten, men även litteraturoversikter kan accepteras. Språket är i regel svenska. Doktorsavhandling skrivs vanligen på engelska.

MANUSKRIFT

Detaljerade manusanvisningar lämnas av institutets informationsenhet. Manuskriptet återges i samma skick som det skrivits ut. Manuskriptet inleds med ett titelblad, som med titeln (med versaler) i mitten och därunder författarnamnen. I övre vänstra hörnet skrivs Arbeta och Hälsa, följt av årtal och löpnummer, tex 1990:22. Numret utsätts efter ev trycklov och erhålls från informationsenheten (III), tel 08-730 98 48.

På sid 3 skrivs eventuellt ett kort förord som redogör för varför och hur arbetet utförts. I förordet bör även omnämnas personer som deltagit i arbetet utan att stå som medförfattare. Förordet undertrycks av projektledaren eller enhetschefen. På sid 4 bör innehållsförteckningen skrivas om inte manuskriptet är mycket kort.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningar på svenska och engelska (Summary) skrivs efter texten. De bör omfatta högst ca 100 ord och inledas med arbetets författare och titel, löpnummer och uppgifter om sidantal, tex Arbeta och Hälsa 1980:5, sid 1-34. Efter texten utsätts nyckelord på svenska resp engelska (högst 10 per artikel). Språkgranskning av Summary görs när arbetet utsänds till referenter.

REFERENSER

Referenser skrivs efter sammanfattningarna och uppställs alfabetiskt med nummer i ordningsföljd. Referenser anges i texten genom referenssiffran inom parentes.

Opublicerade data upptas inte i referenslistan utan i texten, tex Pettersson (opubl 1975).

När författarnamn måste anges i texten skall författarlag med mer än två författare förkortas enl: Pettersson och medförf.

Referenser till abstracts bör inte göras.

Förkortningar av tidskrifter anges enligt Index Medicus.

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

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

Exempel:

a tidskriftsartikel

1 Axelson NO, Sundell L. Mining lung cancer and smoking. Scand J Work Environ Health 4 (1978) 42-52.

2 Bergqvist U. Bildskärmsarbete och hälsa. En utvärdering av kunskapsläget. Arbeta och Hälsa 9 (1986).

b kapitel ur bok

3 Birmingham DJ. Occupational dermatoses. In Clayton GD, Clayton FE (Eds). Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd ed Vol 1. John Wiley & Sons, New York USA (1978) 203-235.

4 Kilbom Å, Hägg G. Manuell hantering. I Åstrand I. Arbetsfysiologi, 4th ed. Almqvist & Wiksell, Stockholm (1990) 136-141.

c bok

5 Klaassen CD, Amdur MO, Doull J (Eds). Casarett and Doull's Toxicology, 3rd ed. Macmillan Publ Co, New York USA 1986.

6 Olander O. Ventilation. Studentlitteratur, Lund 1982.

d artiklar inte skrivna på nordiskt språk, engelska, tyska eller franska

7 Toropkov V. The toxicology of trimellitic acid. Prof Zabol 4 (1968) 12-16 (på ryska, engelskt abstract).

e föredrag från symposium, seminarium el dyl

8 Voss M, Bergqvist U. Eye discomfort among VDT workers. Proceedings from Second international conference on Work with Display Units, Montreal, Canada September 11-14, 1989.

9 Åström A. Studier av vibrationers inverkan på balans. Nordisk hälsovetenskaplig konferens, Umeå 14-16 juni 1988.

FIGURER OCH TABELLER

Figurer sätts in i texten. Figurer numreras i följd och förses med text, som förklarar figurernas innehåll.

Texten skrivs under figuren.

Tabeller sätts in i texten. Tabellerna numreras i följd och förses med text, som förklarar tabellernas innehåll. Tabelltexten skrivs ovanför tabellen.

På sista sidan längst ned skall anges dagen då manuskriptet inlämnas till redaktionen "Insänt för publicering 1990-00-00".