

1990:

25. **Ingvar Holmér:**
Arbete i värme. Konsekvenser av bedömning med WBGT.
26. **Kai Savolainen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 89. Tiuramer och Dimetylditiokarbamater.
27. **Ingvar Lundberg:**
Dödsorsaker och cancersjuklighet hos långvarigt lösningsmedelsexponerade färgindustriarbetare.
28. **Bengt Sjögren och Ulf Ulfvarson:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 90. Svetsgaser och svetsrök.
29. **Hans S R Malzer, Mats Hedlin, Birgitta K Malzer och Jan A Weiner:**
Yrkesrelaterade belastningsskador. Riskidentifiering med hjälp av ISA.
30. **Birgitta K Malzer, Hans S R Malzer, Jan A Weiner, Elisabet A Broberg och Arvid E Lindén:**
Yrkesrelaterade arbetsolycksfall. Riskidentifiering med hjälp av ISA.
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 Dahlner, 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, sömnighet 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 Gambarale:**
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 Cherrie, T Schneider, I Öhberg 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.

Arbete och Hälsa 1991:37

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

97. Dimethylsulfoxid

Lisbeth E. Knudsen

ARBETE OCH HÄLSA

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

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

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

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

Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.

© Copyright 1991

Arbetsmiljöinstitutet och författaren

ISBN 91-7045-139-7

ISSN 0346-7821

Forord

Indenfor Nordisk Ministerråds projekt for dokumentation af arbejdshygiejniske grænseværdier er der dannet en ekspertgruppe til at lede arbejdet. Den består for tiden af:

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

Målsætningen med arbejdet er at give videnskabeligt underlag for diskussion af arbejdshygiejnisk grænseværdi. Underlaget tilstræber at komme frem til et dosis-respons/dosis-effekt forhold på grundlag af publiceret videnskabelig litteratur - og en kritisk effekt så langt dette er muligt. Det er derimod ikke gruppens opgave at give direkte forslag til grænseværdier.

Det indsamlede materiale vurderes, og et dokumentforslag udarbejdes af forfattere, som foreslås af ekspertgruppen. Den nationale ekspertgruppeleder fungerer som referent. Forslaget bearbejdes og diskuteres af ekspertgruppen, før det bliver antaget.

Redaktionel granskning foregår ved gruppens sekretariat ved Arbetsmiljöinstitutet i Solna. Videnskabelig sekretær er Brita Beijs.

Kun artikler, som anses som pålidelige og af betydning for netop denne diskussion, omtales i dette dokument.

Biologiske måleenheder er opgivet i mol/l eller mg/kg, luftenheder i mg/m³. Dersom enhederne i de refererede arbejder ikke er opgivet i disse angivelser, er de, så langt det er muligt, omregnet med angivelse af den oprindelige måleenhed i parentes.

Vurderingen af det indsamlede materiale og sammensætningen af dette dokument er udført af cand.scient. Lisbeth Ehlert Knudsen, Toksikologisk-biologisk afdeling, Arbejdsmiljøinstitutet, Lersø Parkalle 105, DK 2100 København Ø.

Dokumentforslaget er ved ekspertgruppens møde 1991-5-6 antaget som gruppens dokument.

Brita Beijs
Sekretær

Per Lundberg
Ordf.

Indholdsfortegnelse

BAGGRUND	1
1. FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	1
2. ANVENDELSE OG FOREKOMST	2
2.1 Anvendelse og syntese	2
2.2 Luftkoncentrationer i arbejdsmiljø	3
2.3 Metoder til analyse af luftkoncentrationer	3
2.4 Forekomst	3
3. KINETIK	3
3.1 Optagelse	3
3.2 Distribution	4
3.3 Biotransformation	4
3.4 Eliminering	4
3.5 Faktorer, som påvirker metabolismen	6
4. ALMEN TOKSIKOLOGI	7
4.1 Akut toksicitet	7
4.2 Virkningsmekanismer	7
4.3 Almene fund	9
5. ORGANEFFEKTER	9
5.1 Hud og slimhinder	9
5.2 Luftvejene	10
5.3 Lever	10
5.4 Nyrer	11
5.5 Mave-tarm kanal	11
5.6 Hjerte og kredsløb	11
5.7 Blod og bloddannende organer	12
5.8 Det centrale nervesystem	12
5.9 Det perifere nervesystem	13
5.10 Knogler	13
5.11 Øjne	13
6. IMMUNOTOKSICITET OG ALLERGI	14
7. MUTAGENICITET OG GENOTOKSICITET	15
8. CARCINOGENICITET	16
9. REPRODUKTIONSTOKSICITET	17
10. SAMMENHÆNG MELLEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	19
11. FORSKNINGSBEHOV	21
12. DISKUSSION OG VURDERING	21
13. SAMMENFATNING	23
14. SUMMARY	24
15. REFERENCER	25

BAGGRUND

Dimethylsulfoxid (DMSO) er en farveløs, lugtfri væske med en stor hudgennemtrængelighed. DMSO har udbredt anvendelse som opløsningsmiddel idag, og tidligere som vehikkel for lægemidler til dermal applicering. DMSO anvendes endvidere som lægemiddel i sig selv til visse muskuloskeletale lidelser og interstitiel cystitis i blæren. DMSO har en meget lav akut toksicitet. DMSO påvirker øjenlinsens brydningsforhold hos forsøgsdyr udsat for høje doser. Denne observation udløste i 1965 et stop i anvendelsen af DMSO som lægemiddelvehikkel i USA og indskrænkninger i anvendelsen som lægemiddel. I dag anvendes DMSO til enkeltstående gigttilfælde og blærebetændelsestilfælde (46). DMSO er fundet embryotoksisk, og misdannelser er rapporteret hos forsøgsdyr udsat for høje doser, hvorfor der har været overvejet restriktioner for gravides brug af DMSO. To konferencer om DMSOs farmakologi og toksikologi har været afholdt i USA (26, 65), og en række reviews om DMSOs farmakologi og toksikologi er udarbejdet (13, 54, 62, 88).

1. FYSISK-KEMISKE EGENSKABER

Kemisk navn:	Dimethylsulfoxid
CAS-nr:	67-68-5
Synonymer:	DMSO, methylsulfoxid, sulfinylbis(methan), DMS-70, DMS-90.
Molekylformel:	C ₂ H ₆ OS
Strukturformel:	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{-S-CH}_3 \end{array}$
Molekylvægt:	78.13
Smeltepunkt:	18.45 °C
Kogepunkt:	189 °C
Damptryk:	0.0493 kPa (0.37 mm Hg) ved 20°C
Flammepunkt:	95 °C

Densitet:	1.100 g/ml
Refraktivt index:	1.4767 ved 25°C
Viskositet:	1.99 cP ved 25°C
Mætningskoncentration:	1555 mg/m ³
Omregningsfaktor:	1 mg/m ³ = 0.313 ppm 1 ppm = 3.19 mg/m ³
Octanol/vand fordelingskoefficient	log P _{ow} = -1.35

Ved stuetemperatur er DMSO en farveløs væske praktisk talt uden lugt. DMSO har en bitter smag med en sødlig eftersmag. DMSO er et bredt anvendt opløsningsmiddel, som er opløselig i vand, ethanol, acetone, ether, benzen og chloroform. DMSO hører til blandt de polære, men aprotiske opløsningsmidler, som også omfatter dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, acetonitril med flere. DMSO er meget hydroskopisk, idet hydrogenbindingen mellem DMSO og vand er 1 1/3 gange stærkere end vand til vand hydrogenbindingen. Blandingen med vand foregår exotermt, hvor der frigives 14.3 J/g (60 cal/g) DMSO (22). Ren DMSO optager luftens vand og fortyndes hurtigt til 66-67% ved kontakt med luft. DMSO skal derfor opbevares tæt lukket (13). DMSO danner stabile komplekser med metaller. DMSOs dipolære og nucleophile egenskaber er en følge af tilgængelige frie elektronpar ved såvel svovl som oxygenatomet i molekylet.

2. ANVENDELSE OG FOREKOMST

2.1 Anvendelse og syntese

DMSO syntetiseres ved oxidation af dimethylsulfid og produceres ud fra lignin, der er et biprodukt ved fremstilling af papirmasse. DMSO kan også fremstilles ud fra kul og mineralolie (13). DMSO anvendes som industrielt opløsningsmiddel, som inert opløsningsmiddel i laboratorier, bl.a. som vehikkel i biologiske undersøgelser, og som lægemiddel i behandling af gigt og andre muskuloskeletale lidelser. Endelig har DMSO tidligere været udbredt anvendt som vehikkel for farmaka i hudpræparater. RTECS angiver udsættelse for DMSO i 1983 i USA i 28 industrier, 3489 arbejdssteder, 39 erhverv for 43469 ansatte, hvoraf 16010 er kvinder (79). Graden og omfanget af eksponeringen er ikke opgivet.

2.2 Luftkoncentrationer i arbejdsmiljø

Der er ikke fundet litteratur, hvori målinger af luftkoncentrationer i arbejdsmiljø er beskrevet. På intensiv afdelingen af et hospital, hvor patienter blev behandlet med DMSO intravenøst for alvorlige cerebrale ødemer, er beskrevet symptomer hos det behandelende personale. De rapporterede symptomer var ubehagelig lugt, svimmelhed, kvalme, utilpashed (23) og blev tilskrevet udsættelse for patientens udåndingsluft.

DMSO har et meget lavt damptryk (0.0493 kPa ved 20 °C) og en lille mætningskoncentration (1555 mg/m³ ved 20 °C). Risiko for indånding af DMSO vil derfor også afhænge af, om DMSO i arbejdsprocedurer forstøves til aerosol.

2.3 Metoder til analyse af luftkoncentrationer

DMSO kan påvises ved gaskromatografisk analyse, også i blod og urin (41, 82).

2.4 Forekomst

Spor af DMSO forekommer i vandmiljøer, og spor af såvel DMSO som metabolitterne dimethylsulfid (DMS) og dimethylsulfon (DMSO₂) forekommer i kød, og bidrager til smagen af øl og mælk (13).

3. KINETIK

3.1 Optagelse

DMSO og 80-99% opløsninger af DMSO absorberes let gennem hud og andre membraner (60). DMSO danner hydrogenbindinger til proteiner, displacerer vand og giver reversible konformationsændringer i membranen, som fremmer optagelsen (91). I koncentrationer under 67% er DMSO mættet med vand og sådanne opløsninger er derfor langt mindre hudgennemtrængelige (13). 100% DMSO har mindre hudgennemtrængelighed end 90% DMSO, idet DMSOs hygroskopiske egenskab gør, at der induceres en vand flux i den modsatte retning (44).

Ved alle administrationsveje ses en hurtig optagelse, målt ved DMSO-koncentrationen i blod. Inden for 5 minutter efter hudapplicering blev radioaktivt mærket DMSO målt i blod hos en person (61). Et maksimalt koncentrationsniveau fandtes efter 4-6 timer. Hucker et al. rapporterede ligeledes om maksimale serumkoncentrationer efter 4-8 timer hos personer doseret dermalt med 1000 mg/kg (51). DMSO-instillation er anvendt som medikament i behandling af betændelsestilstande i tarm og blære. Systemiske reaktioner er rapporteret, hvorfor DMSO også

optages fra disse organer.

Hudoptagelsen af en 90% DMSO-opløsning hos hunde (61) viste, at 80% var optaget efter 4 timer og mere end 90% efter 24 timer.

3.2 Distribution

Brandt et al. udførte helkropsautoradiografi på mus, doseret intravenøst med 0.1 mmol/kg [¹⁴C]-DMSO (12). En time efter injektionen målte radioaktivitet i øjelinsen og skelet, medens der efter 24 timer og senere fandtes en høj og selektiv akkumulering af radioaktivitet i tarmslimhinder. Kolb et al. fandt ingen specifik organakkumulering af [³⁵S]-DMSO hos rotter doseret dermalt med 1000 mg/kg af en 90% DMSO opløsning (61).

I målinger af distributionen af [³⁵S]-DMSO hos rotter ved dermal applikation og intravenøs injektion fandtes højere DMSO koncentrationer i bløddele sammenlignet med brusk og benvæv (29). Transporten af DMSO i blodet var via albuminfraktionen i serum.

3.3 Biotransformation

DMSO kan henholdsvis reduceres til det flygtige dimethylsulfid, DMS, som har en karakteristisk hvidløgssagt lugt eller oxideres til dimethylsulfon (DMSO₂), som udskilles i urin (42, 51).

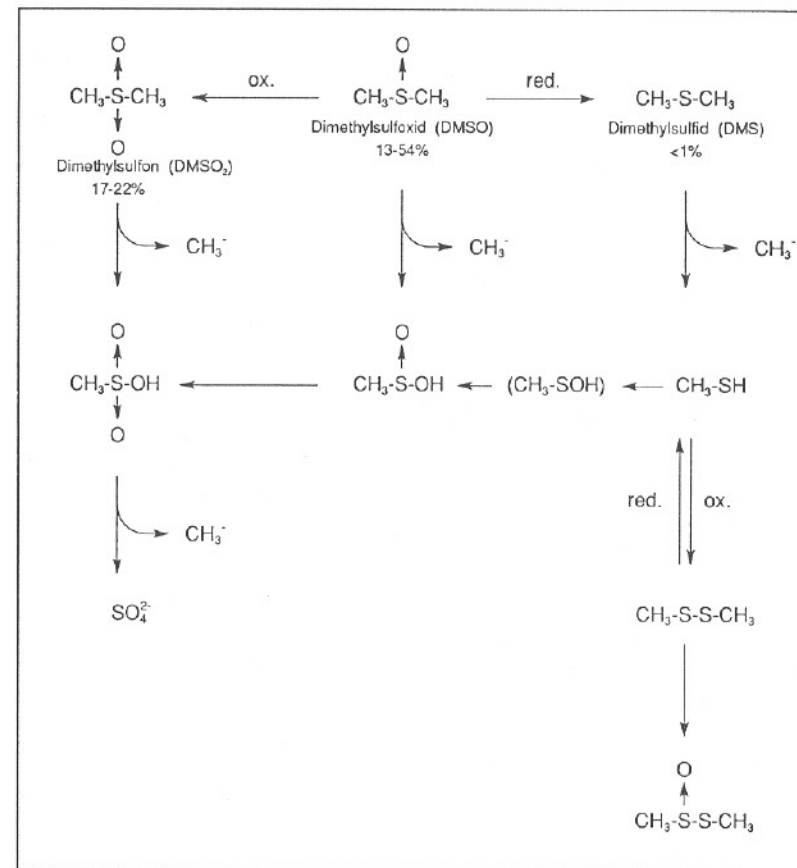
I figur 1 er vist de mulige metaboliske veje for DMSO (91). Kun omdannelsesprodukterne DMS og DMSO₂ er identificeret hos dyr og mennesker, medens de øvrige i figur 1 angivne stoffer er identificeret hos mikroorganismer. DMSO inducerer det mikrosomale oxidationssystem i leveren (25), hvorfor det er sandsynligt at oxidation og reduktion sker via dette system. Gerhards og Gibian (42) har således målt oxidation af DMSO til DMSO₂ af microsomer ved tilstedeværelse af NADPH₂ og oxygen.

DiStefano og Borgstedt fandt metabolisering af DMSO hos hepatectomerede katte og angav, at metaboliseringen var non-enzymatisk (31). Observationen kan imidlertid være en følge af metabolisme af DMSO i andre væv end leveren.

Induktion af det mikrosomale oxidationssystem af f.eks. andre fremmedstoffer må forventes at påvirke metabolismen af DMSO.

3.4 Eliminering

DMSO udskilles primært gennem urinen sammen med oxidationsproduktet DMSO₂. Derudover udskilles DMSO og det flygtige reduktionsprodukt DMS ved udånding. Hos to personer doseret med hudpåsmøring af 2000 mg DMSO i en 90% vandig opløsning blev den udåndede mængde DMSO målt til 1% efter 6



Figur 1. Mulige metaboliske veje for DMSO (91). De anførte procent angiver den relative udskillelse hos mennesker.

timer og 1.5, henholdsvis 3% efter 24 timer (61). I udåndingsluften blev ligeledes målt 4 mg, henholdsvis 9 mg DMS 6 timer efter doseringen, medens der ikke kunne detekteres DMS efter 24 timer.

Udskillelsen af uomdannet DMSO via urin udgjorde mindre end halvdelen af den uoplyste, doserede mængde hos personer doseret intravenøst eller dermalt med [³⁵S]-mærket DMSO (42), og den uomdannede metabolit blev udskilt i løbet af få dage. Dimethylsulfon (DMSO₂) udskilles i urin (42, 51). Gerhards og Gibian fandt en stigende udskillelse af DMSO₂ et døgn efter intravenøs eller dermal dosering af 4 personer med en ikke oplyst mængde [³⁵S]-mærket DMSO. Den udskilte mængde udgjorde mere end halvdelen af den samlede udskillelse af DMSO og DMSO₂ (42).

Hos forsøgspersoner, som blev doseret med intravenøs injektion med 1000 mg DMSO/kg i 50% vandig opløsning, målt halveringstiden for eliminering af den indgivne dosis af DMSO til 4 dage. Efter en uge var 80% udskilt. Halveringstiden for serum koncentrationen af DMSO var 20 timer. Dermal applicering af 1000 mg [³⁵S]-DMSO/kg medførte en højeste serumkoncentration af DMSO efter 4-8 timer og en halveringstid på 11-14 timer. DMSO₂ havde en halveringstid på 60-70 timer (61).

Hos en person, der fik en dosis på 21000 mg DMSO ad en ikke angivet doseringsvej, målt 3% af dosis som dimethylsulfon i 24 timers urin (50). Hos 2 personer påsmurt 1000 mg [³⁵S]-DMSO/kg af en 70% opløsning i vand, målt udskillelsen i urin af DMSO og DMSO₂ til henholdsvis 13% og 17.8% af dosis (51). Hos 6 personer doseret peroralt med 1000 mg DMSO/kg i en 70% opløsning i vand udskiltes gennemsnitligt 50.8% af dosis som DMSO i urin. Udskillelsen af DMSO₂ i urin udgjorde gennemsnitligt 9.6% af dosis efter 120 timer hos alle 6 personer. Hos 2 personer målt DMSO₂ i urin efter 480 timer til 22% (51). Hos en person doseret peroralt i 14 dage med 500 mg DMSO/kg kunne 70.9% af dosis genfindes i urin efter ialt 560 timer. 53.7% af den udskilte mængde var DMSO og 17.2% var DMSO₂ (51).

Udskillelsen af DMS ved udånding angives hos rotter at udgøre mellem 1 og 6% af den indgivne dosis (111). Elimineringen via fæces er angivet til 10% af den totale dosis efter 24 timer hos peroralt doserede rotter og til 4% hos intraperitonealt og dermalt doserede rotter (111). Kolb et al. fandt, at mellem 0.5 og 2% af dosis af radioaktivt mærket DMSO til kaniner (1000 mg/kg) og hunde (2000 mg/kg) udskiltes via fæces, uafhængig af doseringsvej (61).

6 heste blev doseret intravenøst med 1000 mg/kg DMSO i en 10% opløsning i fysiologisk saltvand, og andre 6 heste fik 100 mg/kg DMSO i en 1% opløsning i fysiologisk saltvand. Den biologiske halveringstid var henholdsvis 8.6±0.3 timer og 9.8±2.2 timer (9). Den biologiske halveringstid af DMSO og DMSO₂ hos rhesus aber doseret peroralt med mavesonde med 3000 mg DMSO/kg i en 50% opløsning i 14 dage var henholdsvis 16 og 38 timer (64).

Sammenfattende skønnes udskillelsen af DMSO hos mennesker at udgøre ialt ca 80% via urin i form af DMSO, 13-54 % og DMSO₂, 17-22%. Resten udskilles via udånding som DMSO, < 5% og DMS, <1% og via fæces (Figur 1).

3.5 Faktorer, som påvirker metabolismen

Da DMSO metaboliseres af det mikrosomale oxidationssystem (42), må det forventes, at andre påvirkninger, som ændrer i disse enzymatiske aktiviteter, f.eks. ved induktion af P450-systemet, vil påvirke metabolismen af DMSO.

4. ALMEN TOKSIKOLOGI

4.1 Akut toksicitet

Akutte toksiske effekter i form af oliguri, hæmolyse, kramper og bevidstløshed er rapporteret hos en patient i intravenøs DMSO behandling for gift med tre daglige doser af 20000 mg DMSO i en 20% opløsning (113).

I et stort studie af akutte effekter af dermal applicering af 1000 mg DMSO/kg på mennesker i Vacaville State Prison fra 1967, fandtes: 1) et forøget antal eosinofile granulocytter i blodet, sandsynligvis som følge af den histaminfrigørende virkning af DMSO. 2) slimhindeirritation. 3) hudirritation med vabledannelse, rødme, udtørring og afskalning. 4) systemiske gener i form af sløvhed, kvalme, hovedpine og svimmelhed (15).

I tabel 1 er opsummeret LD₅₀ bestemmelser på forsøgsdyr (72).

Tabel 1. Enkeldosis - LD₅₀ bestemmelser, mg/kg (72)

Art	iv	ip	sc	po	Dermal
Mus	3800-8900	14006-20600	13900-25600	16500-24600	44000
Rotte	5200-8100	5500-13600	13700	17400-28300	40000-50000
Hamster	6000-8000	-	>14000	>14000	>MDA
Hund	2500-8000	-	-	>10000	>MDA
Abe	4000-8000	-	-	>4000	>MDA

MDA: Maximalt applicerbar dosis

Rotter overlevede følgende luftkoncentrationer af DMSO (37):

8 dyr udsat for 2900 mg/m³ i 24 timer

8 dyr udsat for 2000 mg/m³ i 40 timer

32 dyr udsat for 200 mg/m³ i 30 dage med daglige 7 timers eksponeringer

DMSO var cytotoxisk over for kanin lymphocytter i koncentrationen 0.128 mol/l (1%), men ikke i koncentrationen 0.064 mol/l (0.5%). Cytotoksiciteten blev målt ved tryphanblåfarvning af døde celler (7).

4.2 Virkningsmekanismer

DMSO danner hydrogenbindinger med organiske molekyler og vand og bindingen

er reversibel. Endvidere kan DMSO substituere vand i biologiske systemer. DMSO virker bl. a. ved at ændre i protein og membran konformationer, hvorved der sker ændringer i enzymaktiviteter og membranpenetrationen. DMSO kan således inducere ændringer i elektrolytbalancen, som følge af øget optagelse eller udskillelse i cellerne. Dette er vist bl.a. i isolerede rottehepatocytter, hvor DMSO påvirkede glucose optagelse og flux (86).

Også respirationen i kanin leverhomogenat, målt med Warburg respirometer, blev kompetitivt hæmmet af DMSO i koncentrationer på 1 mmol DMSO/l og højere (8). Den oxidative phosphorylering blev afkoblet in vivo i rottelever fra rotter doseret intraperitonealt med ca 2750 DMSO mg/kg (77). Den mitochondrielle cytochrom oxidase aktivitet steg signifikant til det firedobbelte 2 timer efter injektion. Aktiviteten forblev forhøjet i 5 dage efter intraperitoneal injektion af ca 2750 mg DMSO/kg (30). DMSO virkede ikke som afkobler in vitro af den oxidative phosphorylering i lever mitochondrier fra udoserede dyr inkuberet med 0.1 mmol DMSO/l, hvorimod 0.1 mmol DMS/l afkoblede den oxidative phosphorylering in vitro (77). Disse resultater peger på en toksisk effekt af DMSOs metabolit DMS. Denne antagelse støttes af observationen af øget cytochrom oxidase aktivitet i rotte lever mitochondrier inkuberet in vitro med såvel DMSO som DMS (30).

DMSO og DMS er 'free radical scavenger' og virker derved beskyttende på celler, som udsættes for radioaktiv stråling og nedfrysning. Også i celler udsat for radioaktiv stråling og promotoren TPA til øgning af celletransformationen kunne DMSO mindske celletransformationen (58). Den antiinflammatoriske virkning af DMSO skyldes ligeledes, at DMSO er 'free radical scavenger' (13). DMSO virker antagonistisk på en række stoffer, som metaboliseres til frie radikaler, f.eks. benzen (3), acetaminophen (87). Som et andet eksempel på DMSOs 'free radical scavenger' egenskaber kan nævnes, at DMSO i koncentrationen 1 mmol/l nedsatte den toksiske effekt af såvel Fe³⁺ som røntgenbehandling på muse makrofager fra peritonealvæsken (1). Begge påvirkninger antages at danne frie radikaler.

Dannelse af superoxid radikaler i luftmættet vandholdigt DMSO, tilsat OH⁻ er rapporteret (52), hvorfor forfatterne advarer mod basiske opløsninger af DMSO, som følge af et indhold af frie radikaler.

DMSO virker inducerende på det mikrosomale oxidationssystem (25) og kan derved ændre metabolismen af andre kemikalier. Hassan (48) fandt således øget kolesterol og galdesyre metabolisme hos rotter doseret med 0.26 mmol DMSO/l (2%) i drikkevandet. DMSO nedsatte bioaktiveringen af paracetamol i leveren og dermed levertoksiciteten af paracetamol (55).

Brodberg et al. fandt en hæmning af den mutagene effekt af N,N-dimethylnitrosamin i *Drosophila melanogaster* når stoffet blev opløst i DMSO, antagelig som følge af DMSOs hæmning af metabolismen af stoffet til en mutagen metabolit (16). Også i test for aneuploidi i gær af nocodazol og ethylacetat, som er positive

i dette testsystem, hæmmede DMSO denne effekt (73). Hos Sprague-Dawley rotter og Swiss mus doseret med bleomycin og 5000 mg 50 % DMSO/kg øgedes antallet af bleomycin fremkaldte lungetumorer signifikant, sandsynligvis som følge af øget metabolisme (47).

DMSO har antiinflammatorisk aktivitet i eksperimentelle modeller, ved akutte muskuloskeletale skader, akutte traumatiske eller inflammatoriske skader på centralnervesystemet, postoperativt hvor ødemer forventes, i infektiøse eller septiske tilstande (13).

DMSO stimulerer differentieringen af en række cancercellelinier, bl.a. humane melanom celler (100), humane myeloide leukemi celler HL60 (14) og muse hepatom celler (49).

DMSO øger permeabiliteten af en række andre stoffer gennem hud, f.eks. hexopyrronium bromid, naphazolin hydrochlorid og fluocinolon acetonid (105), alkanoler (2), tetrachlorsalicylanilid (60), hydrocortison og testosteron (69).

4.3 Almene fund

Følgende effekter af DMSO efter indgivelse af høje doser er opsummeret (54): Øget membran penetration og membran transport, effekter på bindevæv, antiinflammation, nedsat nerveledning (analgesi), bakteriostatisk, diuretisk, synergistisk eller antagonistisk til andre medikamenter, cholinesterase hæmmer, øget resistens over for infektion, vasodilation, muskel afslapning, nedsat blodplade aggregation, påvirkning af serum kolesterol.

Albino rotter i grupper på hver 20 dyr blev doseret peroralt med mavesonde med 400, 7050 og 14100 mg DMSO/kg/dag (2 ml af en 20% opløsning af DMSO i vand, 8 ml af en 80% opløsning og 16 ml af en 80% opløsning) i 13 uger (104). Den højeste dosis var nær ved lethal idet kun 2 dyr overlevede efter 8 uger. Hos disse dyr sås blodfyldte organer (hyperemi) og i alle dosisgrupper sås en nedsat vægtøgning.

I et celle-kultur system for toksicitetsbestemmelse er fundet god overensstemmelse mellem lav in vitro toksicitet i 5 celle linier, hvor den højest tolererede dosis var ca. 300 mmol DMSO/l og let øjenirritationen, målt ved Draize test (10).

5. ORGANEFFEKTER

5.1 Hud og slimhinder

Hudpåvirkninger som erythem, brændende fornemmelse, blærer og rødme er rapporteret efter hudpåsmøring af DMSO (60,88). Hudpåsmøring af DMSO over længere tid medførte udtørring og afskalning af huden. Da blandingen af DMSO

med vand er en exoterm proces, sker der en opvarmning af hudområder, som påsmøres DMSO.

Et større studie af effekter af DMSO på mennesker doseret med hudpåsmøring af 1000 mg DMSO/kg per dag i 14 dage og 90 dage er gennemført på fængselsindsatte (15). Appliceringen foregik ved indgnidning af en 80% DMSO opløsning på huden om aftenen efter vask. Optagelsen af hele den foreskrevne dosis kunne tage op til 2 timer. I gruppen af 65 personer, som deltog i 14 dages forsøget, havde 10 personer øget antal eosinophile granulocytter, medens der ikke sås dette hos de 33 kontrolpersoner. Der optrådte hudirritationer i form af hævelse, rødme, udtørring og afskalning af huden. Disse effekter var reversible, idet huden var normal efter 3 uger.

Hunde og rhesus aber blev påsmurt DMSO i doser på 3300-33000 mg/kg om ugen i 26 uger. Det eneste rapporterede fund var blæredannelse og rødme af huden, hvor påsmøringen foregik. Hudpåvirkningen var reversibel (103).

DMSOs effekt på hudpermeabiliteten er målt in vitro på hudprøver fra læg eller ben. DMSO øgede penetrationsraten af tritieret vand, således at såvel øget koncentration som eksponeringstid satte penetrationen af vand gennem huden op. Stigningen i permeabilitet var delvist reversibel efter fjernelse af DMSO fra mediet. Reversibiliteten var afhængig af den tilsatte DMSO koncentration. I koncentrationen 1 mol vand : 1 mol DMSO var reversibiliteten i permeabilitetsstigningen størst (4).

Hudapplikation af DMSO på nøgne mus og ikke nøgne mus ved hjælp af DMSO-vædet gaze på 2 cm² barberet hud i 5 minutter om dagen i 8 uger medførte signifikant større længde på kløerne (75). Der er ikke givet oplysninger om dosis.

5.2 Luftvejene

Influenzalignende symptomer, udtørring af slimhinder, dårlig ånde, åndenød, tør hals og hoste er beskrevet som bivirkning efter DMSO behandling hos mennesker (88).

Hos grupper af 8 rotter eksponeret for aerosoler med DMSO med 2900 mg/m³ i 24 timer, 2000 mg/m³ i 40 timer og 1600 mg/m³ i 4 timer sås pletter i områder af alveolerne i større hyppighed end hos kontroldyrerne (37). Hos kaniner eksponeret for en tåge af DMSO blev observeret ødemer i lungerne (107), refereret i (37).

5.3 Lever

Peroral administration af 2500 mg/kg om dagen i 6 uger til mus medførte leverdegeneration (19).

5.4 Nyrer

Nyretoksicitet i form af tubulær nephritis er rapporteret hos intraperitonealt doserede mus, hvor dosis var 2500 mg DMSO/kg givet i 50% DMSO opløsning i 33 daglige injektioner i (20).

I et studie af nyretoksiciteten injiceredes dagligt i en periode på 28 dage henholdsvis 2000 og 4000 mg DMSO/kg intraperitonealt som 40% opløsning i fysiologisk saltvand i grupper på 10 han og 10 hun Sprague-Dawley rotter. Sammenlignet med kontrolgruppen, som fik fysiologisk saltvand, sås en større dødelighed og en signifikant væksthæmning i de doserede grupper. Serum koncentrationer af urinstof og kreatinin og in vitro optagelsen af p-aminohippurat og methylnicotinamid i vævsstykker af nyrebarken hos de doserede dyr var ikke forskellig fra kontrolgruppen. Forfatterne konkluderede, at DMSO ikke har betydelige toksiske effekter på nyrerne hos den undersøgte art, rotter (101).

Diuresen steg til det firedobbelte hos aber doseret intravenøst med 2000-3000 mg DMSO/kg i 40% opløsning, sammenlignet med kontroldyr (27).

DMSO i koncentrationsområdet 135 - 223 mmol/l er fundet osmotisk aktivt i perfunderede distale tubuli i rottenyrer (33).

Den osmotiske aktivitet af DMSO kan være forklaringen på det øgede diurese efter DMSO eksponering.

5.5 Mave-tarm kanal

Symptomer som dårlig ånde, kvalme, tør hals, opkastning, diarre, forstoppelse, appetitløshed og blødning i tarmen er rapporterede bivirkninger af DMSO udsættelse ved hudpåsmøring (15).

5.6 Hjerte og kredsløb

Blodudtrædninger hos patienter i forbindelse med anthracyclinindsprøjtninger i armen kunne lindres ved lokal påsmøring af 99% DMSO (84).

Puls og respiration øgedes i frekvensen hos aber, umiddelbart efter injektion af 3000 mg DMSO/kg i en 40% opløsning. Efter 15-25 minutter var puls og respiration tilbage på udgangsniveau (27).

Hos katte anæstetiseret med pentobarbital (35 mg/kg, intravenøst) og doseret intravenøst med 110 - 880 mg DMSO/kg (0.1-0.8 ml/kg) er fundet en dosisafhængig stigning i blodtryk (108). Pulsen var højere ved 880 mg DMSO/kg sammenlignet med 110, 220 og 440 mg DMSO/kg. Blodtryk og puls uden DMSO injektion er ikke oplyst, og forfatterne konkluderer modsat af de tabellerede måleværdier, at DMSO havde en hypotensiv effekt på kattene, tillige med et fald i pulsfrekvensen. Undersøgelsens værdi må derfor betragtes som tvivlsom.

I isolerede rottehjerter perfunderet med DMSO opløsninger i koncentrationerne 0, 22 og 128 mmol/l (0, 0.17, 1.0 %) fandtes dosisafhængig fald i perfusionstrykket som følge af vasodilation (39).

Hos kaniner med kolesterol induceret åreforkalkning (atherosclerose) undersøgtes DMSOs effekt på bindevævsfortykkelsen gennem dosering af kolesterolholdigt diæt sideløbende med DMSO holdigt drikkevand. Læsioner på aorta blev hæmmet 50% med DMSO dosis på 1500 mg/kg og sås ikke ved doser på 3500, 5500 og 9100 mg/kg (28).

5.7 Blod og bloddannende organer

Hos en patient i behandling for hjerneødem med intravenøs injektion af 1000 mg DMSO/kg i en 20% opløsning skete der kraftig hæmolyse (95). Hos personer påsmurt 1000 mg DMSO/kg i 14 dage fandt man et øget antal eosinophile granulocytter hos 10 ud af 65 personer, behandlet med DMSO, men ikke hos nogen af de 33 kontrolpersoner (15). Hæmolyse og eosinofili er rapporteret som bivirkning hos mindre end 1 % af DMSO behandlede patienter (88).

Infusion af 1000 mg DMSO/kg i 20 og 40% opløsninger i fysiologisk saltvand til heste medførte hæmolyse, hvorimod dette ikke blev observeret ved anvendelse af 10% opløsning af DMSO (9).

DMSO hæmmer blodkoagulationen, når det tilsættes blod i koncentrationer over 0.64 mol/l (5%) (13). Daglige hudpåsmøringer af 0.11 mg og 0.055 mg (100 µl) DMSO i henholdsvis 100% og 50% opløsning på Sprague Dawley han- og hunrotter i 14 dage medførte påvirkning af blodkoagulation (68). I gruppen af hanrotter påsmurt 50% DMSO opløsning fandtes signifikant længere koagulationstid og en signifikant mindre vægtøgning i sammenligning med kontroldyr påsmurt vand. I gruppen af hanrotter påsmurt 100% DMSO var antallet af blodplader signifikant øget. Dyrenes vægt og antallet af dyr i hver gruppe er ikke oplyst, hvorfor relevansen af studiet er svært at vurdere.

5.8 Det centrale nervesystem

Bivirkninger som sløvende effekt, hovedpine, svimmelhed og smerter i øjnene er rapporteret hos patienter behandlet med DMSO (88), og hos personer påsmurt 1000 mg DMSO/kg dagligt i op til 90 dage (15).

DMSO indgivet intravenøst og intraperitonealt i høje doser på 5500 mg/kg i form af en 50% opløsning viste en analgetisk effekt i haleklemme og hot-plate test på Sprague Dawley rotter. Den analgetiske effekt af DMSO er på linie med den analgetiske effekt af morfin, men der sker ikke en hæmning af effekten ved naloxon dosering, hvorfor DMSO ikke virker via opiat receptorerne (45).

En russisk undersøgelse af anti stress effekt på rotter af intraperitoneal injektion

af 1000 mg DMSO/kg/dag i 3 uger viste ikke signifikante ændringer i Open Field test af DMSO. DMSO modvirkede effekten af samtidig stress fremkaldt bl.a. med smerte (66). Dette er i overensstemmelse med den ovenfor beskrevne analgetiske effekt af DMSO.

Intraperitoneal administration af 5500-11000 mg DMSO/kg (5.0 -10 ml/kg) til mus påvirkede CNS: Nedsat årvågenhed (alertness), respiration, tonus og legemstemperatur (108).

DMSO i koncentrationer op til 128 mmol/l (1%) påvirker den neuromuskulære transmission ved at hæmme acetylcholinesterase i muse diaphragma (76). I højere koncentrationer antages DMSO at have en uspecifik effekt på frigørelse af neurotransmittere som følge af en 'fusogen' effekt, en reduktion i energibarrieren, der skal overskrides, før der sker fusion af membraner og frigøres transmitter.

I isolerede muskelvæv inkuberet med DMSO i koncentrationsområdet 7 mmol/l-0.7 mol/l (0.5-50 ml/l) blev målt en hæmning af kontraktioner induceret af acetylcholin ($1.10 \cdot 10^7$ mol/l), histamin ($6.51 \cdot 10^6$ mol/l) og barium ($7.38 \cdot 10^4$ mol/l) ved DMSO koncentrationer større end 56 mmol/l (4 ml/l).

DMSO i koncentrationer over 0.64 mol/l (5%) hæmmede neuritmodning af hønse-embryo dorsalrod ganglieceller (92).

En påvirkning af differentieringsprocesserne i neuroner fra hypofysen i primær cellekultur, tilsat 0.128 mol DMSO/l (1%) er rapporteret (97).

5.9 Det perifere nervesystem

DMSO påvirker også det perifere nervesystem via den ovenfor beskrevne påvirkning af nerveledningforhold (76).

5.10 Knogler

DMSO optages i knogler (61), men der er ikke fundet oplysninger om skadelige effekter på disse.

5.11 Øjne

Lokal administration af 125 mg DMSO i 50% vandig opløsning pr øje om dagen til patienter med retinitis pigmentosa eller med macular degeneration medførte ingen ændringer (40) ligesom en stor undersøgelse af mennesker påsmurt 1000 mg DMSO/kg om dagen i 90 dage ikke medførte unormale fund ved slit lampe undersøgelse, ophthalmoskopisk undersøgelse, brydningsforhold, tonometri og synsfelttest (15).

Hos 55 patienter med scleroderma sår på hænderne gennemførtes en randomiseret dobbelt blind undersøgelse af effekter på øjnene ved neddykning af hænderne i

henholdsvis 70% DMSO, 2% DMSO og fysiologisk saltvand 3 gange dagligt i 15 minutter i 12 uger. Der var ikke forskelle i synsskarpheden, ændringer i øjenlinsen eller udvikling af katarakt mellem de tre grupper. Den maksimale dosis af DMSO beregnedes til 2600 mg/kg/dag (99).

Gentagen administration af DMSO til forsøgsdyr resulterede i ændringer i linsen hos forsøgsdyr. Ændringer i brydningen i øjenlinsen påvirkede synet og gav myopia hos dyrene. Graden af skade på linsen var direkte afhængig af koncentration og varighed (93).

Ændringer i det refraktive indeks i linsen er beskrevet efter peroral dosering med mavesonde af rhesus aber i 6 måneder. Dosis var henholdsvis 16.5 mg og 49.5 mg i form af 3 og 9 ml af en 50% vandig opløsning /kg/dag til 4 hun og 4 hanaber i hver doseringsgruppe (6).

Ændringer i øjenlinsen hos en hund doseret peroralt med gennemsnitligt 3800 mg DMSO/kg/dag i 48 dage er fundet (102).

6. IMMUNOTOKSICITET OG ALLERGI

Forskellige grader af lokale hudreaktioner ses efter påsmøring af DMSO: Rødme, kløe og blæredannelse, medens systemiske allergiske reaktioner er sjældne. Rødme af huden efter påsmøring af DMSO ses oftest (60), medens det ikke var muligt at påvise specifik sensibilisering over for DMSO. Allergisk kontakt dermatitis er beskrevet hos en patient i behandling for interstitiel cystitis med DMSO installation (80).

Hos personer doseret dermalt med 1000 mg DMSO/kg om dagen i henholdsvis 14 og 90 dage observeredes et øget antal eosinophile granulocytter i blodet. Dette antages at være en følge af DMSOs histaminfrigørende effekt i huden (15).

DMSO øger penetrationen af en række allergener og fremmer derved allergiske reaktioner. En hæmning af det allergiske respons er beskrevet for metallerne chrom, nikkel og kobolt, som chelateres af DMSO (44).

Tilsætning af 0.385 mol DMSO/l (3%) til carcinoma cellekulturer øgede dannelsen af vævstypeantigener på celleoverfladen og den af forfatterne beskrevne antitumoreffekt af DMSO forklares med øget antigenproduktion (5).

Intraperitoneal injektion af DMSO i mus i 5 uger med henholdsvis 55 mg (0.05 ml), 28 mg (0.025 ml) og 55 mg (0.05 ml) om dagen i uge 1, uge 2 og uge 3-5 ændrede ikke musenes immunrespons på immunisering med røde blodlegemer fra får (18).

7. MUTAGENICITET OG GENOTOKSICITET

DMSO er ikke fundet mutagent i Ames test (74) i koncentrationer op til 0.64 - 1.92 mol/l (100-300 mg/plade). I SOS chromotest, som er en bakterietest for induktion af SOS reparationssystemet, var koncentrationer på $1 \cdot 10^{-5}$ - 0.1 mol/l (7.8 ng/ml - 7.8 mg/ml) negative (11).

I test for induktion af kønsbundne recessive lethaler og tab af kønskromosom hos *Drosophila melanogaster* fandtes ikke mutagen effekt i 1-2 dage gamle hanfluer efter intraabdominal injektion af 0.2 µl DMSO-opløsninger i koncentrationer på 2.5 - 641 mmol/l (0.02 - 5% DMSO). DMSO var imidlertid toksisk, idet dosisafhængig mortalitet og sterilitet blev observeret (78).

I dominant lethal test på Swiss mus med dosering af grupper af 15 hanner med intraperitoneal injektion af henholdsvis 5000, 7500 og 10000 mg DMSO/kg to gange med et interval på 20 timer fandtes (21) øget præimplantations tab i de to højeste doseringsgrupper hos hunner, der var parret med hannerne dagen efter dosering. Der var ikke signifikant øget præimplantationstab hos hunner parret med hannerne 1, 2, 3 og 4 uger efter doseringen. I de højest doserede hanner var mortaliteten efter 4 uger høj: 20% ved 7500 mg DMSO/kg og 73% ved 10000 mg DMSO/kg. Forfatterne konkluderer, at præimplantationstabet hos hunnerne parret med hannerne første uge efter doseringen kan være en toksisk effekt, hvorfor studiet ikke indikerer mutagen potentiale af DMSO i Swiss mus.

I en cytogenetisk undersøgelse af benmarv fra intraperitonealt doserede Sprague-Dawley rotter fandtes en dosisafhængig kromosompåvirkning (57). Hver gruppe med 10 rotter blev injiceret intraperitonealt med DMSO i total volumen på 5 ml/kg per dag i doserne 55 mg, 550 mg, 2750 mg eller 5500 mg/kg (1%, 10%, 50% eller 100%) DMSO i 5 dage. Antallet af chromatid brud og omrokeringer, ringdannelser og dicentriske kromosomer var signifikant større i de doserede grupper sammenlignet med kontrolgruppen. Den højeste dosering var toksisk og medførte et meget højt antal skadede celler per dyr (68.7%) sammenlignet med kontrolgruppen (4%). Forfatterne anfører at DMSOs mutagene aktivitet er klart koncentrationsafhængig og omfatter kromosomstrukturen. Der efterlyses derfor flere undersøgelser af DMSOs genotoksiske effekter i pattedyrssystemer.

Undersøgelser af mutagen effekt af 1.03 - 1.18 mol/l (8-10%) DMSO på gær (112) viste konversion af wild-type gær til petit-mutanter. Mutationen antages at være cytoplasmatisk, idet der sker et skift fra aerob til anaerob metabolisme.

I studier af *Caenorhabditis elegans* (en orm) er fundet effekter på dannelse af synaptiske komplekser i kromosomaggregationen ved koncentrationer større end 0.64 mol/l (5%) i dyrkningsmedium (43). Disse doser var desuden lethale.

DMSO inducerede dosis-afhængige DNA single strand breaks i nyre hos mus, doseret intraperitonealt med 1950-7800 mg DMSO/kg (25-100 mmol DMSO/kg)

(110), men ikke i andre væv. Også in vitro i leukæmiceller er fundet øget antal DNA single strand breaks efter inkubering med 0.24 mol/l (1.9%) DMSO (96). Undersøgelser af single strand breaks i DNA i muse leukæmiceller, induceret af en række DNA skadende påvirkninger tyder på, at DMSO i koncentrationen 0.64 mol/l destabiliserer DNA-chromatin protein interaktionen, hvorved DNA blotlægges og gøres mere følsom for reaktioner med DNA-skadende kemikalier (90). c-myc oncogen antages at have en central rolle i vækst og differentiering af eucaryote celler. DMSO i koncentrationen 0.16 mol/l (1.25%) har en forbigående nedsættende effekt på c-myc mRNA niveau i flere celletyper (24), sandsynligvis fordi transcriptions initieringen hæmmes.

Opsummerende kan siges at DMSO reagerer med elektrophile centre, som findes i bl.a. DNA og kromatin. Derudover påvirker DMSO permeabilitetsforholdene i cellemembranerne med en virkning på organiseringen af kromatidet. Disse effekter af DMSO kan påvises i visse in vitro systemer: In vivo cytogenetiske undersøgelser af mus (57), konversion i gær (112) og påvirkning af kromosomaggregationen hos orm (43). De positive resultater i genotoksicitetstest ses ved toksiske, næsten lethale doser. Sådanne fund bør snarere karakteriseres som resultatet af cytotoxiske og ikke genotoksiske effekter. Til en risikovurdering af DMSOs genotoksiske potens savnes derfor undersøgelser af genotoksiciteten af DMSO i lave doser i følsomme testsystemer.

8. CARCINOGENICITET

Et russisk langtidsforsøg med DMSO på mus og rotter med epikutan applikation og dosering med mavesonde (70) er udført. Af et uoplyst antal rotter doseret med mavesonde med 3000 mg DMSO/kg per uge i 243 injektioner sås de første tumorer efter 11.5 måneder. Totalt fandtes tumorer hos 17 ud af 65 dyr (26.1%). Hos 7 ud af 34 hunner forekom tumorer i mælkekirtler. Der var ikke forskel i forekomsten af tumorer i den eksponerede gruppe sammenlignet med den ubehandlede kontrolgruppe. Der var heller ikke forskel i tumorforekomsten i gruppen af rotter doseret epikutant med 1000 mg DMSO/kg per uge i 82 injektioner og kontrolgruppen. Der fandtes i begge de doserede grupper en signifikant øgning i antallet af hæmoblastomer. Hos mus doseret med mavesonde med 330 mg DMSO/kg om ugen i 198 injektioner fandtes de første tumorer efter 12.5 måneder. Der sås ialt tumorer hos 18 ud af 54 overlevende dyr (33.3%), hvilket var signifikant højere end antallet af tumorer hos 13 kontroldyr ud af 82 dyr (16.2%). Der var ikke forskel i antallet af tumorer hos mus doseret epikutant sammenlignet med kontrolgruppen. Livslængden var større hos DMSO behandlede dyr med tumorer, sammenlignet med kontroldyr med tumorer. Tumorerne udvikledes typisk i lunger, lever, nyre og lymfeknuder. Forfatterne konkluderer at

DMSO har lav carcinogen aktivitet, og ved produktion af DMSO må de personer, som arbejder med stoffet, derfor beskyttes mod direkte kontakt med stoffet. Beskrivelsen af studiet muliggør ikke en detaljeret vurdering, hvorfor det må betragtes som utilstrækkeligt jfr. IARC's kriterier.

Der er ikke fundet carcinogene egenskaber af 200 mg DMSO injiceret subkutant i rotter 2 gange om ugen i 5 uger sammen med henholdsvis H₂O₂ og TiCl₃ og en kombination af begge. Der var 10 rotter i hver gruppe, som blev observeret 1 år (67).

Effekten af DMSO på induktionen af cancer i mælkekirtler hos Sprague-Dawley hunrotter, doseret peroralt med mavesonde med 20 mg dimethylbenzanthracen på deres 48ende levedag, blev undersøgt i tre grupper med hver 50 dyr. Gruppe 1 fik 50 ppm DMSO i drikkevandet tre dage før tumorinduktion og resten af de 18 observationsmåneder. Gruppe 2 fik 50 ppm DMSO i drikkevandet tre dage efter tumorinduktion og resten af tiden. Gruppe 3 fik ikke DMSO, kun tumorinduktion. DMSO udsættelsen medførte en ikke signifikant nedsættende effekt på tumorudviklingen (38).

Methylcholanthren induceret hud carcinogenese i nøgne mus blev signifikant hæmmet med 50% DMSO i applikationsmediet (53). Synergistisk virkning af 0.64 og 1.28 mol DMSO/l (5 og 10%) og fire antineoplastiske stoffer i 5 humane tumor reference cellelinier er rapporteret (89).

Tatematsu et al. har ikke fundet DMSO positiv som promotor i test for levertumorer hos rotter (106).

9. REPRODUKTIONSTOKSICITET

Cajouille et al. doserede 102 drægtige Swiss mus peroralt eller intraperitonealt med DMSO i koncentrationsområdet 5000-12000 mg/kg i 50% opløsning i fysiologisk saltvand på dag 6-12 i drægtighedsperioden. Der blev registreret misdannede lemmer hos 4%, manglende hjerne (anencephali) hos 2% og navlebrok (celosomi) hos 1% af de overlevende fostre hos moderdyr doseret intraperitonealt. Undersøgelsens kvalitet må betvivles, idet antallet af moderdyr, som overlevede hele drægtighedsperioden var mindre end 50% i alle doseringsgrupper og i kontrolgruppen (20).

91 drægtige Wistar AG rotter blev doseret peroralt eller intraperitonealt med 5000-10000 mg DMSO/kg i en 50% opløsning dag 6-12 i drægtighedsperioden. Hos dyrene intraperitonealt doseret med 8000-10000 mg DMSO/kg sammenlignet med kontroldyrene var antallet af resorberede fostre større og fostervægten lavere. Hos 11 af 729 levende fostre fra doserede moderdyr fandtes misdannelser, medens der kun fandtes 1 misdannelse hos 558 fostre af kontroldyr (20). Hos 5 kaniner doseret peroralt med 5000 mg DMSO/kg i en 50% opløsning og hos 5 kaniner doseret

med 4000 mg DMSO/kg ved subkutan injektion på dag 6-14 i drægtighedsperioden fandtes ikke signifikante forskelle i antallet af levende fostre eller fostervægt sammenlignet med kontroldyr doseret med fysiologisk saltvand. Hos et ud af 83 fostre fra doserede moderdyr fandtes celosomi (20).

I et pilot teratogenstudie af Fern (35) fandtes effekter på udviklingen af nervesystemet hos fostre hos hamstre doseret med 550 mg (0.5 ml) DMSO intraperitonealt på dag 8 i drægtighedsperioden. Studiet blev fulgt op af et nyt studie med intraperitoneal injektion af DMSO i koncentrationer i området 50 til 8250 mg/kg på dag 8 i drægtighedsperioden til hamstre i grupper af 5 dyr. På 11 dage gamle fostre sås teratogene effekter ved doser på 2500 mg/kg og større (36). Effekterne var exencephali, fusion af ribben, microphthalmi, misdannelser af lemmer og ganespalte. Der fandtes ikke signifikante effekter på moderdyrenes vægt og det histologiske udseende af placenta.

31 Sprague-Dawley rotter blev undersøgt efter subkutan injektion af 10250 mg DMSO/kg på dag 8, dag 8 og 9 og dag 8, 9 og 10 i drægtighedsperioden. I alle tre grupper fandtes resorptioner, men kun i gruppen doseret dag 8, 9 og 10 var forskellen signifikant sammenlignet med kontrolgruppen. Et tilsvarende fald i antallet af levende fostre sås i gruppen af dyr doseret tre dage. I undersøgelsen fandtes ingen grove eller skelet misdannelser i de 338 fostre, som var levende (56).

Intraperitoneal administration af 5500 mg DMSO/kg til 12 drægtige hamstre på dag 8 i drægtighedsperioden medførte forsinket lukning af neuralrøret (71).

Drægtige mus blev på dag 9 i drægtighedsperioden neddyppet med den bagerste del af kroppen i 20 sekunder i henholdsvis 0.04, 0.4 og 4% DMSO opløsninger i vand (98). Der fandtes et signifikant dosisrelateret fald i kuldstørrelse. Unormale embryoner med blødninger og åbne hovedfolder (neuralrør) fandtes hos henholdsvis 60, 68 og 87% af embryonerne i de tre dosisgrupper sammenlignet med 4% af embryonerne i kontrolgruppen. Undersøgelsen angiver at neddyppningen i 0.04% DMSO i 20 sekunder svarer til en blodkoncentration på 19 ppm, fundet i whole embryo studier. Forfatteren konkluderer at yderligere studier i lavdosisområdet er nødvendige for bestemmelse af den non-teratogene dosis. Der er imidlertid ikke redegjort for den toksiske påvirkning af moderdyrene, hvorfor det ikke er muligt at afgøre om det dosisrelaterede øgede antal unormale embryoner skyldes en føtotoksisk effekt eller en specifik teratogen effekt.

DMSO virkede antagonistisk på secalonsyres teratogene effekter på mus ved samtidig intraperitoneal injektion af 30 mg/kg secalonsyre i buffer med 1.28 og 2.56 mol DMSO/l (10 og 20%). 3.85 mol DMSO/l (30%) øgede antallet af føtale resorptioner (32).

Opsvulmen og blæredannelse hos hønsefostre doseret dag 4 med 22 mg (0.02 ml) 50% DMSO opløsning er rapporteret (17). Ud fra målinger af Na og K koncentrationer og osmotisk tryk konkluderede forfatterne, at nogle af de DMSO

inducerede misdannelser skyldes fysiologiske forstyrrelser. Hos hønsefostre doseret med injektion af 0.001 ml af en 90% DMSO opløsning, (63) blev skeletdannelsen påvirket ved injektioner i stadie 17-20 ud af 23 stadier i den 10 dage lange klækningsperiode. Forfatterne angiver skader på somitterne som årsag.

Cajouille et al. fandt teratogene effekter på 72 timer og 96 timer gamle hønsefostre i doser tæt på LD₅₀: 10.3 mg/embryo ved 72 timer og 12.2 mg/embryo ved 96 timer gamle fostre. De teratogene effekter på 72 timer gamle fostre fandtes på næb og øjne (20). På 96 timer gamle fostre sås også misdannelser af lemmer.

Cajouille et al. konkluderede at DMSO er teratogen på hønsefostre, mens der hos pattedyr kun ses effekter ved relativt høje, toksiske og gentagne doser og, at der en vis homologi i typen af teratogene skader hos de undersøgte arter.

I whole embryo toksicitetsstudie med inkubation af 10.5 dage gamle rottefostre i 48 timer er DMSO fundet embryotoksisk i koncentration på 0.32 mol/l (2.5%) i kulturmediet, men ikke med 0.064 mol/l (0.5%). Embryonerne døde i kulturmedie med 2.5% DMSO (59).

10. SAMMENHÆNG MELLEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

Et større studie af effekter af DMSO på mennesker doseret med hudpåsmøring af 1000 mg DMSO/kg per dag i 14 dage og 90 dage er gennemført på fængselsindsatte (15). Appliceringen foregik ved indgnidning af en 80% DMSO opløsning på huden om aftenen efter vask. Optagelsen af hele den foreskrevne dosis kunne tage op til 2 timer. I gruppen af 65 personer, som deltog i 14 dages forsøget, havde 10 personer øget antal eosinophile granulocytter, medens der ikke sås dette hos de 33 kontrolpersoner. Der optrådte hudirritationer i form af hævelse, rødme, udtørring og afskalning af huden. Disse effekter var reversible, idet huden var normal efter 3 uger. Følgende systemiske effekter blev bl.a. beskrevet: Sløvhed (52%), hovedpine (42%), kvalme (32%), svimmelhed (18%), brændende eller kløende øjne (9%), opkastning (6%). 40 ud af 54 udvalgte personer gennemførte 90 dages undersøgelsen. 12 personer stoppede efter få dage som følge af hudreaktioner, to stoppede efter henholdsvis 31 og 52 dage som følge af problemer med dårlig ånde og personlige årsager. Alle ekponerede personer blev ugentligt øjenundersøgt under doseringen og op til 5 måneder efter. Blod- og urinprøver blev undersøgt for en række biokemiske parametre. En lægeundersøgelse blev gennemført før og efter doseringen. Forfatteren konkluderede, at bortset fra eosinophili fandtes der ikke signifikante ændringer i det store batteri af biokemiske undersøgelser, blod og urin undersøgelser samt specialundersøgelser. Som en klar effekt af hudappliceringen rapporteredes om hudreaktioner og dårlig ånde samt sløvhed, søvnløshed, kvalme, svimmelhed og diarre.

Tabel 4: Sammenligning mellem eksponering og effekt af DMSO.

Art	Dosis	Variation	Effekt	Reference
Inhalation				
Kanin	Uoplyst	Uoplyst	Lungeødemer	(107)
Rotte	200 mg/m ³	7 timer/dag	Dårlig ånde, gullig pels	(37)
Menneske	Uoplyst	5 dage/uge i 6 uger	Dårlig lugt, svimmelhed, kvalme	(23)
Peroral dosering				
Mus	2500 mg/dag	6 uger	Nedsat vækst, lever og nyrepåvirkning	(19)
Rotte	400-14100 mg/kg/dag	13 uger	Forhøjet mortalitet, nedsat vægtøgning	(104)
			Hyperæmi	
Hund	3800 mg/kg/dag	48 dage	Ændringer i øjenlinsen	(102)
Hund	3300-9900 mg/kg/dag	2 år	Øget diurese, ændringer i øjenlinsen	(81)
Kanin	3000-4000 mg/kg/dag	2-34 uger	Forhøjet mortalitet som følge af væskemangel, nedsat ascorbinsyre koncentration i linsevæskan	(34)
Abe	3300 og 9900 mg/kg/dag	6 måneder	Ændringer i øjenlinsens brydningsindex	(6)
Abe	8900 mg/kg/dag	18 måneder	Dødelig dosis	(109)
Mus	330 mg/kg/uge	1 år (?)	Tumorer, øget levetid	(70)
Dermal applikation				
Kaniner	4400 mg/kg/dag	90 dage	Ændringer i linsen	(94)
Hunde	3300-33000mg/kg/uge	26 uger	Dårlig ånde, rødme af hud	(103)
Aber	3300-33000mg/kg/uge	26 uger	Dårlig ånde, rødme af hud	(103)
Svin	4950 mg/kg/dag	90 dage	Ændringer i øjenlinsen	(94)
Svin	1650 mg/kg/dag	123 dage	Ændringer i øjenlinsen	(94)
Menneske	1000 mg/kg/dag	14 dage	Hudpåvirkning, øget antal eosinofile granulocytter, forhøjet transaminase	(15)
Menneske	1000 mg/kg/dag	90 dage	Hudpåvirkning, sløvhed, hovedpine, kvalme	(15)
Intraperitoneal injektion				
Rotter	2000-4000 mg/kg/dag	28 dage	Forhøjet mortalitet, nedsat vækst	(101)
Rotter	1000 mg/kg/dag	3 uger	Ingen ændringer i Open Field test	(66)

I et inhalationsstudie af Fishman et al. (37) blev 32 Sprague-Dawley rotter eksponeret for ca 200 mg DMSO/m³ 7 timer om dagen, 5 dage om ugen i 6 uger. Den karakteristiske hvidløgslugt blev registreret allerede efter første dags eksponering og pelsen blev gullig efter en uge. Der er derudover ikke fundet biokemiske og hæmatologiske afvigelser fra det normale. Det er dog bemærket, at alle dyr, også kontroldyr havde uspecifikke inflammatoriske forandringer i lunger og lever. Hos grupper af 8 rotter eksponeret for aerosoler med DMSO med 2900 mg/m³ i 24 timer, 2000 mg/m³ i 40 timer og 1600 mg/m³ i 4 timer sås pletter i områder af alveolerne i større hyppighed end hos kontroldyrene. Det må bemærkes, at luftkoncentrationerne i den akut toksiske del af dette inhalationsstudie oversteg mætningskoncentrationen på 1555 mg/m³ ved 20° C, og derfor er et studie af effekter af DMSO i aerosolform. Fishman et al. refererer til en japansk undersøgelse af Uranuma fra 1960 (107), hvor der hos kaniner eksponeret for en tåge af DMSO blev observeret ødemer i lungerne. De anfører at de observerede lungeskader hos rotter i deres undersøgelse (37) var tilstede hos såvel eksponerede som kontroldyr, og at skaderne derfor ikke kan relateres til DMSO eksponering. I de akutte eksponeringer sås en våd pels hos dyrene, hvorfor en betydelig optagelse via huden absolut ikke kan udelukkes.

I tabel 2 er angivet sammenhængen mellem dosis og effekt af DMSO ved de undersøgte eksponeringsveje.

11. FORSKNINGSBEHOV

DMSO har et lavt damptryk og en lav mætningskoncentration. Der savnes oplysninger om aktuelle eksponeringsniveauer i arbejdssituationer. Inhalationsstudier af DMSO, som kan bestemme optagelsen via lungerne og systemiske effekter savnes. Der savnes en klarere skelnen mellem generelt toksiske effekter og reproduktionstoksiske effekter, da de gennemførte teratogenundersøgelser er gamle. Studier af DMSOs genotoksiske effekter og effekt som promotor i følsomme undersøgelses-systemer savnes.

12. DISKUSSION OG VURDERING

DMSO har fundet udbredt anvendelse som vehikkel for medikamenter, idet DMSO har en ekstremt høj hudpenetrationsevne. Endvidere har DMSO fundet anvendelse i behandling af gigttilfælde og visse inflammationer. Administrationsvejen ved medicinsk anvendelse af DMSO som vehikkel er typisk dermal, hvorfor langt den overvejende del af litteraturen omhandler toksikologiske undersøgelser af effekter efter dermal applikation. Denne optagelsesvej er relevant i arbejdsmiljøsammen-

hæng, idet DMSO anvendes som opløsningsmiddel, hvor hudkontakt ikke altid kan undgås. DMSO øger derudover hudoptagelsen af en række stoffer betydeligt. Der må derfor antages at være en betydelig risiko for øget optagelse af andre toksiske stoffer, når disse anvendes i DMSO-opløsning, f.eks. i toksicitetsundersøgelser af stoffer med langtidseffekter som allergi og carcinogenicitet. Risikogrupper vil her være laboratorieansatte. Såfremt DMSO anvendes som vehikkel for cytostatika er der ligeledes en risiko for personalet. En markering af DMSOs hudgennemtrængelighed, som anført i den tyske MAK dokumentationen (62) anses derfor for yderst relevant.

De toksiske effekter af DMSO i form af slimhindeirritation, påvirkning af centralnervesystem og af blodbillede, som findes såvel ved dermal applicering som ved peroral dosering, må ligeledes forventes efter inhalation. Der er imidlertid kun rapporteret et inhalationstoksikologisk studie på rotter udsat for ca. 200 mg DMSO/m³ (ca. 60 ppm). I denne undersøgelse fandtes inflammatoriske ændringer i lunger (37). Der savnes derfor yderligere inhalationstoksiske studier ved lavere koncentrationer.

Studier af eksponerede personer indskrænker sig til to rapporter. I en rapport (23) omtales hospitalets personalet på en intensivafdeling, som led af akutte gener i form af kvalme m.m.. Eksponeringen skete i forbindelse med massiv DMSO behandling af en patient, og der er ikke målt for DMSO koncentrationer i luft eller biologiske væsker. Symptomerne svandt ved effektiv ventilation.

I et stort studie af indsatte i et amerikansk fængsel, som fik 1000 mg DMSO/kg påsmurt dagligt i op til 90 dage, fandtes ændringer i blodbillede og centralnervesystemspåvirkninger i form af bl.a. svimmelhed og kvalme, samt hudreaktioner (15). DMSO har et lavt damptryk (0.0493 kPa ved 20°C) og en lav mætningskoncentration. Eksponeringen ved inhalation anses derfor for lav, medens en eksponering ved hudkontakt er meget sandsynlig, idet DMSO er ekstremt hudoptageligt.

De kritiske effekter af DMSO anses for at være irritation og centralnervesystemspåvirkninger i form af bl.a. kvalme og svimmelhed. Som følge af den biologiske aktivitet af DMSO over for bl.a. membranstabilitet og kromosomintegritet kan DMSO i høje doser også bidrage til langtidsvirkninger i form af kræftudvikling og fosterskader. Disse effekter betragtes som mindre relevante i arbejdsmiljø sammenhæng, da doserne hvorved effekterne optræder har været meget høje. Der savnes imidlertid publicerede, velgennemførte undersøgelser af såvel genotoksicitet i pattedyrsceller, teratogenforsøg og carcinogenicitetsforsøg, førend der er grundlag for en farlighedsvurdering af DMSO med hensyn til disse effekter.

Det er væsentligt at bemærke, at de DMSO behandlede dyr i det eneste rapporterede langtidscyreforsøg (70) havde en større livslængde end kontroldyrene. Tilsvarende observationer er bl.a. set med antioxidanten butyleret hydroxytoluen (BHT), hvor rotter doseret livslangt med BHT ligeledes havde en øget livslængde. En øget

tumorfremkomst fandtes først, når man observerede de gamle dyr (83). BHT virker som DMSO som 'free radical scavenger'.

DMSO metaboliseres bl.a. til den flygtige metabolit dimethylsulfid (DMS), der har en karakteristisk svovllugt, som også anføres som gene af personer udsat for DMSO. DMS er langt mere akut toksisk end DMSO, idet peroral LD₅₀ i rotter for DMS er rapporteret i intervallet 535-3700 mg/kg (85), hvor de tilsvarende værdier for LD₅₀ for DMSO er 17400-28300 mg/kg (72). DMS er ligeledes hud og øjenirriterende og antages at virke som 'free radical scavenger'. Der er ikke fundet rapporterede undersøgelser af teratogene og carcinogene effekter af DMS.

13. SAMMENFATNING

Lisbeth E. Knudsen. 97. Dimethylsulfoxid. Nordisk ekspertgruppe for grænseværdidokumentation. Arbete och Hälsa 1991:37, side 1-37.

Kritisk gennemgang af den litteratur, der er fundet relevant for fastsættelse af en grænseværdi for dimethylsulfoxid (DMSO).

DMSO har en meget lav akut toksicitet og kroniske effekter ses først ved høje eksponeringsniveauer. De kritiske effekter er hud- og slimhindeirritation, påvirkning af det centrale nervesystem og påvirkning af normal cellefunktion, som kan medvirke ved udvikling af kræft og fosterskader. DMSO metaboliseres til dimethylsulfid, som har en hvidløgsagtigt lugt, der opfattes ubehageligt. Ved arbejde med DMSO og toksiske stoffer opløst i DMSO, må der tages særlige forholdsregler til beskyttelse mod hudkontakt, da DMSO er hudgennemtrængeligt og øger optagelsen af stoffer opløst i DMSO.

Der savnes velgennemførte undersøgelser af DMSOs genotoksiske effekter i pattedyrstest samt teratogenicitetsstudier og carcinogenicitetsstudier for at kunne bedømme farligheden af DMSO med hensyn til disse effekter.

Nøgleord: Dimethylsulfoxid, DMSO, hudoptagelse, genotoksikologi, teratogenicitet, carcinogenicitet, irritation, CNS, grænseværdi, dokumentation.

113 referencer.

14. SUMMARY

Lisbeth E. Knudsen. 97. Dimethylsulfoxide. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. *Arbete och Hälsa* 1991:97, pp 1-37.

A critical survey and evaluation of the relevant literature to be used as a basis for establishing an occupational exposure limit for dimethylsulfoxide (DMSO), is presented.

DMSO has a very low acute toxicity and chronic effects are only seen at high exposure levels. The critical toxicological effects are irritation (skin and mucous membranes), CNS effects (dizziness and nausea) and disturbance of normal cell-function, contributing to development of cancer and teratogenic effects. The metabolite dimethylsulfide has an unpleasant garlic sweet odour. DMSO has a low vapor pressure (0.0493 kPa at 20°C). Occupational exposure is most likely by skin-contact and DMSO also greatly enhances the permeability of skin to other substances. Special precautions must be taken to prevent skin-contact.

Further studies on genotoxic, teratogenic and carcinogenic effects are needed for evaluation of hazards of DMSO associated with these endpoints.

Keywords: Dimethylsulfoxide, DMSO, skin penetration, genotoxicology, teratogenicity, carcinogenicity, irritation, CNS, occupational exposure limit, documentation.

In Danish, 113 references.

15. REFERENCER

1. Abok K, Rundquist I, Forsberg B, Brunk U. Dimethylsulfoxide increases the survival and lysosomal stability of mouse peritoneal macrophages exposed to low-LET ionizing radiation and/or ionic iron culture. *Virchows Arch [B]* 46 (1984) 307-320.
1. Abok K, Rundquist I, Forsberg B, Brunk U. Dimethylsulfoxide increases the survival and lysosomal stability of mouse peritoneal macrophages exposed to low-LET ionizing radiation and/or ionic iron culture. *Virchows Arch [B]* 46 (1984) 307-320.
2. Al-Saidan SMH, Selkirk AB, Winfield AJ. Effect of dimethylsulfoxide concentration on the permeability of neonatal rat stratum corneum to alkanols. *J Invest Dermatol* 89(4) (1987) 426-429.
3. Anwar WA, Au WW, Legator MS, Ramanujam VMS. Effect of dimethyl sulfoxide on the genotoxicity and metabolism of benzene in vivo. *Carcinogenesis* 10(3) (1989) 441-445.
4. Astley JP, Levine M. Effect of dimethyl sulfoxide on permeability of human skin in vitro. *J Pharm Sci* 65(2) (1976) 210-215.
5. Bahler DW, Lord EM. Dimethyl sulfoxide induces expression of H-2 antigens on mouse lung carcinoma cells. *J Immunol* 134(4) (1985) 2790-2798.
6. Barnett KC, Noel PRB. Dimethyl sulfoxide and lens changes in primates. *Nature* 214 (1967) 1115-1116.
7. Bartfield H, Goldstein A. Cell-mediated immunity: Its modulation by dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci* 243 (1975) 81-90.
8. Beamer RL, Wynn JE, Ledesma RE. Biochemical interactions of dimethyl sulfoxide I: respiratory inhibition. *J Pharm Sci* 62(4) (1973) 685-687.
9. Blythe LL, Craig AM, Christensen JM, Appell LH, Slizeski ML. Pharmacokinetic disposition of dimethyl sulfoxide administered intravenously to horses. *Am J Vet Res* 47(8) (1986) 1739-1743.

10. Borenfreund E, Shopsis C. Toxicity monitored with a correlated set of cell-culture assays. *Xenobiotica* 15 (1985) 705-711.
11. Brams A, Buchet JP, Crutzen-Fayt MC, Meester C.De, Lauwerys R, Leonard A. A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the Salmonella assay and the SOS chromotest (kit procedure). *Toxicol Lett* 38 (1987) 123-133.
12. Brandt I, Brittebo EB, Larsson Y, Lindqvist N-G, Ullberg S. Selective affinity of dimethyl sulphoxide (DMSO) and 2-amino-4-phenylsulphonylbenzenesulphonamide (NSD 3004) for the large intestinal mucosa of mice. *Acta Pharmacol et Toxicol* 51 (1982) 173-176.
13. Brayton CF. Dimethyl sulfoxide (DMSO). A review. *Cornell Vet* 76 (1986) 61-90.
14. Breitman TR, He RY. Combinations of retinoic acid with either sodium butyrate, dimethyl sulfoxide or hexamethylene bisacetamide synergistically induce differentiation of the human myeloid leukemia cell line HL60. *Cancer Res* 50(19) (1990) 6268-6273.
15. Brobyn RD. The human toxicology of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci* 243 (1975) 497-506.
16. Brodberg RK, Mitchell MJ, Smith SL, Woodruff RC. Specific reduction of N,N-dimethylnitrosamine mutagenicity in *Drosophila melanogaster* by dimethyl sulfoxide. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 10(4) (1987) 425-432.
17. Browne JM. Physiological effects of dimethylsulfoxide (DMSO) on the chick embryo. *Teratology* 1 (1968) 212.
18. Caren LD, Oven HM, Mandel AD. Dimethyl sulfoxide: lack of suppression of the humoral immune response in mice. *Toxicol Lett* 26 (1985) 193-197.
19. Caujolle F, Caujolle D, Bouyssou H, Calvet M-M. Toxicity and pharmacological properties of dimethyl sulfoxide. *C R Acad Sci (Paris)* 258 (1964) 2224-2226.
20. Caujolle FME, Caujolle DH, Cros SB, Calvet M-MJ. Limits of toxic and teratogenic tolerance of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci* 141 (1967) 110-125.
21. Chauhan PS, Aravindakshan M, Aiyar AS, Sundaram K. Evaluation of dimethyl sulfoxide for mutagenicity. *Environ Pollut Hum Health* (1977) 423-437.
22. Cotter DA. The safe use of dimethyl sulfoxide in the laboratory. *Am J Med Technol* 41(5) (1975) 197-198.
23. Coye M, Belanger PL. Health hazard evaluation report No. 80-98-790, San Francisco General Hospital, San Francisco, California, U.S. Department of Commerce, National Technical Information Service, Cincinnati 1981 pp 1-5.
24. Darling D, Tavassoli M, Linskens MHK, Farzaneh F. DMSO induced modulation of c-myc steady state RNA levels in a variety of different cell lines. *Oncogene* 4 (1989) 175-179.
25. De Bruin A. Stimulators of hepatic microsomal enzymes. In DeBruin A (Ed). *Biochemical toxicology of environmental agents*. Elsevier, Amsterdam (1976) 303-360.
26. de la Torre JC (Ed). *Biological actions and medical applications of dimethyl sulfoxide*. Annals of the New York Academy of Sciences New York 411 (1983) 1-404.
27. de la Torre JC, Surgeon JW, Ernest T, Wollmann R. Subacute toxicity of intravenous dimethyl sulfoxide in rhesus monkeys. *J Toxicol Environ Health* 7 (1981) 49-57.
28. Debons AF, Fani K, Jimenez FA, Maayan ML. Inhibition of cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits by dimethyl sulfoxide. *J Pharmacol Exp Ther* 243(2) (1987) 745-757.
29. Denko CW, Goodman RM, Miller R, Donovan T. Distribution of dimethyl sulfoxide-35S in the rat. *Ann N Y Acad Sci* 141 (1967) 77-84.
30. Desai SD, Chetty KG, Pradhan DS. Dimethyl sulfoxide elicited increase in cytochrome oxidase activity in rat liver mitochondria in vivo and in vitro. *Chem Biol Interact* 66 (1988) 147-155.

31. Distefano V, Borgstedt HH. Reduction of dimethylsulfoxide to dimethylsulfide in the cat. *Science* 144 (1964) 1137-1138.
32. ElDeib MMR, Reddy CS. A mechanism of dimethylsulfoxide protection against the teratogenicity of secalonid acid D in mice. *Teratology* 38 (1988) 419-425.
33. Ellison DH, Velázquez HE, Wright FS. Osmotic activity of dimethyl sulfoxide in the renal distal tubule. *Kidney Int* 26(4) (1984) 471-475.
34. Esliä R, Tenhunen T. Dimethyl sulphoxide: lens changes, composition of the anterior aqueous humour and intraocular pressure in rabbits during oral administration. *Acta Ophthalmol* 45 (1967) 530-535.
35. Ferm VH. Teratogenic effect of dimethyl sulphoxide. *The Lancet* (1966) 208-209.
36. Ferm VH. Congenital malformations induced by dimethyl sulphoxide in the golden hamster. *J Embryol exp Morph* 16(1) (1966) 49-54.
37. Fishman EG, Jenkins LJ, Coon RA, Jones RA. Effects of acute and repeated inhalation of dimethyl sulfoxide in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 15 (1969) 74-82.
38. Fletcher WS, Dennis DL. The effect of dimethyl sulphoxide on the induction of breast cancer in the rat. *Ann N Y Acad Sci* 141 (1967) 214-220.
39. Gaither KK, Larsen JB, McDonagh PE. The effects of dimethyl sulfoxide (DMSO) on the coronary microcirculation. *Proc West Pharmacol Soc* 28 (1985) 5-8.
40. Garcia CA. Ocular toxicology of dimethyl sulfoxide and effects on retinitis pigmentosa. *Ann N Y Acad Sci* 411 (1983) 48-51.
41. Garretson SE, Aitchison JP. Determination of dimethyl sulfoxide in serum and other body fluids by gas chromatography. *J Anal Toxicol* 6 (1982) 76-81.
42. Gerhards E, Gibian H. The metabolism of dimethyl sulfoxide and its metabolic effects in man and animals. *Ann N Y Acad Sci* 141 (1967) 65-76.
43. Goldstein P, Magnano L. Effects of dimethyl sulphoxide on early gametogenesis in *Caenorhabditis elegans*: ultrastructural aberrations and loss of synaptonemal complexes from pachytene nuclei. *Cytobios* 56 (1988) 45-57.
44. Grandjean P. Organic sulfur compounds. In Grandjean P (Ed). *Skin penetration: Hazardous chemicals at work*. Taylor and Francis, London (1990) 174-175.
45. Haigler HJ, Spring DD. Comparison of the analgesic effects of dimethylsulfoxide and morphine. *Ann N Y Acad Sci* 411 (1983) 19-27.
46. Harter JG. The status of dimethylsulfoxide from the perspective of the Food and Drug Administration. *Ann N Y Acad Sci* 411 (1983) 1-5.
47. Haschek WM, Baer KE, Rutherford JE. Effects of dimethyl sulfoxide on pulmonary fibrosis in rats and mice. *Toxicology* 54(2) (1989) 197-205.
48. Hassan AS. The effect of dimethyl sulfoxide on cholesterol and bile acid metabolism in rats (42604). *Proc Soc Exper Biol Med* 186(2) (1987) 205-210.
49. Higgins PJ. Response of mouse liver tumor cells to the differentiation-inducing agent dimethylsulphoxide. *Pharmacology* 25(3) (1982) 170-176.
50. Hucker HB, Ahmad PM, Miller EA, Brobyn R. Metabolism of dimethyl sulphoxide to dimethyl sulphone in the rat and man. *Nature* 209 (1966) 619-620.
51. Hucker HB, Miller JK, Hochberg A, Brobyn RD, Riordan FH, Calesnick B. Studies on the absorption, excretion and metabolism of dimethylsulfoxide (DMSO) in man. *J Pharmacol Exp Ther* 155(2) (1967) 309-317.
52. Hyland K, Auclair C. The formation of superoxide radical anions by a reaction between O₂, OH and dimethyl sulfoxide. *Biochem Biophys Res Commun* 102(1) (1981) 531-537.
53. Iversen OH, Thorud E, Volden G. Inhibition of methylcholanthrene-induced skin carcinogenesis in hairless mice by dimethyl sulfoxide. *Carcinogenesis* 2(11) (1981) 1129-1133.

54. Jacob SW, Herschler R. Pharmacology of DMSO. *Cryobiology* 23 (1986) 14-27.
55. Jeffery EH, Arndt K, Haschek WM. Mechanism of inhibition of hepatic bioactivation of paracetamol by dimethyl sulfoxide. *Drug Metab Drug Interact* 6(3-4) (1988) 413-424.
56. Juma MB, Stables RE. Effect of maternal administration of dimethyl sulfoxide on the development of rat fetuses (32148). *Proc Soc Exper Biol Med* 125 (1967) 567-569.
57. Kapp RWJr, Eventoff BE. Mutagenicity of dimethylsulphoxide (DMSO): In vivo cytogenetics study in the rat. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 1 (1980) 141-145.
58. Kennedy AR, Symons MCR. 'Water structure' versus 'radical scavenger' theories as explanations for the suppressive effects of DMSO and related compounds on radiation-induced transformation in vitro. *Carcinogenesis* 8(5) (1987) 683-688.
59. Kitchin KT, Ebron MT. Further development of rodent whole embryo culture: solvent toxicity and water insoluble compound delivery system. *Toxicology* 30 (1984) 45-57.
60. Kligman AM. Topical pharmacology and toxicology of dimethylsulfoxide - part 1. *Jama* 193 (1965) 796-804.
61. Kolb KH, Jaenicke G, Kramer M, Schulze PE. Absorption, distribution and elimination of labeled dimethyl sulfoxide in man and animals. *Ann N Y Acad Sci* 141 (1967) 85-95.
62. Kommission zur Prüfung gesundheitschädlicher Arbeitstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Dimethylsulfoxid. In Henschler ProfDrD (Ed). *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinisch Begründung von MAK-Werten*, Verlag Chemie, Wurzburg (1990) 1-10.
63. Larsen HL, Janners MY. Teratogenic effects of retinoic acid and dimethylsulfoxide on embryonic chick wing and somite. *Teratology* 36 (1987) 313-320.
64. Layman DL, Jacob SW. The absorption, metabolism and excretion of dimethyl sulfoxide by rhesus monkeys. *Life Sciences* 37 (1985) 2431-2437.
65. Leake CD. Biological Actions of dimethyl sulfoxide, *Annals of The New York Academy of Sciences*, New York (1967) 1-671.
66. Levshina IP, Gulyaeva NV, Obidin AB, Kurochkina EV. Antistress effect of dimethylsulfoxide in rats. *Zh Vyssh Nerv Deiat* 37(2) (1987) 350-355 (på russisk, engelsk abstract).
67. Lohs K, Damerau W, Schramm T. Zur fraglichen kanzerogenen wirkung des dimethylsulfoxid (DMSO). *Arch Geschwulstforschung* 37(1) (1971) 1-3.
68. Lox CD. Hematological function in the rat following topical dimethyl sulfoxide treatment. *Research Communications in Substances of Abuse* 2(4) (1981) 423-426.
69. Maibach HI, Feldmann RJ. The effect of DMSO on percutaneous penetration of hydrocortisone and testosterone in man. *Ann N Y Acad Sci* 141 (1967) 423-427.
70. Maksimov GG, Teregulova OV, Pylev LN, Gilev VG, Gubaidullin RM. Study of the blastomogenic effect of dimethylsulfoxide. *Gig Tr Prof Zabol* 5 (1984) 39-40 (på russisk, svensk oversættelse af dele af artiklen).
71. Marin-Padilla M. Mesodermal alterations induced by dimethyl sulfoxide (31235). *Proc Soc Exp Biol Med* 122 (1966) 717-720.
72. Mason MM. Toxicology of DMSO in animals. In Jacob SW, Rosenbaum EE, Wood DC (Eds). *Dimethylsulfoxide. Volume 1. Basic concepts of DMSO*, Marcel Dekker Inc, New York (1971) 113-132.
73. Mayer VW, Goin CJ. Aneuploidy induced by nocodazole or ethyl acetate is suppressed by dimethyl sulfoxide. *Mutat Res* 187(1) (1987) 31-35.
74. McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals. *Proc Natl Acad Sci* 72(12) (1975) 5135-5139.
75. McGraw JL, Greco J. Application of dimethyl sulfoxide to skin of white and hairless mice. *J Appl Tox* 5(1) (1985) 42-43.

76. McLarnon JG, Saint DA, Quastel DMJ. The actions of dimethyl sulfoxide on neuromuscular transmission. *Mol Pharmacol* 30 (1986) 631-638.
77. Mhatre SS, Chetty KG, Pradhan DS. Uncoupling of oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria following the administration of dimethyl sulphoxide. *Biochem Biophys Res Commun* 110(1) (1983) 325-331.
78. Mollet P, Graf U, Würzler FE. Toxicity and mutagenicity of dimethyl sulfoxide in two strains of drosophila melanogaster. *Archiv fur Genetik* 47 (1974) 184-190.
79. NIOSH. Registry of toxic effects of chemical substances. National occupational exposure survey 1983, NIOSH, Rockville 1987
80. Nishimura M, Takano Y, Toshitani S. Systemic contact dermatitis medicamentosa occurring after intravesical dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis. *Arch Dermatol* 124(2) (1988) 182-183.
81. Noel RB, Barnett KC, Davies RE, Jolly DW, Leahy S, Mawdesley-Thomas E, Shillam KWG, Squires F, Street AE, Tucker WC, Worden AN. The toxicity of dimethyl sulphoxide (DMSO) for the dog, rat and rabbit. *Toxicology* 3 (1975) 143-169.
82. Ogata M, Fujii T, Yoshida Y. Quantitative determination of urinary dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone by the gas chromatograph equipped with a flame photometric detector. *Ind Health* 17(2) (1979) 73-78.
83. Olsen P, Meyer O, Bille N, Würtzen G. Carcinogenicity study on butylated hydroxytoluene (BHT) in Wistar rats exposed in utero. *Food Chem Toxicol* 24(1) (1986) 1-12.
84. Olver IN, Aisner J, Hament A, Buchanan L, Bishop JF, Kaplan RS. A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation. *J Clin Oncol* 6(11) (1988) 1732-1735.
85. Opdyke DLJ. Fragrance raw materials monographs. Dimethyl sulphide. *Food Cosmet Toxicol* 17(4) (1979) 365-368.
86. Parafita M, Fernandez-Otero MP, Marco J. Influence of dimethylsulphoxide on the functional state of isolated rat hepatocytes. *Gen Pharmacol* 14(5) (1983) 533-535.
87. Park Y, Smith RD, Combs AB, Kehrer JP. Prevention of acetaminophen-induced hepatotoxicity by dimethyl sulfoxide. *Toxicology* 52 (1988) 165-175.
88. Parker WA, Bailie GR. Current therapeutic status of DMSO. *Can Pharm J* 115(7) (1982) 247-251.
89. Pommier RF, Woltering EA, Milo G, Fletcher WS. Cytotoxicity of dimethyl sulfoxide and antineoplastic combinations against human tumors. *Amer J Surg* 155(5) (1988) 672-676.
90. Pommier Y, Zwelling LA, Mattern MR, Erickson LC, Kerrigan D, Schwartz R, Kohn KW. Effects of dimethyl sulfoxide and thiourea upon intercalator-induced DNA single-strand breaks in mouse leukemia (L1210) Cells. *Cancer Res* 43 (1983) 5718-5724.
91. Rammner DH, Zaffaroni A. Biological implications of DMSO based on a review of its chemical properties. *Ann N Y Acad Sci* 141 (1967) 13-23.
92. Roisen FJ. The effects of dimethyl sulfoxide on neurite development in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 243 (1975) 279-296.
93. Rubin LF. Toxicology update of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci* 411 (1983) 6-10.
94. Rubin LF, Barnett KC. Ocular effects of oral and dermal application of dimethyl sulfoxide in animals. *Ann N Y Acad Sci* 141 (1967) 333-345.
95. Samoszuk M, Reid ME, Toy PTCY. Intravenous dimethylsulfoxide therapy causes severe hemolysis mimicking a hemolytic transfusion reaction. *Transfusion* 23(5) (1983) 405.
96. Scher W, Friend C. Breakage of DNA and alterations in folded genomes by inducers of differentiation in friend erythroleukemic cells. *Cancer Res* 38 (1978) 841-849.

97. Schilling KL, Pilgrim C. Developmental effect of dimethyl sulfoxide on hypothalamo-neurohypophysial neurons in vitro. *J Neurosci Res* 19 (1988) 27-33.
98. Schmitt PT. Dimethyl sulfoxide induced teratogenesis in ICR mouse embryos following external application of DMSO to the dam on day 9 of gestation. *Bios* 57(2-4) (1988) 95-98.
99. Shirley HH, Lundergan MK, Williams HJ, Spruance SL. Lack of ocular changes with dimethyl sulfoxide therapy of scleroderma. *Pharmacotherapy* 9(3) (1968) 165-168.
100. Siracky J, Blasko M, Borovansky J. Stimulation of differentiation in human melanoma cells by dimethyl sulphoxide (DMSO). *Neoplasma* 32(6) (1985) 685-688.
101. Small A, Ide RS. Failure to detect nephrotoxicity of chronically administered dimethyl sulfoxide (DMSO) in rats. *Cryobiology* 13 (1976) 328-333.
102. Smith ER, Hadidian Z, Mason MM. The single - and repeated - dose toxicity of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci* 141 (1967) 96-109.
103. Smith ER, Hadidian Z, Mason MM. The toxicity of single and repeated dermal applications of dimethyl sulfoxide. *J Clin Pharmacol* 8 (1968) 315-321.
104. Sommer S, Tauberger G. Toxikologische untersuchungen mit dimethylsulfoxid. *Arzneimittelforschung* 14 (1964) 1050-1053.
105. Stoughton RB, Fritsch W. Influence of dimethylsulfoxide (DMSO) on human percutaneous absorption. *Arch Dermatol* 90 (1964) 512-517.
106. Tatematsu M, Hasegawa R, Imaida K, Tsuda H, Ito N. Survey of various chemicals for initiating and promoting activities in a short-term in vivo system based on generation of hyperplastic liver nodules in rats. *Carcinogenesis* 4 (1983) 381-386.
107. Uranuma T. An experimental study on the toxicity of dimethyl sulfoxide as a solvent. *Igaku Kenkyu* 30 (1960) 2235-2261 (Japansk, refereret i 37.).
108. Varma RK, Kaushal R, Thomas GP, Junnarkar AY, Singh PP, Tripathi RM. Evaluation of dimethyl sulfoxide as a solvent in pharmacological experiments. *Indian J Exp Biol* 25 (1987) 758-760.
109. Vogin EE, Carson S, Cannon G, Linegar CR, Rubin LF. Toxicology evaluation of oral and dermal treatment of primates with DMSO. *Toxicol Appl Pharmacol* 14 (1969) 635.
110. Walles SAS, Erixon K. Single-strand breaks in DNA of various organs of mice induced by methyl methanesulfonate and dimethylsulfoxide determined by the alkaline unwinding technique. *Carcinogenesis* 5(3) (1984) 319-323.
111. Wood DC. Fate and metabolism of DMSO. In Jacob SW, Rosenbaum EE, Wood DC (Eds). *Dimethylsulfoxide. Volume 1. Basic concepts of DMSO*, Marcel Dekker Inc, New York (1971) 133-146.
112. Yee BS, Tsuyuma S, Adams BG. Biological effects of dimethylsulfoxide on yeast. *Biochem Biophys Res Commun* 49 (1972) 1336-1342.
113. Yellowlees P, Greenfield C, McIntyre N. Dimethylsulfoxide-induced toxicity. *Lancet* 2 (1980) 1004-1006.

Insänt för publicering 1991-10-01

Appendix 1.

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av diemethylsulfoxid i luft enligt senaste gränsvärdeslista

Land	mg/m ³	ppm	År	Anm.	Ref.
Danmark	-	100	1988	F	(1)
Finland	-		1987		(2)
Frankrike	-		1988		(3)
Island	-		1978		(4)
Nederländerna	-		1989		(5)
Norge	-		1989		(6)
Sverige	-		1990		(7)
Tyskland	-		1990		(8)
USA (ACGIH)	-		1990-91		(9)
(NIOSH)	-		1990-91		(10)

F = Föreslaget gränsvärde

Referenser till Appendix 1

1. Gränsvärdier for stoffer og 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. Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des lieux de travail. ND 1707-133-88, Cah Notes Doc No 133 (1988).
4. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk), fyrir eiturefni og haettuleg efni i andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggisefirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
5. De nationale MAC-lijst 1989. Arbeidsinspectie P 145, Voorburg. ISSN 0166-8935.
6. Administrative normer for forurensinger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo (1989).
7. Arbeterskyddsstyrelsens förfatningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1990:13, Liber Tryck, Stockholm (1990). ISBN 91-7930-046-4.
8. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1989. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1990). ISBN 3-527-27373-5.
9. 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.
10. Rules and Regulations. Fed. Reg. 54 (1989) 2329-2984.