

**GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE AV
ADMINISTRATIV NORM FOR DIKLORMETAN**

**Direktoratet for arbeidstilsynet
2000**

INNHOLDSFORTEGNELSE

1. STOFFETS IDENTITET: DIKLORMETAN	3
2. GRENSEVERDIER	3
3. FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA	4
4. TOKSIKOLOGISKE DATA OG HELSEEFFEKTER	4
4.1 NÅVÆRENDE KLASSIFISERING	4
4.2 OPPTAK, BIOTRANSFORMASJON OG UTSKILLELSE.....	4
4.3 DIKLORMETANS HELSESKADELIGE EFFEKT	5
4.4 NEVROTOKSISKE EFFEKTER	5
4.4.1 Studier gjort på mennesker	5
4.4.2 Forsøk gjort på dyr	7
4.5 KARDIOVASKULÆRE OG SYSTEMISKE EFFEKTER	7
4.6 REPRODUKSJONSSKADELIGE EFFEKTER	9
4.7 GENTOKSISKE EFFEKTER	9
4.7.1 Tabell over in vitro-studier.	9
4.7.2 Tabell over in vivo-studier hvor diklormetan ble administrert ved inhalasjon.	10
4.8 KARSINOGENE EFFEKTER.....	11
4.8.1 Studier gjort på mennesker	11
4.8.2 Forsøk gjort på forsøksdyr.....	11
4.9 KONKLUSJON.....	12
5. BRUK, FOREKOMST, HÅNDTERING OG TEKNOLOGI	13
5.1 OPPLYSNINGER FRA KRITERIEDOKUMENTET	13
5.2 OPPLYSNINGER I PRODUKTREGISTERET	13
5.3 SAMMENLIGNING AV ANVENDELSESOMRÅDER IFØLGE LITTERATUREN OG REGISTRERINGER I PRODUKTREGISTERET	15
5.4 OPPLYSNINGER FRA ARBEIDSTILSYNET OM ANTALL ARBEIDSTAKERE I BRANSJEN	15
6. MÅLEDOKUMENTASJON	17
6.1 MÅLE- OG ANALYSEMETODER.....	17
6.2 NIVÅ AV EKSPONERING.....	17
7. EVENTUELLE ERSTATNINGSSTOFFER	18
8. NY ADMINISTRATIV NORM	18
9. REFERANSER	18

Grunnlagsdokumentet er blant annet basert på Toxicological profile for methylene chloride (update), U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1998) og Kriteriedokumentet for Metylenklorid, Nordisk ekspertgruppe 1987:29 (Lundberg, 1987). Toxicological profile for methylene chloride er et utkast og er derfor kun benyttet som en oversikt over studier som er gjort på diklormetan. I tillegg er senere studier hentet inn.

1. Stoffets identitet: Diklormetan

Synonymer: Aerothene, DCM, Freon 30, metandiklorid, metylendiklorid, metylenklorid

Cas-nr: 75-09-2

Einecs-nr: 200-838-9

Index-nr: 602-004-003

Elineks-nr: -

2. Grenseverdier

Nåværende administrativ norm: 35 ppm, 125 mg/m³. Anmerkning: K3

Tabell 2.1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Genseverdi, inkl. Anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 Oktober 2000	35 ppm, 122 mg/m ³ HK	
Sverige	AFS 2000:3	35 ppm, 120 mg/m ³ (70 ppm, 250 mg/m ³) HK	Forbud mot yrkesmessig bruk, kan gis dispensasjon
Finland	HTP-ARVOT 1998	100 ppm, 350 mg/m ³ (250 ppm, 880 mg/m ³)	
Storbritannia	EH40/2000	100 ppm, 350 mg/m ³ (300 ppm, 1060 mg/m ³)	
Nederland	De Nationale MAC-lijst 1997-1998	100 ppm, 350 mg/m ³ (500 ppm, 1750 mg/m ³)	
NIOSH	1999	25 ppm (125 ppm)	
OSHA	1999	25 ppm (125 ppm)	
ACGIH	2000-listen	50 ppm A3: anim. karsinogen	Grenseverdi høyere enn anbefalt av NIOSH/OSHA
MAK	1999-lista	100 ppm, 350 mg/m ³ Kars. Kat: 3	
EU	Kommisjonsdirektiv 91/322/EØF Kommisjonsdirektiv 2000/39/EC	—	
Japan	1998-1999	50 ppm, 170 mg/m	Fra 1991

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylformel: CH₂Cl₂

Molekylvekt: 84,93

Damptrykk: 47,5 kPa (20 °C)

Kokepunkt: 40,1 °C

Smeltepunkt: -96,7 °C

Tetthet av væske: 1,326 g/ml (20 °C)

Løselighet: Løselig i etanol, etyleter, acetone, karbondisulfid. Svakt løselig i vann.

Omregningsfaktor: 1 ppm = 3,48 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,288 ppm

Diklormetan har en søt lukt som minner om kloroform, med luktegrense rapportert mellom 4 og 600 ppm. Diklormetan er en fargeløs, ikke-brennbar væske ved romtemperatur. Ved temperaturer over 120 °C, eller i nærvær av fuktighet og UV-lys, kan diklormetan reagere og danne små mengder av hydrogenklorid, karbondioksid og karbonmonoksid, samt spormengder av fosgen.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Nåværende klassifisering

Xn, K3;R215 (mulig fare for kreft).

4.2 Opptak, biotransformasjon og utskillelse

Inhalasjon er den viktigste eksponeringsveien for diklormetan hos mennesker. Diklormetan absorberes raskt i lungene, og det er vist at 70-75 % av inhalert diklormetandamp absorberes hos mennesker (DiVincenzo & Kaplan, 1981). Likevekt for diklormetankonsentrasjonen i blod nås etter 2-4 timers eksponering (DiVincenzo & Kaplan, 1981; McKenna *et al.* 1980). I studien gjort av DiVincenzo og Kaplan (1981), var det en lineær sammenheng mellom likevekts-verdien av diklormetan i blod og eksponeringskonsentrasjonen, der proporsjonalitetskonstanten var ca. 0,008 ppm i blodet per ppm i luft. I tillegg til eksponeringskonsentrasjonen, påvirkes opptaket av diklormetan av andre faktorer, som fysisk aktivitet og % kroppsfett. Dyreforsøk har også vist at diklormetan ved oralt inntak raskt tas opp gjennom magetarm-kanalen (Angelo *et al.* 1986).

Hudopptaket bidrar betydelig til eksponering for diklormetan, som for andre organiske løsemidler. McDougal og medarbeidere (1986) fant i et *in vivo*-forsøk permeabilitetskonstanter for diklormetan over rottehud for konsentrasjoner på 30 000 ppm, 60 000 ppm og 100 000 ppm i luft. Gjennomsnittlig permeabilitetskonstant var 0,28 cm/t, mens den totale mengde som ble absorbert henholdsvis var 34,4 mg, 57,5 mg og 99,4 mg for de 3 konsentrasjonene som ble testet. Diklormetan fordeles til de forskjellige organene via blodsirkulasjonen. Distribusjonsstudier på forsøksdyr har vist at diklormetan og/eller dets metabolitter bl.a. fordeles til lever, nyre, binyrer, lunger, hjerne, muskler, morsmelk og fettvev (Carlsson & Hultengren, 1975; McKenna *et al.* 1982), med høyest konsentrasjon i fettvev og lever. Det er også vist at diklormetan krysser placenta og tas opp i rottefoster (Anders & Sunram, 1982). Diklormetan blir raskt fjernet fra blodet ved opphør av eksponering.

Sluttproduktene fra diklormetan er karbonmonoksid og karbondioksid. Disse produktene dannes trolig ved to ulike stoffskifteveier (se Cargas *et al.* 1986). Den ene veien involverer MFO (mixed function oxidase)-enzymet, med dannelse av CO. Denne stoffskifteveien synes å være den viktigste ved inhalasjon av diklormetan hos mennesker (Stewart *et al.* 1972). Dannelse av CO fører til økt nivå av karboksyhemoglobin (COHb) i blodet, og som en følge av dette synker blodets evne til å transportere oksygen. COHb-nivået hos ueksponerte ligger normalt mellom 0,2-0,7%, men prosentandelen øker proporsjonalt med eksponeringsnivået av diklormetan. Den andre stoffskifteveien involverer enzymet glutation S-transferase (GSTT1-1), med dannelse av CO₂ (Mainwaring *et al.* 1996; Meyer *et al.* 1991). I tillegg til CO₂, dannes det også flere reaktive intermediater som formylklorid, S-klormetylglutation og formaldehyd (Green, 1997; Reitz, 1990). I dyreforsøk er det vist at MFO-veien er viktigst ved lave eksponeringsnivå, mens glutationveien er viktigst ved høye eksponeringsnivå. Mus har en meget høy aktivitet av glutation S-transferase, mens aktiviteten til dette enzymet er svært lav hos mennesker (Green *et al.* 1997).

Hovedmengden av absorbert diklormetan elimineres via utåndingsluften og mindre via urinen. Ca. 5% av inhalert dose diklormetan elimineres uforandret via lungene så lenge biotransformasjonen ikke er mettet (McKenna *et al.* 1982). Ettersom metabolismen av diklormetan er relativt langsom og utåndingen er rask, vil andelen av dose eliminert som metabolitter reduseres med økende eksponering. Dyreforsøk tyder på at lungene er den viktigste eliminasjonsveien også etter oral eksponering.

4.3 Diklormetans helseskadelige effekt

Anundi og medarbeidere (1993) rapporterte om irritativ effekt på øyne og slimhinner i svelg og luftveier hos 12 graffiti-fjernere etter inhalasjon av diklormetan. Arbeiderne arbeidet på undergrunnsbanen og eksponeringen lå over en 8 timers arbeidsdag i gjennomsnitt på 18-200 mg/m³. Det har også tidligere vært vist at diklormetan virker irriterende på øyne (Ballantyne *et al.* 1976; Stewart *et al.* 1974) og hud (se Hall & Rumack, 1990) og sprut eller høyere dampkonsentrasjoner kan føre til skade. Ved svært høye konsentrasjoner kan lungeødem oppstå. Det er vist effekt på nyre hos rotter etter kontinuerlig inhalasjon av 25 eller 100 ppm diklormetan i 100 dager (Haun *et al.* 1972). Flere andre inhalasjonsstudier gjort på rotter og mus viser biokjemiske og histopatologiske endringer (NTP, 1986; Nitschke *et al.* 1988a; Lanes *et al.* 1990; 1993). Det ble ikke funnet studier som har rapportert om effekt på lever hos mennesker.

Vi vil i dette dokumentet gå nærmere inn på de nevrotoksiske, kardiovaskulære, systemiske, reproduksjonsskadelige, gentoksiske og karsinogene effektene til diklormetan.

4.4 Nevrotoksiske effekter

4.4.1 Studier gjort på mennesker

Flere studier gjort på mennesker eksponert for diklormetan har vist at CNS er et viktig målorgan for diklormetan og at det har en nevrotoksisk effekt. Effekten kan være relatert til både diklormetans anestetiske egenskaper (Winneke, 1981) og til CO-indusert hypoksi (Putz *et al.* 1979). Det har også vært påpekt at hypoksi vil forsterke diklormetans anestetiske effekt. De forskjellige hjerneområdene later til å variere i sensitiviteten for diklormetan, og det er rapportert

at fremre hjernebark er mest sensitiv (Rosengren *et al.* 1986). Eksponering for 500-1000 ppm diklormetan har hos mennesker gitt tidlige symptomer på hemming av CNS (Stewart *et al.* 1972; Winneke *et al.* 1976), og eksponering for høye konsentrasjoner ved ulykker har resultert i svimmelhet, sløvhet, kvalme, bevisløshet og død (Winek *et al.* 1981). I arbeidsrelatert sammenheng har det etter kronisk eksponering vært rapportert om diffus toksisk hjerneskade som har resultert i visuelle og auditive illusjoner (von Hanke *et al.* 1974; von Weiss, 1967). Det har også vært rapportert at kronisk høy eksponering for diklormetan kan forårsake degenerering av hjernens bilaterale temporallapp (tap av hukommelse, mentale svekkelser og hodepine).

Gruppen rundt Winneke har gjort en rekke inhalasjonsstudier på diklormetans nevrotoksiske effekt. I en 2-delt studie (Fodor og Winneke, 1971) ble diklormetans nevrotoksiske effekt undersøkt på både rotter og mennesker. Hensikten med første del av studien var å se på eventuelle endringer i søvnmønsteret hos rotter. Forsøksdyrenes søvn-våkenhetsadferd ble vurdert ved å vurdere EEG og EMG, og disse potensialene ble målt over 3 dager. 20 rotter ble plassert i et eksponeringskammer og ble så eksponert for frisk luft første og tredje dag og luft inneholdende 500, 1000 eller 3000 ppm diklormetan andre dag. Studien inkluderte også en kontrollgruppe. Det ble rapportert at kontrolldyrene viste et typisk søvn-mønster, med en aktivitetstopp rundt midnatt og tap av aktivitet ved middagstider (rundt klokken 12). Dette mønsteret var signifikant endret ved eksponering for diklormetan ved at søvnperioden var lengre, fulgt av en betydelig hemmet REM-søvn. Lengden på søvnen økte lineært med eksponeringen. Dette gjaldt imidlertid ikke hemmingen av REM-søvnen, som var betydelig allerede ved 1000 ppm og som ikke økte ved eksponering for 3000 ppm. Tendensen var lik for 500 ppm diklormetan, men langt mindre uttalt.

I andre del av studien ble critical flicker function (CFF) og vigilance performance testet på 12 frivillige kvinnelige forsøkspersoner. Disse to adferdstestene ble benyttet som indikatorer på CNS-funksjonen. Forsøkspersonene ble testet individuelt og var under forsøksperioden plassert i et eksponeringskammer, hvor de ble eksponert for 300 eller 800 ppm diklormetan. Studien inkluderte også en referansegruppe, som besto av 6 av de 12 forsøkspersonene. Det ble rapportert at CFF-verdiene ble signifikant redusert ved begge eksponeringsnivå. Det endelige CFF-nivå var lik for begge eksponeringene, men reduksjonen kom raskere ved den høyeste eksponeringen (800 ppm). Vigilance performance var også signifikant svekket ved begge eksponeringsnivåer. Disse resultatene ble bekreftet i en studie fra 1974 (Winneke, 1974).

I en annen studie gjort av Winneke og medarbeidere fra 1973 ble det også vist at psykomotorisk prestasjon (reaksjonstid, håndpresisjon, stødighet) var redusert hos en gruppe frivillig eksponerte forsøkspersoner sammenlignet med referansegruppen. Eksponeringen var i dette studiet 800 ppm diklormetan i 4 timer. Se ellers oversiktsartiklene fra Winneke fra 1981 og 1982.

Stewart og medarbeidere (1972) viste at visuelt fremkallt respons (VER-test) var påvirket hos mennesker som ble eksponert for 515 - 986 ppm diklormetan i 1-2 timer. I en annen studie av samme gruppe ble det ikke observert effekt på spontant EEG, visuelt vekket respons eller et batteri av kognitive tester hos mennesker som ble eksponert ved inhalasjon for diklormetan opp til 500 ppm (Stewart *et al.* 1974).

Cherry og medarbeidere rapporterte i 1983 om humørendringer hos mennesker som hadde vært akutt eksponert for 28-173 ppm diklormetan, mens det i et tidligere studie på mennesker fra samme gruppe i 1981 ikke ble funnet holdepunkter for nevrologiske eller adferdsmessige endringer ved eksponering for 75-100 ppm diklormetan.

Lash og medarbeidere (1991) undersøkte i en kohort-studie pensjonerte flymekanikere som hadde vært kronisk eksponert for diklormetan. Eksponeringen lå over en 8 timers arbeidsdag i gjennomsnitt fra 105 til 336 ppm diklormetan, med kort-tids eksponeringer fra 395 til 660 ppm diklormetan. Flere variabler ble testet, bl.a. fysiologiske, psykofysiske og psykologiske variabler. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom eksponert gruppe og referansegruppe, men det var en trend mot forskjell i effekt på flere av variablene. Forfatterne konkluderte imidlertid med at kronisk, lav-nivå eksponering for diklormetan ikke ga skader på CNS.

Gamberale og medarbeidere (1975) så i en studie på diklormetans effekt på psykologiske funksjoner som reaksjonstid, korttidshukommelse og tallforståelse, hos 14 friske, frivillige mannlige forsøkspersoner. Hver forsøksperson ble testet gjentatte ganger både ved inhalasjon av ren luft (kontroll) og luft inneholdende 870, 1740, 2600 og 3470 mg/m³ (ca. 250, 500, 750 og 1000 ppm) diklormetan. Prestasjonen under eksponering for diklormetan var ikke signifikant svekket, sammenlignet med referanse (inhalasjon av luft). Det ble imidlertid rapportert om uregelmessigheter i reaksjonstiden ved den høyeste eksponeringen (3470 mg/m³) sammenlignet med referansegruppen.

4.4.2 Forsøk gjort på dyr

Det har også vært utført flere dyreforsøk m.h.p. nevrotoksiske effekter etter eksponering for diklormetan. Det har bl.a. vært vist hemming av motorisk aktivitet og søvnforstyrrelser ved høyere eksponeringsnivå (> 1000 ppm). Gruppen rundt Haglid har gjort flere studier hvor det har vært sett på de biokjemiske og morfologiske effektene på CNS etter kronisk eksponering for diklormetan. Ørkenrotter ble eksponert for 210, 350 eller 700 ppm diklormetan ved inhalasjon i 3 måneder (Rosengren *et al.* 1986). Kun forsøket med ørkenrottene som ble eksponert for 210 ppm ble fullført etter planen, da de to andre gruppene hadde høy mortalitetsrate. Dyrene som ble eksponert for 210 ppm gjennomgikk, etter endt eksponering, en løsemiddelfri periode på 4 måneder for at nervefunksjonen skulle regenereres og restitueres før forsøksdyrene ble undersøkt biokjemisk. Resultatene viste økt konsentrasjon av to astrogliale proteiner, S-100 og GFA, i fremre hjernebark og i sensoriskmotorisk hjernebark. Dette er forenlig med astroglial hypertrofi og/eller proliferasjon, og med astrogliose i disse områdene. Det ble også rapportert om et redusert nivå av DNA i hjernens hemisfærer, noe som indikerte redusert celledetthet. Gruppen bekreftet disse resultatene i en studie som ble gitt ut året etter (Karlsson *et al.* 1987), der det ble funnet redusert nivå av DNA i hippokampus i hjernen hos ørkenrotter etter eksponering for 210 ppm diklormetan i 3 måneder, med en etterfølgende 4 måneders periode uten diklormetaneksponering.

I en annen studie på ørkenrotter gjort av samme gruppe (Briving *et al.* 1986) ble det, etter eksponering for 210 ppm diklormetan ved kontinuerlig inhalasjon i 3 måneder, rapportert om endringer i nivået av forskjellige aminosyrer i nevrotmitter-gruppen. Det ble rapportert om redusert nivå av glutamat, GABA og fosfoetanolamin i fremre hjernebark, mens nivået av glutamin og GABA økte i bakre del av vermis i lillehjernen.

4.5 Kardiovaskulære og systemiske effekter

Personer med hjertesykdommer kan få hjertesmerter (angina pectoris) selv ved lave COHb-verdier pga. begrenset mulighet for å øke blodtilstrømmingen til hjertemuskelen som en respons

på økt oksygenbehov. Flere studier gjort på mennesker (Cherry *et al.* 1981; Ott *et al.* 1983b; Stewart *et al.* 1974) som ble eksponert for diklormetan i konsentrasjoner på 50-500 ppm har derimot ikke gitt signifikante holdepunkter for unormale EKG-registreringer. Det ble heller ikke vist økt mortalitet grunnet iskemiske hjertesykdommer i studier gjort på arbeidere som var eksponert for diklormetan i konsentrasjoner mellom 26 og 1700 ppm (Hearne *et al.* 1990; Ott *et al.* 1983a; Lanes *et al.* 1993).

Soden og medarbeidere (1996) rapporterte i en undersøkelse at arbeidere som var eksponert for diklormetan under produksjon av triacetatfiber hadde gjennomsnittsverdier av COHb i blod som varierte fra 1,77% til 4,0% blant ikke-røkere, og mellom 4,95% og 6,35% hos røkere. Eksponeringsverdiene for diklormetan ble målt individuelt og varierte for ikke-røkere fra 7 ppm til 90 ppm over en 8 timers arbeidsdag. Eksponeringsverdiene for røkere lå i samme område. Det ble vist en dose-effekt sammenheng for ikke-røkere, men ikke for røkere. Det ble ikke observert en akkumulering av COHb etter gjentatt eksponering i løpet av en hel arbeidsuke. Eksponering for gjennomsnittlig 35 ppm diklormetan, som er den nåværende administrative norm for diklormetan, ga et COHb-nivå i blodet hos ikke-røkere på 2,51% og hos røkere på 5,79%. Soden (1993) har tidligere utført en undersøkelse på arbeidere som var kronisk eksponert for diklormetan (opp mot 475 ppm) og sammenlignet disse med ueksponerte arbeidere m.h.p effekter på hjerte, nervesystem eller lever. Det ikke ble funnet alvorlige helseeffekter. Ved å sammenholde resultatene fra disse to studiene konkluderte forfatterne med at COHb-nivået som oppnås etter eksponering for diklormetan på 50 ppm og mindre ikke gir alvorlige kardiovaskulære helseeffekter, verken hos røkere eller ikke-røkere.

Det har derimot i flere studier vært vist at COHb-nivåer i denne størrelsesorden (2-6 %) reduserer tiden det tar for ikke-røkere med hjertesykdom å få hjertesmerter (angina pectoris) eller en økning i arytmier (Aronov *et al.* 1972; Allred *et al.* 1989; Kleinman *et al.* 1989; Sheps *et al.* 1990).

Allred og medarbeidere (1989) undersøkte effekten av økt COHb-nivå i blod hos personer med angina pectoris etter eksponering for CO under aktivitet. Det ble vist at nivå av COHb i blod på 2,0% og 3,9% henholdsvis ga redusert tid før uregelmessig hjerteaktivitet (arytmi) inntraff på 5,1% og 12,1%. Videre ble tiden til det oppsto et anginaanfall redusert med henholdsvis 4,2% og 10,9%. Det ble i studien konkludert med at selv lave nivå av COHb i blod påskynder myokardiskemi under gradert trening hos personer med hjertesykdom.

Aronov og medarbeidere rapporterte allerede i 1972 om 10 angina-pasienter som, etter å ha kjørt på motorveien i stor trafikk, fikk en signifikant reduksjon i treningstiden før et angina-utbrudd. Treningstiden var redusert både like etter og 2 timer etter eksponeringen. Kleinman og medarbeidere (1989) rapporterte også om redusert tid til anginaanfall hos menn med hjertesykdom etter eksponering for CO som resulterte i et COHb-nivå på ca. 3%.

Manno og medarbeidere (1992) rapporterte at konsentrasjonen av karboksyhemoglobin (COHb) i blod var ca. 30% høyere enn normalt hos 2 arbeidere som døde etter akutt eksponering for opp til 168000 ppm diklormetan.

4.6 Reproduksjonsskadelige effekter

På tross av at dyreforsøk har vist at diklormetan krysser placenta og overføres til rottefoster (Anders & Sunram, 1982), er det få som har studert diklormetans effekt på reproduksjonssystemet hos mennesker. Kelly (1988) undersøkte 34 menn som var eksponert for diklormetan ved inhalasjon (gjennomsnittlig konsentrasjon på 68 ppm), i tillegg til muligheter for direkte hudkontakt. Ved siden av dysfunksjon i CNS, klagde 8 av de 34 over smerter i testikkel, bitestikkel eller nederst i mageregionen og hadde en klinisk sykehistorie som var forenlig med infertilitet. Det ble funnet at sæd fra 4 av mennene var subfertil eller infertil m.h.p. motilitet, morfologi og tetthet av sædceller. Arbeiderne var også eksponert for andre kjemikalier. Det finnes flere dyreforsøk som er gjort m.h.p diklormetans reproduksjonsskadelige effekt, med både positive (NTP, 1986; Schwetz *et al.* 1975) og negative (Nitschke *et al.* 1988b; Bornschein *et al.* 1980; Raje *et al.* 1988) funn. National Toxicology Program (1986) rapporterte om testikkelatrofi hos rotter og mus som ble eksponert for 4000 ppm diklormetan i 2 år. Forfatterne mente at disse effektene er sekundære i forhold den ondartede nyveksten av vev (neoplasi), som er beskrevet under "karsinogene effekter".

Schwetz og medarbeidere (1975) eksponerte drektige rotter og mus for 1250 ppm diklormetan. Det ble rapportert om økt insidens av forsinket forbening eller ekstra brystben. I tillegg økte levervekten hos moren. I et annet studie hvor rotter ble eksponert for 4500 ppm diklormetan, økte maternell levervekt, mens fosterets kroppsvekt ble redusert (Bornschein *et al.* 1980; Hardin & Manson, 1980).

4.7 Gentoksiske effekter

Det ble ikke funnet studier hvor det har vært sett på om diklormetan er gentoksiske hos mennesker verken ved dermal applikasjon, oral administrasjon eller inhalasjon. Diklormetan har testet positivt, men også negativt, for gentoksiske effekt i *in vitro*- (tabell 4.7.1) og *in vivo*- (tabell 4.7.2) forsøk i både mammalske celler og prokaryote organismer.

4.7.1 Tabell over *in vitro*-studier.

Celler	Endepunkt	Resultat		Referanse
		Med aktivering	Uten aktivering	
Kinesisk hamster (CHO celler)	Kromosomale avvik	+	+	Thilagar <i>et al.</i> 1983
Kinesisk hamster (CHO celler)	Søsterkromatid utbyttinger	-	-	Thilagar <i>et al.</i> 1983
Mus/lymfoma L5178Y	Kromosomale avvik	+	+	Thilagar <i>et al.</i> 1983
Humane/primære fibroblaster	"Unscheduled" DNA syntese	Ikke testet	-	Jongen <i>et al.</i> 1981
Kinesisk hamster (V79)	"Unscheduled" DNA syntese	Ikke testet	-	Jongen <i>et al.</i> 1981

Kinesisk hamster (V79)	Søster kromatid utbyttinger	(+)	(+)	Jongen <i>et al.</i> 1981
Humane/perifere lymfocytter	"Unscheduled" DNA syntese	-	-	Perocco & Prodi, 1981
<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100)	Genmutasjon	+	+	Gocke <i>et al.</i> 1981

4.7.2 Tabell over *in vivo*-studier hvor diklormetan ble administrert ved inhalasjon.

Art	Eksponering	Effekt	Referanse
Mus	4000 ppm eller høyere i 10 dager.	Signifikant økning i antall søsterkromatid utbyttinger i lungeceller og perifere blodlymfocytter. Kromosomale avvik i lunge- og benmargceller og mikronuklei i perifere blodlymfocytter.	Allen <i>et al.</i> 1990
Rotter	Opptil 3500 ppm i 6 måneder.	Ingen kromosomale avvik i benmargceller.	Burek <i>et al.</i> 1984
Mus (hann) og hamstre	4000 ppm i 6 timer/dag i 2 dager. Synkende kons. tredje dagen.	DNA-protein kryssbindinger ble oppdaget i muselever, men ikke i muselunge og hamsterlunge og -lever.	Casanova <i>et al.</i> 1992
Mus	500 til 4000 ppm 6 timer/dag i 3 dager.	DNA-protein kryssbindinger i lever.	Casanova <i>et al.</i> 1992
Mus	1500 til 4000 ppm, 6 timer/dag i 3 dager.	Øket DNA syntese i lungene, noe som indikerte celleproliferasjon.	Casanova <i>et al.</i> 1992
Mus	150 til 500 ppm, 6 timer/dag i 3 dager.	Det ble ikke oppdaget øket celledeling i lungene eller leveren.	Casanova <i>et al.</i> 1992
Hamster	150 til 4000 ppm, 6 timer/dag i 3 dager.	Ingen bevis for øket celledeling i lever eller lunge.	Casanova <i>et al.</i> 1992
Mus, hunner	2000 ppm, 6 timer/dag, 5 dager/uke i opptil 104 uker.	Det ble kun observert naturlig forekommende svulster i lever og lunge.	Devereux <i>et al.</i> 1993
B6C ₃ F ₁ -mus, hunner	2000 ppm 6 timer/dag, 5 dager/uke i 2 år.	Flere gentoksiske endepunkter i lungeceller	Hegi <i>et al.</i> 1994
Mus, hunner	2000 og 8000 ppm, 6 timer/dag, 5 dager/uke i 2 år.	Statistisk signifikant økning i antall tilfeller av lungekreft. Eksponering i opptil 26 uker nedsatte celledelingen.	Kano <i>et al.</i> 1993
Mus, hunner	2000 ppm, 6 timer/dag, 5 dager/uke i 13 til 78 uker.	Ingen økning i replikativ DNA syntese i leverfoci eller lunge parenchymalceller.	Maranpot <i>et al.</i> 1995
<i>Drosophila</i>		Genmutasjon	Gocke <i>et al.</i> 1981

4.8 Karsinogene effekter

4.8.1 Studier gjort på mennesker

Det har vært gjort flere epidemiologiske studier som har sett på sammenhengen mellom eksponering for diklormetan og kreft. Noen studier har ikke vist økt risiko (Friedlander *et al.* 1978; Hearne *et al.* 1987; 1990; Lanes *et al.* 1993). Andre studier peker mot en økt risiko, men gir ikke klare funn (Gibbs *et al.* 1996; Tomenson *et al.* 1997; Cantor *et al.* 1995; Heinemann *et al.* 1994).

Gibbs og medarbeidere (1996) undersøkte dødsårsakene til 3211 arbeidere som hadde vært eksponert for 50-100 ppm (lavt eksponert gruppe) eller 350-700 ppm (høyt eksponert gruppe) diklormetan. Det ble satt opp en intern referansegruppe med "0" eksponering for diklormetan. Det ble ikke funnet økt mortalitet grunnet kreft verken i lunge, lever, gallegang eller bukspyttkjertel. Det ble derimot rapportert om et dose-relatert økt antall tilfeller av prostatakreft blant menn med ≥ 20 års eksponering. Det ble også funnet en økning i antall tilfeller av kreft i livmorhalsen blant kvinner med ≥ 20 års eksponering, men det ble for denne krefttypen ikke funnet noen dose-respons sammenheng. Studien ga ingen klare funn og kan ikke fastslå noen årsakssammenheng.

Tomenson og medarbeidere (1997) fant en nedgang i antall tilfeller av alle krefttyper i den eksponerte gruppen (gjennomsnittlig 19 ppm diklormetan 8 timer/dag i 9 år) sammenlignet med den ueksponerte referansegruppen. Signifikant lavere antall tilfeller av lungekreft ble forklart med at røyking på arbeidsplassen ikke var tillatt.

Mellom 30-40 % av alle hjernesvulster utgår fra astrocytter i gliaellvevet. En case-kontroll studie gjort på astrocyttisk hjernekreft (Thomas *et al.* 1987) viste at arbeidere som arbeidet med produksjon og reparasjon av elektronisk utstyr hadde en høyere risiko for å få denne krefttypen sammenlignet med andre krefttyper. Dette så ut til å ha en sammenheng med eksponering for løsemidler. Studien var basert på dødsattester. Denne studien førte til at Heinemann og medarbeidere (1994) satte opp en jobbeksponerings-matrise for 6 forskjellige løsemidler (klorerte alifatiske hydrokarboner), deriblant diklormetan, for å se på spesifikke løsemidlers evne til å indukere astrocyttisk hjernekreft. Dødsattester for 741 hvite arbeidere fra petroleums-raffinerier og annen kjemisk industri og som var døde av kreftsvulst i hjerne eller CNS ble undersøkt. Studien inkluderte også en referansegruppe som besto av hvite menn som døde av andre årsaker enn hjernekreft, cerebrovaskulære sykdommer, epilepsi, selvmord eller drap. Referansegruppen var i tillegg matchet med kasus for alder, dødsår og område. Pårørende for begge grupper ble intervjuet for å få utfyllende informasjon om arbeidshistorie, livsstil etc. Det ble i studien rapportert om en signifikant økt risiko for astrocyttisk hjernesvulst i gruppen som hadde vært eksponert for diklormetan. Den relative risikoen økte med sannsynligheten for, varigheten av og intensiteten av diklormetaneksponeringen. Arbeiderne var ofte eksponert for andre klorerte alifatiske hydrokarboner med samme effekt, men etter justering for disse løsemidlene var sammenhengen størst for diklormetan.

4.8.2 Forsøk gjort på forsøksdyr

Dyreforsøk har vist økt insidens av kreft i lunge og lever (Mennear *et al.* 1988; NTP, 1986) og benign brystsvulst (Mennear *et al.* 1988; Nitschke *et al.* 1988a; NTP, 1986). National Toxicology Programs (NTP) har foretatt grundige og veldokumenterte 2 årige inhalasjonsstudier

på F344/N rotter og B6C3F₁ mus (NTP, 1986; <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/tr306.html>). Disse studiene tilfredstiller kravene satt til dyreforsøk som grunnlag for klassifisering av helsefarlige kjemikalier. Forsøksdyrene (50 rotter og 50 mus av hvert kjønn) ble eksponert for diklormetan ved inhalasjon i 6 timer/dag, 5 dager i uken i 102 uker. Konsentrasjonen av diklormetan (renhet 99 %) var 0, 1000, 2000 eller 4000 ppm for rotter og 0, 2000 eller 4000 ppm for mus. NTP konkluderte med at det ble funnet klare holdepunkter for at diklormetan er kreftfremkallende hos mus, der det var økt insidens av alveolær/bronkiolære og hepatocellulære neoplasmer (nyvekst av vev) ved 2000 ppm. Det ble også rapportert om dose-relatert økning i insidens for testikkelatrofi i hannmus, og livmor- og egglederatrofi hos hunnmus. Begge disse effektene var sekundære responser av neoplasi. NTP fremholdt videre at økt insidens av godartet brystsvulst (1000 ppm) ga klare holdepunkt for karsinogenitet hos hunnrotter.

Kari og medarbeidere (1993) eksponerte B6C3F₁-mus for 2000 ppm diklormetan i 6 timer/dag, 5 dager i uken i 104 uker. Det ble rapportert at insidensen av svulster i lunge økte i den eksponerte gruppen (63 % vs. 7,5 %) og at det totale antall pulmonære adenomer og karsinomer økte per dyr som var eksponert (0,97 vs. 0,075). Diklormetan forårsaket også en økt insidens av kreftsvulster i lever (69 % vs. 27 %) og en økning i det totale antall hepatiske adenomer og karsinomer per dyr som var eksponert (1,34 vs. 0,46). Utviklingen av de første lungesvulstene i mus som var eksponert for diklormetan oppsto 1 år tidligere enn i kontrolldyrene. Dette var forskjellig fra leversvulster der det ikke var forskjell i latenstiden mellom eksponert gruppe og referansegruppe. Insidensen av lungesvulster, men ikke av leversvulster, fortsatte å øke selv etter avsluttet eksponering. Basert på disse resultatene ble det konkludert med at diklormetan hos hunnmus er et mer potent lungekarsinogen enn leverkarsinogen og at mekanismen bak tumorgenese i disse målorganer er forskjellig. Green har derimot i en oversiktsartikkel fra 1997 vist at denne effekten er artsavhengig. Mekanismen bak dannelse av kreftsvulster i lunge og lever synes å være et resultat av interaksjoner mellom reaktive intermediater i stoffskifteveien til glutation S-transferase (se under "opptak, biotransformasjon og ekskresjon" tidligere i dokumentet) og DNA. Artsesifiteten er en direkte konsekvens av aktiviteten og lokaliseringen til glutation S-transferase enzymet. Aktiviteten til dette enzymet er meget høy hos mus, noe som gjør at mus egner seg dårlig som modell for ekstrapolering til mennesker.

4.9 Konklusjon

Den viktigste eksponeringsveien for diklormetan hos mennesker er inhalasjon, men hudopptak vil også bidra betydelig ved hudkontakt. Diklormetan er et løsemiddel som raskt tas opp over huden (McDougal *et al.* 1986).

Kritisk effekt for diklormetan er nevrotoksisitet. Diklormetan er et løsemiddel som er fettløselig og som derfor lett går over blod-hjerne barrieren og tas opp i nervesystemet. Effekter på nervesystemet er vist hos mennesker ved 300 ppm diklormetan ved enkelteksponeringer, hvor visuell og auditiv funksjon var svekket (Fodor & Winneke, 1971; Winneke, 1974). Ved denne konsentrasjonen er det også vist at parameteren "Critical Flicker Fusion" er signifikant påvirket og at konsentrasjonsevnen er redusert (se Winneke, 1981; 1982). Resultater fra dyreforsøk (ørkenrotter) viser effekter på CNS manifestert ved endringer i flere parametre, slik som nivå av aminosyrer, DNA og astrocyttproteiner fra 210 ppm ved langtidseksponering (Briving *et al.* 1986; Rosengren *et al.* 1986; Karlsson *et al.* 1987).

Det har vært mistanke om at personer med hjertesykdommer har en økt risiko for hjertesmerter og/eller arytmi pga. økt COHb-nivå i blod. Dette har også vært vist i flere studier (Allred *et al.* 1989; Aronov *et al.* 1972). Den administrative normen som settes for diklormetan må sees i sammenheng med normen for karbonmonoksid, som nå er på 25 ppm.

Det har vært rapportert om økt forekomst av kreft i flere epidemiologiske undersøkelser, og da særlig hjernekreft. Studiene er derimot usikre. Dyreforsøk har gitt holdepunkter for at diklormetan har karsinogen effekt i lever, lunge og brystkjertler og testikkel.

Resultater fra både epidemiologiske studier og dyreforsøk gir grunnlag for bekymring for diklormetans reproduksjonsskadelige effekt (Kelly, 1988; Wells *et al.* 1989; NTP, 1986).

5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi

5.1 Opplysninger fra kriteriedokumentet

Diklormetan blir brukt som løsemiddel i malingsfjernere, som drivgass i aerosoler, som prosessløsemiddel ved produksjon av legemidler og ved "coating" av film. Dessuten blir diklormetan benyttet ved metallavfetting, ved produksjon av elektronikk og ved produksjon av skumplast.

Diklormetan blir også brukt som løsemiddel ved ekstraksjon av oleoresiner fra krydder og humle, og ved ekstraksjon av koffein fra kaffe. Det er også noe bruk av diklormetan som sprøytemiddel på korn og jordbær etter høsting og som modningsmiddel på sitrusfrukter. Yrkeseksponering for diklormetan kan være av betydning innen en rekke industrier. Arbeidere kan bli eksponert ved industrielle aktiviteter slik som spraymaling, sprayliming, maling av metall, fjerning av maling, aerosolpakking og mange andre inkludert produksjon og prosessering av diklormetan.

5.2 Opplysninger i Produktregisteret

Basert på opplysninger i Produktregisteret (1998) anvendes diklormetan innen en rekke bransjer med gjennomgående få produkter innen hver bransje. Det er totalt registrert 72 produkter som inneholder diklormetan. Vel 50% av produktene inneholder stoffet i 60-100 vekt%, og samlet stoffmengde for alle produktene er i overkant av 512 tonn.

"Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter" skiller seg ut og omfatter over 20 produkter med samlet ca. 85% av stoffmengden. Ikke ubetydelige mengder er registrert i tilknytning til "privat anvendelse", "allmenn anvendelse", "industri generelt" og "bygge- og anleggsvirksomhet". Mindre mengder diklormetan, men ikke neglisjerbare mengder, er registrert som komponent i produkter som anvendes innen "produksjon av jern og stål", "produksjon av metallvarer unntatt maskiner og utstyr", "produksjon av maskiner og utstyr", "produksjon av motorkjøretøyer, tilhengere og deler", "bygging og reparasjon av skip og båter", "produksjon og reparasjon av lokomotiver og annet", "produksjon og reparasjon av fly og romskip", "transport med rutebil, sporvei og forstadsbane" og innen "forskning og utviklingsarbeid".

Tabell 5.2.1 Oversikt over bransjer hvor diklormetan benyttes.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		512
PR.1	Privat anvendelse	16,5
PR.2	Allmenn anvendelse	13,8
PR.3	Industri generelt	9,3
11	Utvinning av råolje og naturgass. Tjenester tilknyttet olje- og gassutvinning	0,2
20	Produksjon av trelast og varer av tre, kork, strå og flettematerialer, unntatt møbler	0,3
23.2	Produksjon av raffinerte petroleumsprodukter	0,2
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	435,0
27.10	Produksjon av jern og stål	1,0
28	Produksjon av metallvarer unntatt maskiner og utstyr	1,7
29	Produksjon av maskiner og utstyr	2,3
31	Produksjon av andre elektriske maskiner og apparater	0,1
34	Produksjon av motorkjøretøyer, tilhengere og deler	1,3
35.1	Bygging og reparasjon av skip og båter	1,7
35.2	Produksjon og reparasjon av lokomotiver og annet	1,7
35.3	Produksjon og reparasjon av fly og romskip	1,7
36.6	Industriproduksjon ellers	0,4
45	Bygge- og anleggsvirksomhet	17,6
60.21	Transport med rutebil, sporvei og forstadsbane	1,9
62	Lufttransport	0,6
63	Tjenester tilknyttet transport og reisebyråvirksomhet	0,5
73	Forskning og utviklingsarbeid	1,3
74.7	Rengjøringsvirksomhet	0,9
80	Undervisning	0,5
85.3	Sosial- og omsorgstjenester	0,6
93	Annen personlig tjenesteyting	0,6

Tilhørende produkttyper for registrerte produkter i Produktregisteret viser at diklormetan hovedsakelig anvendes i produkter som anvendes til "maling- og lakkjernere" og som "løsemiddel". Disse to gruppene representerer over 90% av stoffmengden som er registrert i bruk i landet. Andre, ikke ubetydelige bruksområder er "laboratoriekjemikalier", "rengjøringsmidler (avvasking, avrensing og rensemidler)" og "lim (klister)". Mindre mengder er registrert i bruk innen "kjøle-smøremidler til metallbearbeiding (skjæreoljer, skjærevæsker)", "maling (lakk)" og "metalloverflatebehandlingsmidler". De fleste produktene innen de fleste produkttypene inneholder mye (30 - 60 eller 60 - 100 vekt%) diklormetan.

Tabell 5.2.2 Oversikt over produkttyper som inneholder diklormetan.

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
K6000	Kjøle-smøremidler til metallbearbeiding (skjæreoljer, skjærevæsker)	0,3

L0500	Laboratoriekjemikalier	12,5
L1000	Lim (klister)	2,0
M0500	Maling (Lakk)	0,8
M1000	Maling- og lakkfjernere	198,7
M1500	Metalloverflatebehandlingsmidler	0,4
O1500	Løsemidler	291,0
R1000	Rengjøringsmidler (avvasking, avrensing og rensemidler)	3,2

5.3 Sammenligning av anvendelsesområder ifølge litteraturen og registreringer i Produktregisteret

Den funksjonen diklormetan har i de ulike produktene som er registrert i Produktregisteret, er ikke kjent og fremkommer derfor ikke i den informasjonen som er mottatt fra registeret. Ingen produkter som inneholder diklormetan er registrert for bruk som sprøytemidler eller som modningsmiddel. Dette skyldes sannsynligvis at slike produkter ikke er deklareringspliktige. Som nevnt i kriteriedokumentet blir diklormetan benyttet som løsningsmiddel i malingsfjernere. Dette er også en av de største bruksområder for diklormetan i Norge. Det er 27 produkter i bruk som går inn under produkttypebetegnelsen maling- og lakkfjernere registrert i Produktregisteret. Disse har en tonnasje på 7,8 tonn ved 30-60% innhold av diklormetan, og 191 tonn ved 60-100% innhold. Diklormetan blir i følge kriteriedokumentet også benyttet som drivgass i sprayflasker. Denne bruken er aktuell for en rekke produkttyper slik som lim (klister), maling (lakk), løsemidler osv. Det er vanskelig å si noe nærmere om bruken av diklormetan som drivgass i Norge.

Forbindelsen blir også benyttet som løsemiddel blant annet ved produksjon av legemidler og ved avfetting av metaller. I Produktregisteret er det registrert 7 produkter anvendt som løsemidler med et diklormetaninnhold på mellom 60 og 100%. Samlet tonnasje er på 291 tonn. Til sammen 2,5 tonn diklormetan blir i følge Produktregisteret benyttet til produksjon av forskjellige typer maskiner og utstyr (bransjekode 29, 29.4 og 31). I kriteriedokumentet blir det nevnt at diklormetan blir benyttet ved produksjon av elektronikk. Det nevnes også at diklormetan benyttes ved produksjon av skumplast. I produksjon av plastprodukter brukes det mindre enn 0,1 tonn diklormetan fordelt på mindre enn 4 produkter.

I Produktregisteret er det også registrert at diklormetan benyttes i laboratoriekjemikalier (7 ulike produkter med en samlet tonnasje på 12,5 tonn) hvor innholdet av diklormetan ligger mellom 60 og 100%. Til sammen blir også cirka 3 tonn diklormetan benyttet i rengjøringsmidler.

5.4 Opplysninger fra Arbeidstilsynet om antall arbeidstakere i bransjen

Dataene nedenfor angir totalt antall arbeidstakere og totalt antall virksomheter i bransjene. Ikke alle arbeidstakerne blir eksponert for diklormetan, men vi har ikke grunnlag for å anslå hvor stor andel som blir eksponert i de forskjellige bransjene.

Opplysningene nedenfor omfatter for øvrig ikke alle bransjene hvor det er registrert bruk av diklormetan. Hovedsakelig er det bransjer med 1 tonn pr år eller mer som er registrert.

Tabell 5.4.1 Oversikt over antall arbeidstakere i bransjen

Kode	Navn	Antall ansatte	Antall virksomheter	Antall ansatte pr virksomhet
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	19091	250	76,4
27.10	Produksjon av jern og stål	2336	52	44,9
28	Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr	21561	1490	14,5
29	Produksjon av maskiner og utstyr	26612	1478	18,0
34	Produksjon av motorkjøretøyer, tilhengere og deler	4423	110	40,2
35.1	Bygging og reparasjon av skip og båter	33261	671	49,6
35.2	Produksjon og reparasjon av lokomotiver og annet rullende materiell til jernbane og sporvei	2356	14	168,3
35.3	Produksjon og reparasjon av fly og romskip	2041	24	85,0
45	Bygge- og anleggsvirksomhet	145376	39615	3,7
60.21	Transport med rutebil, sporvei og forstadsbane	17399	335	51,9
63	Tjenester tilknyttet transport og reisebyråvirksomhet	27583	2340	11,8
73	Forskning og utviklingsarbeid	12277	246	49,9
74.7	Rengjøringsvirksomhet	19481	1118	17,4
93	Annen personlig tjenesteyting	15207	3755	4,0

6. Måledokumentasjon

6.1 Måle- og analysemetoder

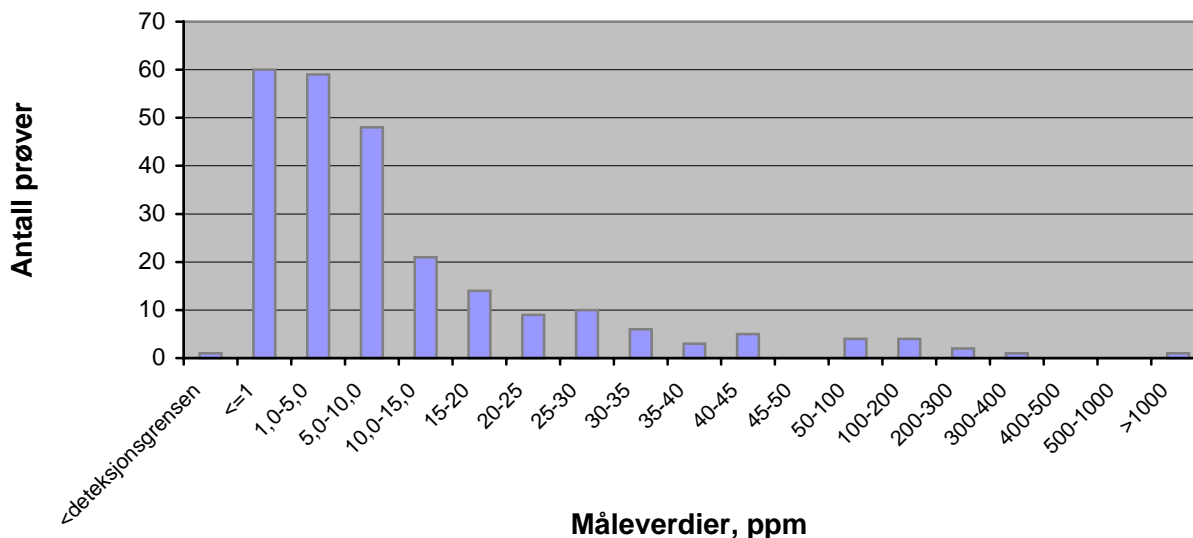
Prøvetaking på kullrør, analyse med gasskromatografi, metode M 1029 og N 1005.

6.2 Nivå av eksponering

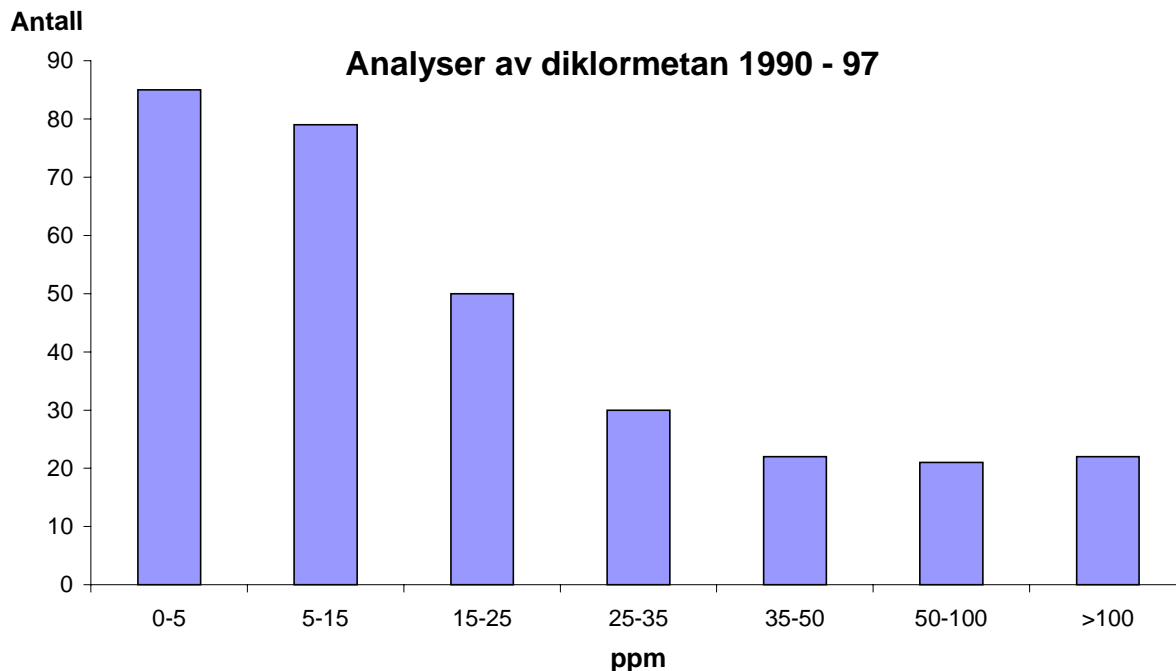
For diklormetan har vi måledata fra STAMI (hentet fra EXPO for perioden 1990 - 1997), fra Arbeidstilsynets tidligere laboratorium i Kristiansand, og fra en bedrift hvor det er eksponering for diklormetan. Den sistnevnte målingen er analysert av Arbeidstilsynets tidligere laboratorium i Bergen i 1997, og vi har mottatt analyserapporten fra Arbeidstilsynet 8. distrikt.

248 målinger inngår i dataene fra EXPO, med 195 målinger tatt som personlige prøver i mer enn 1 time. Av disse var bare 7 over gjeldende norm, ingen lik normen. Nedenfor følger et stolpediagram som viser fordelingen av de 248 målingene på forskjellige ppm-verdier. 167 prøver inneholdt 10 ppm diklormetan eller mindre. 119 prøver av de 248 inneholdt 5 ppm eller mindre, 60 1 ppm eller mindre men mer enn deteksjonsgrensen.

Diklormetan, fra STAMI



Måledokumentasjonen fra laboratoriet i Kristiansand er også hentet fra perioden 1990 - 1997. Disse dataene blir også presentert i et stolpediagram (se nedenfor). Totalt 309 prøver inngår i disse dataene. 85 av prøvene inneholdt 5 ppm eller mindre, 164 inneholdt mindre enn 15 ppm.



Dataene fra bedriften viser nivåer av diklormetan i intervallet 0,1 - 1,8 ppm. Det er tatt 9 prøver. Siden dette er en analyserapport hvor lite er kjent om eksponeringsforholdene, er det ikke mulig å bruke disse dataene videre.

I kriteriedokumentet fra EPA gis data fra måling av diklormetan i arbeidsatmosfære fra tidsrommet 1968 til 1982. Disse målingene indikerte at konsentrasjonen i det generelle arbeidsområdet lå mellom 0,3 og 3350 mg/m³ (0,08 - 930 ppm), mens prøver for pustesonen viste konsentrasjoner opptil 4900 mg/m³ (1360 ppm). Vi mener at disse dataene ikke er egnet for å anslå norsk eksponering i 1999.

7. Eventuelle erstatningsstoffer

I følge opplysninger fra USAs Environmental Protection Agency (EPA) er N-metyl-2-pyrrolidon (dette stoffet er også til revisjon), dibasiske estere som dimetyladipeater, dimetylsuccinatester og dimetylglutaratester, alkaliske malingsfjerne og malingsfjernere basert på sitrusfruktekstrakt alternativer til diklormetan i malingsfjernere.

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsforslag og styrebehandling ble ny administrativ norm fastsatt til:

ppm	mg/m ³	Anmerkninger
15	50	H K3

9. Referanser

Allen, J., Kligerman, A., Campbell, J., et al. (1990). Cytogenetic analysis of mice exposed to dichloromethane. Environ Mol Mutagen. 15: 221-228

Allred, E. N., Bleecker, E. R., Chaitman, B. R., Dahms, T. E., Gottlieb, S. O., Hackney, J. D., Pagano, M., Selvester, R. H., Walden, S. M. & Warren, J. (1989). Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 321: 1426-1432

Anders, M. W. & Sunram, J. M. (1982). Transplacental passage of dichloromethane and carbon monoxide. *Toxicol. Lett.* 12: 231-234

Angelo, M. J., Pritchard, A. B., Hawkins, D. R., et al. (1986). The pharmacokinetics of dichloromethane. I. Disposition in B6C3F1 mice following intravenous and oral administration. *Food. Chem. Toxicol.* 24: 965-974

Anundi, H., Lind, M. L. & Friis, L. (1993). High exposures to organic solvents among graffiti removers. *Int. Arch Occup Environ Health.* 65:247-251

Aronow WS; Harris CN; Isbell MW; Rokaw SN; Imparato B . (1972). Effect of freeway travel on angina pectoris. *Ann Intern Med.* 77 (5): 669-76

Ballantyne, B., Guzzard, M. F. & Swanson, D. W. (1976). Ophthalmic toxicology of dichloromethane. *Toxicology.* 6: 173-187

Bornschein, R. L., Hastings, L. & Mason, J. M. (1980). Behavioral toxicity in the offspring of rats following maternal exposure to dichloromethane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 52: 29-37

Briving, C., Hamberger, A., Kjellstrand, P., Rosengren, L., Karlsson, J. E. & Haglid, K. G. (1986). Chronic effects of dichloromethane on amino acids, glutathione and phosphoethanolamine in gerbil brain. *Scand J Work Environ Health.* 12: 216-220

Burek, J. D., Nitschke, K. D., Bell, T. J. et al. (1984). Methylene chloride: A two year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fund Appl Toxicol.* 4: 30-47

Cantor, K. P., Stewart, P. A., Brinton, L. A. et al. (1995). Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J Occ Env Med.* 37: 336-48

Carlsson, A. & Hultengren, M. (1975). Exposure to methylene chloride. III. Metabolism of ¹⁴C-labelled methylene chloride in rat. *Scand J Work Environ Health.* 1: 104-108

Casanova, M., Deyo, D. F. & Heck, H. A. (1992). Dichloromethane (Methylene chloride): Metabolism to formaldehyde and formation of DNA-protein crosslinks in B6C3F1 mice and Syrian Golden Hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol.* 114: 162-165

Cherry, N., Venables, H. & Waldron, H. A. (1983). The acute behavioral effects of solvent exposure. *J Soc Occup Med.* 33: 13-18

Cherry, N., Venables, H., Waldron, H. A. et al. (1981). Some observations on workers exposed to methylene chlorid. *Br J Ind Med.* 38: 351-355

- Devereux, T. R., Foley, J. F., Maranpot, R. R., et al. (1993). *Ras* proto-oncogene activation in liver and lung tumors from B6C3F1 mice exposed chronically to methylene chloride. *Carcinogenesis*. 14: 795-801
- DiVincenzo, G. D. & Kaplan, C. J. (1981). Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 59: 130-140
- EPA. (1985). Analysis of applicability of TSCA Section 4(f) to methylene chloride. Prepared by J. Hopkins.
- Fodor, G. G. & Winneke, G. (1971). Nervous system disturbances in men and animals experimentally exposed to industrial solvent vapors in England. Proceedings of the 2nd international clean air congress. New York, NY: Academic Press
- Friedlander, B. R., Hearne, F. T. & Hall, S. (1978). Epidemiologic investigation of employees chronically exposed to methylene chloride-mortality analysis. *J Occup Med*. 20: 657-666
- Gamberale, F., Annwall, G. & Hultengren, M. (1975). Exposure to methylene chloride II. Physiological functions. *Scand J Work & Health*. 1: 95-103
- Gibbs, G. W., Amsel, J. & Soden, K. (1996). A cohort mortality study of cellulose triacetate-fiber workers exposed to methylene chloride. *J Occup Environ Med*. 38: 693-697
- Gocke, E., King, M-T., Eckhardt, K., et al. (1981). Mutagenicity of cosmetic ingredients licensed by European Communities. *Mutat Res*. 90: 91-109
- Green, T. (1997). Methylene chloride induced mouse liver and lung tumors: an overview of the role of mechanistic studies in human safety assessment. *Hum Exp Toxicol*. 16 (1): 3-13
- Hall, A. H. & Rumack, B. H. (1990). Methylene chloride exposure in furniture-stripping shops: Ventilation and respiratory use practices. *J Occup Med*. 32: 33-41
- Hardin, B. D. & Manson, J. M. (1980). Absence of dichloromethane teratogenicity with inhalation exposure to rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 52: 22-28
- Haun, C. C., Vernot, E. H., Darmer, K. I. et al. (1972). Continuous animal exposure to low levels of dichloromethane. In: Proceedings of the third annual conference on environmental toxicology. Wright Patterson Air Force Base, OH: Aerospace Medical Research Laboratory, 199-208
- Hearne, F. T., Grose, F., Pifer, J. W. et al. (1987). Methylene chloride mortality study: Dose-response characterization and animal model comparison. *J Occup Med*. 29: 217-228
- Hearne, F. T., Pifer, J. W. & Grose, F. (1990). Absence of adverse mortality effects in workers exposed to methylene chloride: An update. *J Occup Med*. 32: 234-240
- Hegi, M. E., Devereux, T. R., Dietrich, W. F., et al. (1994). Allelotype analysis of mouse lung carcinomas reveals frequent allelic losses on chromosome 4 and an association between allelic imbalance on chromosome 6 and K-ras activation. *Cancer Res*. 54: 6257-6264

Heinemann, E. F., Cocco, P., Gomez, M. R. et al. (1994). Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am J Ind Med.* 26: 155-169

Jongen, W. M. F., Lohman, P. H. M., Kottenhagen, M. J. et al. (1981). Mutagenicity testing of dichloromethane in short-term mammalian test-systems. *Mutat Res.* 81: 203-213

Kanno, J., Foley, J. F., Kari, F., et al. (1993). Effect of methylene chloride inhalation on replicative DNA synthesis in the lungs of female B6C3F1 mice. *Environ Health Perspec.* 101: 271-276

Kari, F. W., Foley, J. F., Seilkop, S. K., et al. (1993). Effect of varying exposure regimens on methylene chloride-induced lung and liver tumors in female B6C3F1 mice. *Carcinogenesis.* 14: 819-826

Karlson, J-E., Rosengren, L. E., Kjellstrand, P. & Haglid, K. G. (1987). Effects of low-dose inhalation of three chlorinated aliphatic organic solvents on deoxyribonucleic acid in gerbil brain. *Scand J Work Environ Health.* 13: 453-458

Kelly, M. (1988). Case reports of individuals with oligospermia and methylene chloride exposures. *Reprod Toxicol.* 2: 13-17

Lanes, S. F., Rothman, K. J., Dreyer, N. A., et al. (1993). Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health.* 19: 426-428

Lanes, S. F., Cohen, A., Rothman, K. J. (1990). Mortality of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health.* 16: 247-251

Lash, A. A., Becker, C. E., So, Y. Et al. (1991). Neurotoxic effects of methylene chloride: Are they long lasting in humans? *Br J Ind Med.* 48: 418-426

Lundberg, I. (1987). Kriteriedokument for Metylenklorid (76). *Arbete och Hälsa, Vetenskapelig skriftserie.* 1987: 29

Mainwaring, G. W., Nash, J., Davidson, M. Et al. (1996). Isolation of a mouse theta glutathione S-transferase active with methylene chloride. *Biochem J.* 314: 445-448

Manno, M., Rugge, M. & Cocheo, V. (1992). Double fatal inhalation of dichloromethane. *Hum Exp Toxicol.* 11: 540-545

Maranpot, R. R., Devereux, T. R., Hegi, M., et al. (1995). Hepatic and pulmonary carcinogenicity of methylene chloride in mice: A search for mechanisms. *Toxicol.* 102: 73-81

McDougal, J. N., Jepson, G. W., Clewell, H. J. III., et al. (1986). A physiological pharmacokinetic model for dermal absorption of vapors in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 85: 286-294

McKenna, M. J., Saundes, J. H., Boeckler, W. H., et al. (1980). The pharmacocinetics of inhaled methylene chloride in human volunteers [Abstract]. *Toxicol Appl Pharm.* A59

McKenna, M. J., Zempel, J. A. & Braun, W. H. (1982). The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 65: 1-10

Menear, J. H., McConnell, E. E., Huff, J. E., et al. (1988). Inhalation toxicity and carcinogenesis studies of methylene chloride (dichloromethane) in Fischer-344 rats and B6C3F1 mice. *Ann NY Acad Sci.* 534: 343-351

Meyer, D. J., Coles, B., Pemble, S. E. et al. (1991). Theta, a new class of glutathione transferases purified from rat and man. *Biochem J.* 274: 409-414

Nitschke, K. D., Eisenbrandt, D. L., Lomax, L. G., et al. (1988b). Methylene chloride: A 2-year inhalation toxicity and oncogeny study in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 11: 60-67

Nitschke, K. D., Burek, J. D., Bell, T. J. Et al. (1988a). Methylene chloride: A 2-year inhalation toxicity and oncogeny study in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 11: 48-59

NTP (1986): <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/tr306.html>

Ott, M. G., Skory, L. K., Holder, B. B. et al. (1983a). Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride-mortality. *Scand J Work Environ Health.* 9: 8-16

Ott, M. G., Skory, L. K., Holder, B. B. et al. (1983b). Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. Twenty-four hour electrocardiographic monitoring. *Scand J Work Environ Health.* 9: 26-30

Perocco, P. & Prodi, G. (1981). DNA damage by halokanes in human lymphocytes cultured in vitro. *Cancer Lett.* 13: 213-218

Putz, V. R., Johnson, B. L. & Setzer, J. V. (1979). A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. *J Environ Pathol Toxicol.* 2 (5): 97-112

Raje, R., Basso, M., Tolen, T., et al. (1988). Evaluation of in vivo mutagenicity of low-dose methylene chloride in mice. *J Am Coll Toxicol.* 7: 699-703

Rosengren, L. E., Kjellstrand, P., Aurell, A. & Haglid, K. G. (1986). Irreversible effects of dichloromethane on the brain after long term exposure: a Quantitative study of DNA and the glial cell marker proteins S-100 and GFA. *Br J Ind Med.* 43: 291-299

Schwetz, B. A., Leong, B. J. & Gehring, P. J. (1975). The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethane, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 32: 84-96

Soden, K. J. (1993). A Evaluation of chronic Methylene Chloride Exposure. *J Occup Environ Med.* 35 (3): 282-286

Soden, K. J., Marras, G. & Amsel, J. (1996). Carboxyhemoglobin Levels in Methylene Chloride-Exposed Employees. *J Occup Environ Med.* 38 (4): 367-371

Stewart, R. D., Fischer, T. N., Hosko, M. J. et al. (1972). Experimental human exposure to methylene chloride. *Arch Environ Health*. 25: 342-348

Stewart, R. D., Hake, C. L., Forster, H. V. Et al. (1974). Methylene chloride: Development of a biologic standard for the industrial worker breath analysis. Report to the National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH by the Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin.

Thilagar, A. K. & Kumaroo, V. (1983). Induction of chromosome damage by methylene chloride in CHO cells. *Mutat Res*. 116 (3-4): 361-7

Thilagar, A. K., Back, A. M., Kirby, P. E. et al. (1984). Evaluation of dichloromethane in short term in vitro genetic toxicity assays. *Environ Mutagen*. 6: 418-419

Thomas, T. L., Stolley, P. D., Stemhagen, A., Fontham, E. T. H., Bleeker, M. L., Stewart, P. A. & Hoover, R. N. (1987). Brain Tumor mortality risk among men with electrical and electronic jobs: A case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 79: 233-238

Tomenson, J. A., Bonner, S. M., Heijne, C. G. et al. (1997). Mortality of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. *Occup Environ Med*. 54: 470-476

Toxicological profile for methylene chloride (update). U. S. Department of Health and Human Services, Public health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1998).

Winnek, C. L., Collom, W. D. & Esposito, F. (1981). Accidental methylene chloride fatality. *Forensic Sci Int*. 18: 165-168

Winneke, G. (1974). Behavioral effects of methylene chloride and carbon monoxide as assessed by sensory and psychomotor performance. In: *Behavioral Toxicology*, redigert av C. Xintaras, B.L. Johnson og I. DeGroot. Washington: U.S. Government Printing Office, pp. 130-144

Winneke, G. (1982). Acute behavioral effects of exposure to some organic solvents - psychophysiological aspects. *Acte Neurol Scand Suppl*. 92, vol.66: 117-129
Winneke, G. (1981) The neurotoxicity of dichloromethane. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 3 (4): 391-395

Winneke, G., Fodor, G. G. & Kastka, J. (1973). Disturbances of vigilance and visual-motor performance resulting from air pollutants and drugs. In: *Adverse Effects of Environmental Chemicals and Psychotropic Drugs*, redigert av M. Horwath og E. Frantik. Amsterdam: Elsevier Publishing Co., pp.193-202