

# **Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for dietyleter**

Direktoratet for arbeidstilsynet, 2007

## **Forord**

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Direktoratet for arbeidstilsynet i henhold til rutinen for revisjon av administrative normer vedtatt av styret for Arbeidstilsynet på styremøte 03.05.2001.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) utarbeider kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentene. TEAN innhenter i dette arbeidet relevante publiserte vitenskapelige studier og bearbeider toksikologiske og andre relevante data for bruk i prosessen for å fastsette administrative normer. Ikke-vitenskapelige rapporter av annen art kan benyttes, men disse skal tilfredsstillende de samme faglige og vitenskapelige krav som stilles til fagfellevurderte publiserte studier.

TEAN er kollektivt ansvarlig for den toksikologiske vurderingen av hvert enkelt stoff. Dersom Direktoratet for arbeidstilsynet ved utarbeiding av grunnlagsdokumentet finner mangler, feil og uklarheter i data eller vurderinger, kan direktoratet ta dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å skrive reviderte kapitler 3 og 4.

STAMI skal levere måledokumentasjon fra eksponeringsdatabasen EXPO, samt bistå med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for stoffene (inngår i kapittel 5 i grunnlagsdokumentene). Direktoratet for arbeidstilsynet har ansvaret for vurderinger og konklusjoner i dette kapitlet.

Kapitlene 1 og 2 samt den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 og 7 er utelukkende ansvaret til Direktoratet for arbeidstilsynet. Det samme gjelder kapittel 8, hvor den fastsatte administrative normen er angitt.

## Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet .....	4
2. Grenseverdier .....	4
2.1 Nåværende administrativ norm .....	4
2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner .....	4
3. Fysikalske og kjemiske data .....	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter .....	6
4.2 Toksikokinetikk .....	6
4.1.1 Opptak .....	6
4.1.2 Distribusjon .....	6
4.1.3 Biotransformasjon og utskillelse .....	6
4.2 Toksikodynamikk .....	6
4.2.1 Organtoksisitet .....	6
Studier på mennesker .....	6
Studier på dyr .....	8
4.2.2 Gentoksisk effekt .....	9
4.2.3 Kreftfremkallende effekt .....	9
4.2.4 Reproduksjonsskadelig effekt .....	9
4.2.5 Mekanismer for toksisitet .....	10
4.3 Vurdering .....	10
5. Bruk og eksponering .....	11
5.1 Data fra Produktregisteret .....	11
Bransjebetegnelse .....	11
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter .....	12
5.3 Prøvetakings- og analysemetode .....	12
6. Vurdering .....	12
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm .....	13
8. Ny administrativ norm .....	13
9. Referanser .....	14

## 1. Stoffets identitet

Navn:	Dietyleter
CAS-nr:	60-29-7
EINECS-nr:	200-467-2
Index-nr:	603-022-00-4
Synonymer:	Eter, etyleter, 1,1'-oksybisetan, etyloksyd, dietyloksyd, nafta, etoksyetan, anestesier

## 2. Grenseverdier

### 2.1 Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm er 200 ppm, 600 mg/m<sup>3</sup>.

### 2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (Oktober 2002) <sup>1</sup>	8 t: 100 ppm, 303 mg/m <sup>3</sup>	
Sverige	AFS 2000:3, <sup>2</sup>	8 t: 300 ppm, 900 mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 400 ppm, 1200 mg/m <sup>3</sup>	
Finland	HTP – värden 2002	8 t: 100 ppm, 310 mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 200 ppm, 620 mg/m <sup>3</sup>	
Storbritannia	EH40/2002 Occupational Exposure Limits 2002	8 t: 100 ppm, 310 mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 200 ppm, 620 mg/m <sup>3</sup>	
Nederland	Dutch OEL-list 2004 <sup>3</sup>	8 t: 100 ppm, 308 mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 200 ppm, 616 mg/m <sup>3</sup>	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (September 2003) <sup>4</sup>	8 t: 400 ppm, 1200 mg/m <sup>3</sup>	
Tyskland, MAK	MAK (DFG; 2003)	8 t: 400 ppm, 1200 mg/m <sup>3</sup>	
EU	Kommisjonsdirektiv	8 t: 100 ppm,	

	2000/39/EC	308 mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 200 ppm, 616 mg/m <sup>3</sup>	
USA, NIOSH	NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards <sup>5</sup>	Ikke fastsatt	NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Appendix D <sup>6</sup>
USA, OSHA	TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. (1910.1000 TABLE Z-1)	8 t: 400 ppm, 1200 mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 500 ppm	
USA, ACGIH	ACGHI <sup>®</sup> 2004 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs <sup>®</sup> )	8t: 400 ppm, 1210 mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 500 ppm, 1520 mg/m <sup>3</sup>	

**Tabell 2.2** Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.

Vi kjenner ikke grunnlaget for fastsettelsen av grenseverdiene i tabellen.

<sup>1</sup> <http://www.arbejdstilsynet.dk/graphics/at/pdf/At-vejledninger/C01-GV-liste-oktober-2002.pdf>

<sup>2</sup> [http://www.av.se/regler/afs/2000\\_03.pdf](http://www.av.se/regler/afs/2000_03.pdf)

<sup>3</sup> [http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac\\_waarden\\_cas](http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac_waarden_cas)

<sup>4</sup> <http://www.baua.de/prax/ags/trgs900.pdf>

<sup>5</sup> <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0000.html>

<sup>6</sup> NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Appendix D er en liste over noen stoffer og deres gitte grenseverdi (PEL) fastsatt av OSHA i TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. (1910.1000 TABLE Z-1). NIOSH mener at grenseverdiene ikke er dekkende til å beskytte arbeidstakerne fra stoffets helsefare. Dietyler er blant de stoffene som er nevnt i listen.

### 3. Fysikalske og kjemiske data

Kapittel 3 og 4 er basert på kriteriedokumentet fra Nordisk ekspertgruppe og NIOSH [1], Deutsche Forschungsgemeinschaft grenseverdidokumentasjon [2] og PATTY's toxicology [3]. I tillegg er senere publiserte og relevante studier vurdert.

Molekylformel:	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O
Strukturformel:	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Molekylvekt:	74,1224
Kokepunkt:	34,6°C
Smeltepunkt:	-116,3 °C
Flammepunkt:	- 45 °C
Damptrykk ved 20 °C:	58,5 kPa
Tetthet ved 20 °C:	0,7134
Metningskonsentrasjon (20 °C):	1 778 677 mg/m <sup>3</sup>
Fordampingshastighet (butylacetat = 1):	37,5
Løselighet i vann (g/100 ml):	6,9
Omregningsfaktor (20 °C):	1 ppm = 3,08 mg/m <sup>3</sup> , 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,325 ppm

Dietyleter er en fargeløs, meget flyktig, klar væske med en karakteristisk skarp og søtlig lukt. Damp av dietyleter danner lett en eksplosiv blanding med luft og oksygen, og er av den grunn meget brannfarlig. Dietyleter er hygroskopisk og det har vært rapportert om luktegrense fra 0,33 ppm [1].

## 4. Toksikologiske data og helseeffekter

### 4.2 Toksikokinetikk

#### 4.1.1 Opptak

Den mest relevante eksponeringsveien for dietyleter i arbeidslivet er ved inhalasjon. Eter transporteres hurtig fra alveolene over i blod. Dietyleter er svært løselig i blod, med en høy blod/gass fordelingskoeffisient på 12,1 [4]. Forsøk har vist at dietyleter tas opp over hud hos kaniner [5], men ikke i betydelig grad. Det ble ikke funnet studier hvor opptak over uskadet hud hos mennesker har vært undersøkt.

#### 4.1.2 Distribusjon

Det har vært vist at konsentrasjonen av dietyleter i arterielt blod øker hurtig under de første minuttene og deretter mer langsomt inntil diffusjonslikevekt med dietyleter-konsentrasjonen i alveolene er oppnådd. Opptaket av dietyleter er høyest i hjerne og fettvev [1]. Det er hevdet at proteiner, og da i hovedsak hemoglobin, er de viktigste transportører av dietyleter og andre flyktige organiske løsemidler i blod [6].

#### 4.1.3 Biotransformasjon og utskillelse

Det har vært estimert at 8-10 % av opptatt dietyleter metaboliseres i kroppen, mens resten utskilles uforandret gjennom lungene [1,7]. Dietyleter metaboliseres i leveren til etanol og acetaldehyd av det cytokrom P<sub>450</sub>-kontrollerte monooksygenase systemet [8,9], og da primært av P<sub>450</sub>IIE1 [10]. Dietyleter kan være både et substrat og kompetitiv hemmer av metabolismen for andre substrater av P<sub>450</sub>IIE1 [11]. Mörland *et al.* [12] fant at dietyleter-narkose ga påvisbare nivå av acetaldehyd i blod hos 15 pasienter, med en gjennomsnittlig konsentrasjon på 21 µM. Etanol og acetaldehyd oksideres raskt til edikksyre.

### 4.2 Toksikodynamikk

#### 4.2.1 Organtoksisitet

##### *Studier på mennesker*

##### Akutt toksisitet

Den akutte toksisiteten til dietyleter er lav, og konsentrasjoner på fra 100 000 til 150 000 ppm (308 000 til 462 000 mg/m<sup>3</sup>) dietyleter må brukes for å oppnå narkose [1]. Akutte effekter

etter høy eksponering for dietyleter (inhalasjon) er døsighet, kvalme, blek hud, redusert puls og kroppstemperatur, uregelmessig puls, muskelavslapning og økt spyttsekresjon. Ettereffekter av akutt dietyleter-forgiftning er oppkast, irritasjon i luftrør og bronkier, hodepine, spyttavsondring og hemmet neuralaktivitet. Der finnes få rapporter om død forårsaket av dietyleter, og med unntak av et tilfelle hvor en arbeidstaker i en parfymefabrikk døde etter akutt inhalasjon av dietyleter, involverer alle tilfellene bruken av dietyleter som et narkosemiddel. Orale doser fra 20 til 50 g er rapportert å være dødelige [1].

#### Irritativ effekt

Dietyleter i væskefase er en mild hudirritant. Dietyleter forårsaker vanligvis ingen skade hvis kontakten er av kort varighet, men dietyleter har hudavfettende egenskaper og gjentatt eksponering kan gi tørr og sprukken hud [3].

Nelson og medarbeidere [13] undersøkte dietyleterdamps sensoriske irritative effekt i øyne, nese og hals hos mennesker. Forsøkspersonene (eksakt antall ikke oppgitt, men gjennomsnittlig ti personer for studie) ble eksponert for 100, 200 eller 300 ppm dietyleter (308, 616 eller 924 mg/m<sup>3</sup>) i en periode på 3 til 5 minutter. Ved siden av å gradere sensorisk irritasjon og luktoplevelse, ble forsøkspersonene også bedt om å svare på om vedkommende kunne ha arbeidet i en arbeidsatmosfære med de gitte dietyleter-konsentrasjonene over en 8 timers dag. Tilbakerapporteringen fra forsøkspersonene gikk altså på deres subjektive opplevelse av eksponeringen. Forsøkspersonene begynte å klage på irritasjon i nese ved 200 ppm dietyleter, mens flertallet av forsøkspersonene mente at det ville være ubehagelig å arbeide i en arbeidsatmosfære med en konsentrasjon av dietyleter på 300 ppm over en 8 timers dag.

#### Nevrotoksisk effekt

Det har vært rapportert om symptomer fra CNS, som tretthet, svimmelhet, opphisselse, hodeverk, psykiske forstyrrelser, tap av matlyst og konsentrasjonsproblemer, etter lang tids eksponering for dietyleter både i industri (særlig hvor det arbeides med nitrocellulose) og i operasjonssaler på sykehus [1]. Werthman [14] beskrev de ovennevnte symptomene etter kronisk eksponering for dietyleter blant kirurger og anestesisykepleiere på en operasjonsstue. Operasjonsstuen var ikke ventilert og estimert konsentrasjon av dietyleter var 22 000 mg/m<sup>3</sup> (7150 ppm). Blodprøver viste en økning i antall lymfocytter og eosinofiler.

#### Effekt på lever

Det har vært rapportert om signifikant økt nivå av SGOT (aspartataminotransferase i serum) hos pasienter anestesert med dietyleter [15]. I studien ble et tilfeldig utvalg av 100 pasienter (magekirurgi) eksponert for enten dietyleter (n=50) eller halotan (n=50). I en studie [16] ble dietyleteres effekt på lever-, nyre og blodparametre undersøkt hos friske og unge frivillige (n=10). Dietyleter-narkose ga signifikant høyere nivå av SGPT (alaninaminotransferase), men ikke av SGOT. Nivået av SGPT var innen det definerte normalområdet.

#### Effekt på endokrine organer

Det foreligger ingen studier gjort på mennesker med hensyn på endring i endokrin funksjon, annet enn undersøkelser på pasienter som er under dietyleter-narkose. Både narkose og skadelig kirurgisk stimulering følges av betydelige endringer i endokrin funksjon. Narkosen

antas å ha mindre effekt på endokrine responser enn kirurgiske inngrep, men flere endokrine effekter etter narkose alene er nå kjent (stimulering av binyrebarken med påfølgende økt nivå av katekolaminer i plasma, økt nivå av aldosteron og aktivitet av renin i plasma, m.m) [1]. Det ble ikke funnet studier hvor effekten etter eksponering for lave konsentrasjoner av dietyleter har vært undersøkt. Se ellers 4.2.5 Mekanismer for toksisitet beskrevet nedenfor.

### *Studier på dyr*

#### Irritativ effekt

Applikasjon av dietyleter på barbert kaninhud uten okklusjon ga ingen irritativ effekt [5]. Dietyleter i væskefase eller ved høy konsentrasjon i luft kan gi milde, reversible skader på hornhinnens overflate [5,17]. Chenoweth og medarbeidere [18] observerte ingen tegn til irritasjon av slimhinner (øyne og nese) hos rotter (Wistar), marsvin eller kaniner etter eksponering for 2000 ppm 7 timer/dag, 5 dager per uke i 7 uker.

#### Nevrotoksisk effekt

Den akutte nevrologiske effekten knyttet til adferd ble testet for dietyleter på mus vha. en functional observational battery (FOB)-test [19]. Mus (CFW, n=8 per eksponeringsnivå) ble eksponert for 0, 10 000, 13 300, 18 000 eller 30 000 ppm (30 800, 40 964, 55 440 eller 92 400 mg/m<sup>3</sup>) dietyleter over 20 minutter. Dietyleter ga en klar CNS-hemmende effekt, redusert muskeltonus og svekket sensoriskmotorisk aktivitet. Laveste eksponering som ga signifikant effekt var 13 300 ppm dietyleter (redusert styrke på forlabbens gripeeve). 18 000 ppm ga stiv gange og dårligere motorisk koordinasjon, mens 30 000 ppm ga ustøhet ved landing på føttene. Frantik og medarbeidere [20] undersøkte dietyleters akutte nevrotoksiske effekt ved å eksponere rotter (SPF, n=4 per eksponeringsnivå) og mus (H-rase, n=8 per eksponeringsnivå) for konsentrasjoner som ga henholdsvis 25, 50 og 75 % av maksimal effekt (funnet i pilotstudie). Studien inkluderte kontrollgruppe. Eksponeringstiden var 4 timer for rotter og 2 timer for mus, og effekten ble målt senest et minutt etter avsluttet eksponering. Det ble funnet at en gjennomsnittlig eksponering for 2300 ppm dietyleter (CI 420) hos rotte resulterte i en 30 % reduksjon i varigheten av maksimal tonisk strekk i bakbena, mens 4100 ppm dietyleter (CI 760) hos mus resulterte i en 30 % langsommere utvikling av tonisk strekk. Glowa [21] rapporterte om økt reaksjonstid hos mus (NIH white) etter eksponering for 3000 og 10 000 ppm dietyleter i 30 minutter, mens eksponering for 30 000 ppm dietyleter hemmet reaksjonen fullstendig i 5 av 6 mus. 1000 ppm dietyleter hadde kun minimal effekt. Eksponering for de samme konsentrasjonene over 5 minutter ga konsentrasjons-relaterte effekter som var mindre enn de som ble observert med eksponering over 30 minutter. Det ble også rapportert om økt nivå av adrenokortikotrop hormon (ACTH) og kortikosteron.

#### Effekt på lever

Stevens og medarbeidere [22] undersøkte dietyleters levertoksitet på mus (ICR, n=48), rotte (Sprague-Dawley, n=16) og marsvin (Hartley, n=16). Forsøksdyrene var i en aktiv vekstfase og ble eksponert for 1000 eller 10 000 ppm dietyleter i 22 timer per dag over 35 dager. Studien inkluderte kontrollgruppe. Dietyleter ga ingen effekt hos rotter, verken redusert overlevelse, endret kroppsvekt/organvekt eller leverendringer. Hos marsvin forårsaket eksponering for 10 000 ppm dietyleter et signifikant vekttap og 27 % av dyrene døde mellom dag 7 og 14. Levervekten økte, men det ble ikke funnet degenerative skader. Det samme ble



rapportert hos mus, men hannmus hadde også økt levervekt etter eksponering for 1000 ppm dietyleter. Hos mus ble det rapportert om degenerative skader i leveren (4 av 30 i eksponert gruppe sammenlignet med 0 av 64 i kontrollgruppen) ved 10 000 ppm.

I en annen studie [18], hvor rotter (Wistar, n=20), marsvin (n=12) og kaniner (n=14) ble eksponert for 2000 ppm dietyleter 7 timer/dag, 5 dager i uken, i 7 uker ble det ikke observert signifikante endringer i kroppsvekt, blodparametre, transaminase aktivitet eller unormale funn ved histopatologiske undersøkelser. Det ble imidlertid rapportert om signifikant redusert relativ levervekt hos rotter, økt levervekt hos kaniner og økt testikkelvekt hos marsvin.

#### 4.2.2 Gentoksisk effekt

Det har kun vært rapportert om negative funn med hensyn på mutagen eller gentoksisk effekt både i *Drosophila ampelophila*, i et *Salmonella*/rottelever mikrosomalt assay system, i en Ames reversjonstest og i en bakteriell DNA-reparasjons test [1]. Det ble heller ikke påvist søster kromatidutveksling (SCE) i cellekulturer fra ovarieceller fra kinesisk hamster etter eksponering i en time for 19 700 ppm dietyleter [1]. Det ble ikke funnet *in vivo*-tester.

#### 4.2.3 Kreftfremkallende effekt

Det ble ikke funnet data på dietyleters kreftfremkallende effekt. IARC [23] har gjort en vurdering av flyktige narkosegasser (operasjonsstuer, tannlegepersonell) og konkluderte med at "the evidence for carcinogenicity to humans are inadequate for volatile anaesthetics", og gruppen ble derfor plassert i gruppe 3 ("not classifiable as to their carcinogenicity to humans"). IARC påpekte at det ikke var mulig å vurdere de forskjellige narkosegassene hver for seg, da eksponeringen i de epidemiologiske studiene forekommer som en blandings-eksponering av flere narkosegasser.

#### 4.2.4 Reproduksjonsskadelig effekt

Dietyleter passerer placenta [2, 24, 25]. Det har vært gjort noen få studier på reproduksjonsutfall etter eksponering for dietyleter, både en epidemiologisk studie og et par studier på forsøksdyr [1,2]. Den epidemiologiske studien ble gjort blant kvinnelig anestesipersonell, og viste økt forekomst av spontanaborter i gruppen med lengst eksponeringstid per uke. Anestesipersonalet var også eksponert for andre narkosegasser, hovedsakelig halotan og lystgass. Både halotan og lystgass har vist reproduksjonstoksisk effekt. Da eksponeringen forekom som en blandingseksponering, der heller ikke eksponeringsnivået var kjent, gir ikke studien noen informasjon om dietyleters reproduksjonstoksiske effekt.

Eksponering av mus for 3200 eller 16 000 ppm dietyleter 4 timer/dag i 5 dager ga ikke uvanlige morfologiske endringer i sædcellene som ble undersøkt 28 dager etter første eksponeringsdag [26]. Schwetz og Becker [27] eksponerte drektige rotter og mus for henholdsvis 73 000 og 65 000 ppm dietyleter tidlig eller sent i embryogenesen (narkose). Medianverdien for når halvparten av forsøksdyrene var døde var 100 og 150 minutter for henholdsvis rotter og mus. Hos fosteret ga eksponeringen økt dødelighet, økt insidens av anomalier (ødem) og klart forsinket forbening hos mus, mens det hos rotter ble observert

reduisert kroppsvekt og benlengde. I en studie publisert et år senere [28] av samme gruppe ble det vist at voksne rotter var langt mer følsomme (5-6,5 ganger) for dietylers toksiske effekt sammenlignet med nyfødte rotter.

Tilgjengelige data tyder ikke på at dietyler har en reproduksjonsskadelig effekt. Det har ikke vært gjort studier mhp. reproduksjonsskadelig effekt ved lav eksponering.

#### 4.2.5 Mekanismer for toksisitet

Mekanismen bak narkosegassers effekt på nervesystemet er fortsatt uklar. De fleste teorier går på narkosegassers interaksjon med cellemembranen (lipider eller hydrofobe regioner på spesifikke membranbundne proteiner [1]). De senere års forskning har sett på mekanismene for dietylers nevrotoksiske effekt. Det er godt kjent at dietyler ved narkose aktiverer signalveien som går mellom hypothalamus, hypofysen og binyren (HPA-aksen). Flere studier har vist at inhalasjon av dietyler ved konsentrasjoner som gir narkose forårsaker en rask økning av ACTH [20,29,30], kortikotropinfrisettende hormon, arginin vasopressin, oksytoksin [30] og tyroidstimulerende hormon [31]. Videre har det vært rapportert at eter påvirker GABA-reseptorer [32,33], og at dietylernarkose kan indusere ekspresjonen av c-fos [34].

Ved siden av en hemmende effekt på proteinsyntesen, har det også vært rapportert at vedvarende inhalasjon av dietyler kan forårsake proliferasjon av det endoplasmatiske retikulum i leverceller og induksjon av legemiddel-metaboliserende enzymer (se ellers Biotransformasjon og utskillelse under 4.1 Toksikokinetikk) [1].

### 4.3 Vurdering

De fleste studiene som har vært gjort mhp. dietylers toksiske effekt har vært gjort ved høye eksponeringsnivåer som gir narkose. Det finnes få toksikologiske data hvor forsøkspersoner eller forsøksdyr har vært eksponert for dietyler ved lave konsentrasjoner over lang tid.

Kritisk effekt etter eksponering for dietyler er sensorisk irritativ effekt i øvre luftveier (nese). Forsøkspersonene klagde på irritasjon i nese ved 200 ppm dietyler, mens flertallet av forsøkspersonene mente at det ville være ubehagelig å arbeide i en arbeidsatmosfære med en konsentrasjon av dietyler på 300 ppm over en 8 timers dag. 100 ppm dietyler ga ingen irritasjon [13]. Studien er imidlertid av dårlig kvalitet. Forsøkspersonene ble kun eksponert for dietyler fra 3 til 5 minutter, og studien sier ingenting om en eventuell tilpasning ved lengre tids eksponering. De som gjennomførte undersøkelsen var ikke blindet. Forsøkspersonene var ukjent med hvilken konsentrasjon av løsemiddelet som ble testet og i hvilken rekkefølge konsentrasjonene ble testet i (økende eller avtagende), men de visste at hensikten med forsøket var å se på sensorisk irritativ effekt. Effekten som ble målt i forsøket var subjektiv (mulig informasjonsbias). Studien inkluderte også få personer (eksakt antall ikke oppgitt), ingen kontrollgruppe og gir ingen informasjon om inklusjonskriteriene (mulig seleksjonsbias).

Det har vært rapportert at lengre tids eksponering for dietyler i arbeidsatmosfæren (ca. 2000 ppm for industri til 7150 ppm i operasjonsstuer) kan gi symptomer fra CNS [1,14].

Eksponeringsbeskrivelsen er usikker for studiene som beskriver kronisk, lavgradig eksponering for dietyleter. Hos mus er det rapportert om CNS-hemmende effekt etter akutt eksponering for 13 300 ppm, men ikke for 10 000 ppm dietyleter [19].

Inhalasjon av 1000 ppm i 22 timer per dag i 35 dager ga en signifikant økt levervekt uten morfologiske endringer hos hannmus, mens det ikke ble funnet signifikante effekter hos hunnmus og marsvin ved samme dose. 10 000 ppm dietyleter ga vekttap og redusert overlevelse, i tillegg til økt levervekt hos marsvin og mus. Rotter tolererte både 1000 og 10 000 ppm dietyleter uten tegn til toksiske effekter [22]. I en annen studie [18,2] hvor rotter, marsvin og kaniner ble eksponert for 2000 ppm dietyleter 7 timer/dag, 5 dager i uken i 7 uker, ble det kun rapportert at det innimellom forekom endringer i organvekt.

Tilgjengelige data er begrenset, men gir ikke holdepunkter for at dietyleter verken har en gentoksisk, kreftfremkallende eller reproduksjonsskadelig effekt. Dietyleteres lave kokepunkt sammen med resultater fra dyreforsøk tyder ikke på at hudopptaket av dietyleter er betydelig.

## 5. Bruk og eksponering

Dietyleter er et løsemiddel som har en rekke anvendelses områder blant annet som ekstraksjonsmiddel til laboratorie- og analysevirksomhet, i organiske synteser, som hjelpestoff i legemidler, i produksjon av krutt og andre kjemikalier. Dietyleter brukes også i startgass, som løsemiddel i polish og som drivstoff til biler og modellfly.

Eter påvirker sentralnervesystemet på samme måte som andre fettløselige stoffer, og ble derfor for over 150 år siden tatt i bruk som det første narkosemiddelet. Det brukes fortsatt til narkose i en rekke land.

### 5.1 Data fra Produktregisteret

Basert på opplysninger i Produktregisteret (2001) anvendes dietyleter i relativt få bransjer med gjennomgående få produkter innen hver bransje. Det er totalt registrert 23 produkter som inneholder dietyleter. I overkant av 82 % av produktene innen de fleste produkttypene har et dietyleter innhold på 80 –100 %.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		40,8
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	6,6
PR.1	Privat anvendelse	8,2
73	Forskning og utviklingsarbeid	20,7

**Tabell 5.1.1** Oversikt over bransjer hvor dietyleter benyttes.

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		40,9
B6000	Drivstofftilsetninger (Brenseltilsetninger)	4,2
L0530	Andre laboratoriekjemikalier	6,4
O1500	Løsemidler	20,0

**Tabell 5.2.2** Oversikt over produkttyper som inneholder dietyleter.

## 5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter

Vi har ikke fått tilsendt målinger fra berørte bedrifter for dietyleter.

Det er foretatt relativt få målinger av dietyleter. Fra 1997 – 2002 har STAMI analysert 17 prøver. Målingene ligger på mellom 0,1 ppm og 7.2 ppm, med unntak av en måling på 52 ppm.

## 5.3 Prøvetakings- og analysemetode

Prøvetaking på kullrør, analyse med gasskromatografi, metode N 1610.

Dietyleter kan måles med direktevisende utstyr dersom det ikke forekommer andre interfererende stoffer i arbeidsatmosfæren samtidig. Fotoionisasjons- og flammeionisasjonsinstrumenter, IR- og fotoakustiske IR-instrumenter er de mest aktuelle typer instrumenter.

N 1610 henviser til metode i NIOSH Manual of Analytical Methods, 3rd ed., NIOSH, Cincinnati, Ohio, USA, 1984, med oppdateringer: <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>

## 6. Vurdering

Den kritiske effekten for eksponering for dietyleter er sensorisk irritativ effekt i øvre luftveier (nese). Denne effekten er vist ved 200 ppm dietyleter. 100 ppm dietyleter ga ingen irritasjonseffekt.

Vi har ikke fått tilsendt måledokumentasjon fra norske arbeidsplasser, men de få måledataene fra STAMI viser et lavt eksponeringsnivå for dietyleter (under 8 ppm).

Fra tabell 2.2 fremkommer det at flere land (inkludert EU) har satt en grenseverdi for dietyleter på 100 ppm (Danmark, Finland, Storbritannia og Nederland). I tillegg har Finland, Storbritannia og Nederland satt en korttidsverdi på 200 ppm (616 mg/m<sup>3</sup>). I EUs Kommisjonsdirektivet 2000/39/EF er dietyleter listet med en yrkeshygienisk grenseverdi på 100 ppm (308 mg/m<sup>3</sup>) og en korttidsverdi på 200 ppm (616 mg/m<sup>3</sup>).

På dette grunnlaget vil en lavere verdi enn nåværende administrativ norm på 200 ppm for dietyleter være begrunnet.

## **7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm**

Vi har få eksponeringsdata, men dataene tyder på at eksponeringsnivåene ligger vesentlig under 100 ppm.

På bakgrunn av en avveining mellom de toksikologiske dataene og de laveste grenseverdiene fastsatt av andre land og organisasjoner (se tabellen i avsnitt 2.2), foreslår vi følgende nye administrative norm for dietyleter:

**100 ppm, 300 mg/m<sup>3</sup>.**

## **8. Ny administrativ norm**

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for dietyleter fastsatt til:

**100 ppm, 300 mg/m<sup>3</sup>.**

## 9. Referanser

1. Arvidson B. NEG and NIOSH Basis for an Occupational Health Standard: Ethyl ether. *Arbete och Hälsa* 1992;30.
2. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens. 1996;Volume 1:149-59
3. PATTY'S toxicology. Ethers. 2001;5 Utg:863-75 og 879-82
4. Eger EI, Shargel R, Merkel G. Solubility of diethyl ether in water, blood and oil. *Anesthesiology* 1963;24:676-84.
5. Smyth HF, Carpenter CP, Carrol S, Weil MA, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data. List VI. *Am Ind Hyg Assoc J* 1962;23:95-107.
6. Lam C-W, Galen TJ, Boyd JF, Pierson DL. Mechanism of transport and distribution of organic solvents in blood. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;104:117-29.
7. Gréen K, Cohen EN. On the metabolism of <sup>14</sup>C-diethyl ether in the mouse. *Biochem Pharmacol* 1971;20:393-9
8. Chengelis CP, Neal RA. Microsomal metabolism of diethyl ether. *Biochem Pharmacol* 1980;29:247-8.
9. Stowell A, Aune H, Mörland J. (1981). Production of acetaldehyde and ethanol by isolated rat liver parenchymal cells in the presence of diethyl ether. *Biochem Pharmacol* 1981;30:1967-72.
10. Brady JF, Lee MJ, Li M, Ishizaki H, Yang CS. Diethylether as a substrate for acetone/ethanol-inducible cytochrome p-450 and as an inducer for cytochrome P-450. *Molecular Pharmacol* 1988;33:148-54.
11. Tan Y, Keefer LK, Yang CS. Inhibition of microsomal N-nitrosodimethyl-amine demethylase by diethyl ether and other anesthetics. *Biochem Pharmacol* 1987;36:1973-8
12. Mørland J, Aune H, Bessesen A, Renck H. Formation of acetaldehyde from diethyl ether in man. *Adv Exp Med Biol* 1980;126:453-61
13. Nelson KW, Egwe JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L. Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 1943;25:282-5
14. Werthman H. Beitrag zur chronischen ätherintoxikation der chirurgen. *Beitr Klin Chir* 1949;178:149-56
15. Dawson B, Adson MA, Dockerty MB, Fleisher GA, Jones RR, Hartridge VB, Schnelle N, McGuckin WF, Summerskill WHJ. Hepatic function tests: postoperative changes with halothane or diethyl ether anesthesia. *Mayo Clin Proc* 1966;41:599-607
16. Stevens WC, Eger EI, Joas TA, Cromwell TH, White A, Dolan WM. Comparative toxicity of isoflurane, halothane, fluroxene and diethyl ether in human volunteers. *Canad Anaesth Soc J* 1973;20:357-68
17. Grant WM. Toxicology of the eye. Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois USA 1974:464-5
18. Chenoweth MB, Leong BKJ, Sparschu GL, Torkelson TR. Toxicities of methoxyflurane, halothane and diethyl ether in laboratory animals on repeated inhalation at subanesthetic concentrations. *Cellular Biology and Toxicity of Anesthetics*. Redigert av Fink, B.R. Baltimore, Williams and Wilkins. 1972:275-85
19. Bowen SE, Wiley JL, Evans EB, Tokarz ME, Balster RL. Functional observational battery comparing effects of ethanol, 1,1,1-trichloroethane, ether, and Flurothyl. *Neurotoxicol Teratol* 1996;18:577-85
20. Frantik E, Hornychova M, Horvath M. Relative acute neurotoxicity of solvents: isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. *Environ Res* 1994;66:173-85
21. Glowa JR. Behavioral and neuroendocrine effects of diethyl ether exposure in

- the mouse. *Neurotoxicol Teratol* 1993;15:215-21
22. Stevens WC, Eger EI, White A, Halsey MJ, Munger W, Gibbons RD, Dolan W, Shargel R. Comparative toxicities of halothane, isoflurane, and diethyl ether at subanesthetic concentrations in laboratory animals. *Anesthesiology* 1975;42:408-19
  23. International Agency for Research on Cancer (IARC) Overall evaluations of carcinogenicity; an updating of IARC Monographs, volumes 1-42. Lyon: IARC, 1987. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans (1987). Supplement 7: side 93. [http://193.51.164.11/cgi/iHound/Chem/iH\\_Chem\\_Frames.html](http://193.51.164.11/cgi/iHound/Chem/iH_Chem_Frames.html)
  24. Rosen MG. Fetal electroencephalographic studies of the placental transfer of thiopental and ether. *Obstet Gynec* 1967;30:560-7
  25. Dybing O, Stormarken H. The passage of ether from mother to foetus. *Acta Pharmacol Toxicol* 1952;8:271-4
  26. Land PC, Owen EL, Linde HW. Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology* 1981;54:53-6
  27. Schwetz BA, Becker BA. Embryotoxicity and fetal malformations of rats and mice due to maternally administered ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970;17:275 (abstract)
  28. Schwetz BA, Becker BA. Comparison of the lethality of inhaled diethyl ether in neonatal and adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;18:703-6
  29. Karteszi M, Makara GB, Stark E. The rise of plasma ACTH induced by ether is mediated through neural pathways entering the medial basal hypothalamus. *Acta Endocrinol* 1980;93:129-33
  30. Hashimoto K, Murakami K, Takao T, Makino S, Sugawara M, Ota Z. Effect of acute ether or restraint stress on plasma corticotropin-releasing hormone, vasopressin and oxytocin levels in rat. *Acta Med Okayama* 1989;43:161-7
  31. Kadono Y, Kaneda H, Maeda K. Effects of antidepressants on thyroid stimulating hormone release in rats under ether stress. *Psychiatry and clinical neurosciences* 1995;49:231-6
  32. Acosta GB, Otero Lasada ME, Rubio MC. Chemical stress and GABAergic central system. *Gen Pharmacol* 1990;21:517-20
  33. Krasowski MD, Harrison NL. The actions of ether, alcohol and alkane general anaesthetics on GABA<sub>A</sub> and glycine receptors and the effects of TM2 and TM3 mutations. *Br J Pharmacol* 2000;129:731-43.
  34. Shehab SAS, Julyan TE. Induction of Fos-like immunoreactivity in the basal ganglia by ether anaesthesia: effects of injections of muscimol in rostral versus caudal substantia nigra pars reticulata. *Exp Brain Res* 2002;142:227-40