

EP 2003/043



Statens
arbeidsmiljøinstitutt

Utredning fra Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) på oppdrag fra Direktoratet for arbeidstilsynet (DAT):

Vurdering av helseeffekter ved eksponering for hydraulikkoljer/-væsker og turbinoljer

Steinar Øvrebø, Jorunn Kirkeleit, Petter Kristensen, Pål Molander og Syvert Thorud

INNHALDSFORTEGNELSE

1. Innledning	3
2. Hydraulikkoljer/væsker – typer og kjemisk sammensetning	3
2.1 Mineraloljebaserte hydraulikkoljer/væsker	4
2.2 Syntetiske hydraulikkoljer/væsker.....	4
2.2.1 Syntetiske hydrokarboner	4
2.2.1.1 Olefin oligomere (poly- α -olefiner)	4
2.2.1.2 Alkylerte aromater	5
2.2.1.3 Polybutener	5
2.2.1.4 Sykloalifater	5
2.2.2 Polyolestere.....	5
2.2.3 Polyalkylenglykoler	5
2.2.4 Fosfatestere	5
2.2.5 Organiske estere (diestere).....	6
2.2.6 Silikoner	6
2.2.7 Silikatestere.....	6
2.2.8 Halogenerte væsker.....	6
2.3 Klassifisering av brann-resistente hydraulikkoljer/væsker	7
2.4 Additiver	7
2.5 Bruk av hydraulikkoljer/væsker i Norge.....	9
2.6 Termisk dekomponering	9
2.7 Eksponering	10
3. Toksikologisk vurdering	10
3.1 Organofosfaters generelle nevrotoksiske effekt.....	11
3.1.1 Akutt og nevrotoksisk effekt.....	11
3.1.2 Organofosfat-indusert forsinket nevropati (OPIDN).....	11
3.1.3 Kronisk organofosfatindusert nevropsykologisk forstyrrelse.....	12
3.2 Nevrotoksisk effekt av ulike grupper av organofosfater.....	12
3.2.1 Organofosfater benyttet i plantevernmidler og krigsgasser	12
3.2.2 Arylfosfater og alkylfosfater benyttet i hydraulikk- og turbinoljer	12
3.2.2.1 Tri- <i>orto</i> -kresylfosfat og andre <i>orto</i> -kresylisomere	12
3.2.2.2 Tributylfosfat	14
3.2.2.3 Trifenyfosfat	14
3.2.2.4 Trixylenylfosfat.....	14
3.2.2.5 Dibutyl fenylfosfat.....	15
3.2.2.6 Butyl difenylfosfat	15
3.3 Termisk omdannet hydraulikk- og turbinolje	15
3.4. Mineral- og syntetiske oljer	15
4. Dokumentasjon fra humane observasjonstudier	15
4.1 Kjemisk yrkeseksponering og multipel sklerose (MS).....	16
4.2 Human eksponering for nevrotoksiske fosfatestere.....	17
4.3 Nevrologiske sykdommer og bruk av organofosfater som plantevernmidler.....	17
5. Konklusjoner	18
6. Referanser	20

1. Innledning

På forespørsel fra Direktoratet for arbeidstilsynet (DAT) datert 29. april 2003 har Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) utredet evt. helseeffekter knyttet til yrkeseksponering for organofosfater. Konklusjonene i utredningen er trukket på grunnlag av en gjennomgang av publisert vitenskapelig litteratur innen forskningsfeltene yrkeshygiene, toksikologi og medisin, samt innhentet produktinformasjon fra offentlige registrere og i noen grad importører/brukermiljøer. Det er med andre ord ikke foretatt eget forskningsarbeide fra STAMI sin side knyttet til dette. Denne rapporten oppsummerer STAMIs utredningsarbeide.

Utredningen er ikke en generell risikovurdering av oljer og helseskader, men er begrenset ut i fra problemstillingene og forespørselen som ligger til grunn for arbeidet. Den begrenser seg til

- hydraulikkoljer/væsker og turbinoljer
- tilsetningsstoffer/forurensninger med kjente nerveskadelige effekter (organofosfater)
- nerveskadelige helseeffekter

Spørsmålet om yrkeseksponering for hydraulikkoljer/væsker, turbinoljer og organofosfater har i første rekke blitt brakt på dagsordenen av avisene, blant annet i flere artikler i april 2003 i Dagbladet. I mediedekningen er hydraulikkolje, turbinolje og organofosfater omtalt. Organofosfater benyttes som tilsetningsstoffer i turbinoljer og i enkelte hydraulikkoljer/væsker for å bedre bruksegenskapene.

Det er imidlertid viktig å påpeke allerede innledningsvis at hydraulikkoljer/væsker og turbinoljer er en kjemisk sett svært sammensatt produktgruppe, hvor et stort antall produkter finnes på markedet med til dels store forskjeller med hensyn til sammensetning. Base-oljen/væskene kan være vidt forskjellige med hensyn på både bruksegenskaper og kjemisk sammensetning. I tillegg tilsettes base-oljene/væskene tilsetningsstoffer i forskjellig grad og mengde. Slike tilsetningsstoffer er et bredt spekter av kjemiske stoffer med vidt forskjellige egenskaper både med hensyn på bruksegenskaper og evt. helsefare ved eksponering.

2. Hydraulikkoljer/væsker – typer og kjemisk sammensetning

Hydraulikkoljer/væsker har et bredt bruksområde, blant annet innen motorkjøretøyer (bremses, styring), landbruksutstyr (traktorer etc.), anleggsutstyr (gaffeltrucker, bulldozere, gravemaskiner etc.) samt i luftfart og offshoreindustri. I tradisjonell industri brukes hydraulikkoljer/væsker i maskiner knyttet til automatikk.

Produkter med tilsvarende sammensetning som hydraulikkoljer/væsker brukes også som turbinoljer bl.a. innen luftfart og offshoreindustri.

I USA selges mer enn 200 millioner gallons av hydraulikkoljer/væsker (ATSDR, 1997). Mineraloljebaserte hydraulikkoljer/væsker inkludert brann-resistente blandinger av mineralolje og vann ble estimert til å omfatte 98 % av verdens behov (500 mill. gallons) i 1980 (Wills, 1980). Verdens behov for brann-resistente hydraulikkoljer/væsker (36 mill. gallons) utgjorde ca. 6,5 %.

Ytterligere teknisk informasjon om hydraulikkoljer/væsker er i det følgende hentet fra Kirk-Othmer (Wills, 1980), samt fra diverse oljeselskapers internettsider og tilhørende produktdatablader.

Hydraulikkoljer/væsker omfatter to hovedtyper:

- Mineraloljebaserte
- Syntetiske

De syntetiske oljene/væskene omfatter en rekke forskjellige kjemiske typer som:

- Syntetiske hydrokarboner
 - Olefin oligomere (poly- α -olefiner)
 - Alkylerte aromater
 - Polybutener
 - Sykloalifater
- Polyolestere
- Polyalkylenglykoler
- Fosfatestere
- Organiske estere (diestere)
- Silikoner
- Silikatestere
- Halogenerte væsker

De viktigste syntetiske oljene/væskene synes å være syntetiske hydrokarboner, polyolestere, polyalkylenglykoler og fosfatestere. Nedenfor følger en kortfattet innføring i de forskjellige typer av hydraulikkoljer/væsker:

2.1 Mineraloljebaserte hydraulikkoljer/væsker

De mineraloljebaserte hydraulikkoljene/væskene er laget fra raffinerte petroleumsbaserte råoljer og er tilsatt forskjellige additiver for å bedre bruksegenskapene, dvs. de består av en kompleks blanding av alifatiske og aromatiske hydrokarboner tilsatt additiver. Den kjemiske sammensetningen av disse væskene vil følgelig variere med råoljens opprinnelse og produsent samt graden av raffinering, foruten mengde og type av tilsetningsstoffer. Mineraloljebaserte hydraulikkoljer/væsker har bred anvendelse i hydrostatiske maskiner, hydrodynamiske koplinger, automatisk transmisjon og traktorer. Hydraulikkssystemer som brukes der brann kan være en risikofaktor, inneholder ofte olje-i-vann emulsjoner (>80 % vann) eller vann-i-olje emulsjoner (>40 % vann).

2.2 Syntetiske hydraulikkoljer/væsker

2.2.1 Syntetiske hydrokarboner

Poly- α -olefiner synes å være de vanligste syntetiske hydrokarbonene i hydraulikkoljer/væsker.

2.2.1.1 Olefin oligomere (poly- α -olefiner)

Poly- α -olefiner er syntetisk fremstilte hydrokarboner som lages ved oligomerisering av α -

olefiner som f. eks. 1-decen. Trimeren av 1-decen er en typisk hovedkomponent i slike oljer. Poly- α -olefiner har god temperaturstabilitet, høy viskositetsindeks og gode egenskaper ved lav temperatur.

2.2.1.2 Alkylerte aromater

Denne gruppen syntetiske oljer består vanligvis av alkylbenzener hvor alkyl-gruppen er rettkjedet og inneholder fra 10 – 14 karbonatomer. Denne type oljer har også gode egenskaper ved lav temperatur. Det kan imidlertid være vanskelig å inkorporere inhibitorer i slike væsker.

2.2.1.3 Polybutener

Polybuten-oljer produseres ved kontrollert polymerisasjon av buten og/eller isobuten

2.2.1.4 Sykloalifater

En typisk sykloalifat som brukes som hydraulikkolje/væske er 2,3-dicykloheksyl-2,3-dimetylbutan. Sykloalifater kalles noen ganger *traction* fluid fordi de under høyt stress har høye *traction* koeffisienter.

2.2.2 Polyolestere

Polyolestere dannes ved reaksjon mellom en alkohol med to eller flere hydroksylgrupper (en polyol) og en karboksylsyre, dvs. i motsetning til diestere hvor syren er strukturens ryggrad, så er polyolen strukturens ryggrad i disse oljene. De fysiske egenskapene kan varieres ved å bruke forskjellige polyoler og syrer som byggesteiner. Trimetylolpropan og pentaerytritol/ dipentaerytritol er to vanlige brukte polyoler, mens karboksylsyrene som brukes vanligvis oppdrives fra animalske eller vegetabiliske oljer. Syrene er derfor ofte en blanding av karboksylsyrer med 5 – 10 karbonatomer. Polyolestere har bedre høytemperaturstabilitet enn diestere, men har samme lavtemperaturegenskaper og hydrolytiske stabilitet. Denne type oljer utgjør også de såkalte esteroljer (kompressoroljer) i kjølebransjen.

2.2.3 Polyalkylenglykoler

Polyalkylenglykoleter lages ved polymerisasjon av etylenoksid og/eller propylenoksid. De finnes i vannløselige og ikke-vannløselige former. Polyalkylenglykolene dekomponerer fullstendig og danner flyktige forbindelser ved høy temperatur og oksiderende betingelser, dvs. de gir lite avleiringer ved moderat til høy temperatur. Polyalkylenglykoler har lave *pour points* og gode viskositets-temperatur karakteristika, men ved lave temperaturer blir de mer viskøse enn andre syntetiske væsker. Polyalkylenglykoler har høy termisk konduktivitet. Polyalkylenglykoler er imidlertid ikke compatible med mineraloljer og additiver beregnet på mineraloljer. Polyalkylenglykoler har utstrakt bruk i hydrauliske bremsesystemer på motorkjøretøyer.

2.2.4 Fosfatestere

Fosfatestere er en av høyvolum typene blant syntetiske væsker. De brukes ofte der det stilles strenge krav til brannresistens og har generelt gode smøreegenskaper. De har imidlertid ikke den beste høytemperatur stabilitet, og dekomponeringsproduktene kan være korrosive. Fosfatestere benyttes både som EP-tilsetninger i mineraloljebaserte og polyolesterbaserte

hydraulikkoljer/væsker i mengder på 1 – 5 (10) %, men også som hovedbestanddel i brannresistente hydraulikkoljer/væsker (type HF-D). Eksempler på det siste er for eksempel Hyjet IV fra Chevron/ExxonMobil, samt Skydrol LD4 og 500B4 fra Solutia. Alle disse produktene er basert på tributylfosfat og/eller trifenylfosfat (tidligere tripropylfenylfosfat) og dibutyl fenylfosfat/butyl difenylfosfat.

En rekke fosfatestere eller blandinger av disse har blitt/blir benyttet i denne type væsker:

- tributylfosfat	CAS-nr 126-73-8
- trifenylfosfat	CAS-nr. 115-86-6
- trikresylfosfat (oftest <0,2 % av orto-isomeren)	CAS-nr. 1330-78-5
- butyl difenylfosfat	CAS-nr. 2752-95-6
- dibutyl fenylfosfat	CAS-nr. 2528-36-1
- isopropylert trifenylfosfat (isomerblanding)	CAS-nr. 63848-94-2
- tri(t-butylfenyl)fosfat	CAS-nr. 28777-70-0
- di(t-butylfenyl) fenylfosfat	CAS-nr.
- t-butylfenyl difenylfosfat	CAS-nr. 56803-37-3
- trixylenylfosfat	CAS-nr. 25155-23-1
- nonylfenyl difenylfosfat	CAS-nr. 38638-05-0
- 2-etylheksyl difenylfosfat	CAS-nr. 1241-94-7
- bis(2-etylheksyl) fenylfosfat	CAS-nr. 16368-97-1
- isodecyl difenylfosfat	CAS-nr. 29761-21-5
- triisobutylfosfat	CAS-nr. 126-71-6

2.2.5 Organiske estere (diestere)

Dibasiske estere prepareres ved reaksjon mellom en dibasisk syre og en alkohol med en reaktiv hydroksyl-gruppe. Typiske syrer som benyttes er adipinsyre (heksandisyre), azelainsyre (nonandisyre) og sebacinsyre (dekandisyre), mens vanlige alkoholer er 2-etyheksanol, 3,5,5-trimetylheksanol, isodecyl- og tridecylalkohol. Dibasiske estere har utmerkede lavtemperaturegenskaper, men deres hydrolytiske stabilitet er ikke så god som for mineraloljer.

2.2.6 Silikoner

En av de mest vanlige silikonoljer er dimetylpolysiloksan. Silikonoljer har gode egenskaper ved lav temperatur, de er kjemisk inerte, brannresistente og har lav flyktighet.

2.2.7 Silikatestere

Silikatestere har den generelle formelen $\text{Si}(\text{OR})_4$ hvor R = aryl eller alkyl. Disse væskene har utmerket temperaturstabilitet og viskositets/temperatur-karakteristika, og ved tilsetning av passende inhibitorer har de også god bestandighet mot oksidasjon.

2.2.8 Halogenerte væsker

Denne gruppen omfatter oljer som består klor- og/eller fluorkarboner. Halogenerte væsker er kjemisk inerte, ikke brennbare og har god kjemikaliebestandighet.

2.3 Klassifisering av brann-resistente hydraulikkoljer/væsker

Brann-resistente hydraulikkoljer/væsker klassifiseres i 4 kategorier som vist i tabellen nedenfor.

Klassifisering	Beskrivelse
HF-A	Væsker med høyt vanninnhold (95/5 væsker): inneholder maksimalt 20 % brennbart materiale
HF-B	Vann-i-olje emulsjoner: inneholder maksimalt 60 % brennbart materiale, vanninnhold er normalt 40 - 45 %
HF-C	Vann-glykol løsninger som vanligvis inneholder minimum 35 % vann
HF-D	Vannfrie, rene kjemiske væsker. Mest vanlig er fosfatestere

Kategorien HF-A inneholder hovedsakelig vann, men på grunn av at vann mangler flere viktige kvaliteter, som f.eks. evne til å redusere slitasje og friksjon, evne til å forhindre rust etc., tilsettes mindre mengder (vanligvis 1 - 4 %) mineralolje slik at man får olje-i-vann emulsjoner.

I 1978 var verdens forbruk av brann-resistente hydraulikkoljer/væsker anslått til ca. 150 mill. liter, med følgende fordeling mellom kategoriene: HF-A 21,7 %, HF-B 31,6 %, HF-C 26,3 %, HF-D 20,4 %.

2.4 Additiver

Hydraulikkoljer/væsker er tilsatt en rekke ulike additiver for å bedre bruksegenskapene, f.eks.:

- *Pour point* nedsettende stoffer
- Viskositetsindeks forbedrende stoffer
- Skumdempere
- Antioksidanter, oksidasjonsinhibitorer
- Korrosjon- og rustinhibitorer
- Slitasjereduserende/nedsettende stoffer

2.4.1 *Pour point* nedsettende stoffer

Pour point nedsettende stoffer er høymolekylære polymere som hindrer dannelse av vokskrystaller i oljen, noe som vil påvirke oljens *flow* ved lave temperaturer. To typer polymere som brukes er:

- Alkylaromatiske polymere som adsorberer vokskrystallene etterhvert som de dannes og derved hindrer krystallene i å vokse og danne agglomerater
- Polymetakrylater som co-krystalliserer med voksen og derved hindrer krytallvekst

Additivene fungerer ved å redusere den temperaturen hvor det dannes stive strukturer. Avhengig av type olje og additiv kan man oppnå en *pour point* nedsettelse på opp til 28 °C, men 11-17 °C er mer vanlig.

2.4.2 Viskositetsindeksforbedrende stoffer

Viskositetsindeksforbedrende stoffer er langkjedede, høymolekylære polymere som øker den relative viskositeten av en olje mer ved høye temperaturer enn ved lave temperaturer. De mest

brakte viskositetsindeksforbedrende stoffer er metakrylat polymere og kopolymere, akrylat polymere, olefin polymere og kopolymere samt styren-butadien kopolymere.

2.4.3 Skumdempere

De mest utbredte skumdempere er silikon polymere som brukes i konsentrasjoner på noen få ppm.

2.4.4 Antioksidanter/oksidasjonsinhibitorer

Når en olje varmes opp i nærvær av luft, vil oksidasjon forekomme. Som et resultat av denne oksidasjonen vil oljens viskositet og oljens innhold av organiske syrer øke, og dette forringer oljen egenskaper. Mekanismen ved oksidasjon av olje antas å være en fri-radikal kjedereaksjon. Kjedereaksjons initiatorer dannes fra ustabile oljemolekyler, og disse reagerer med oksygen og danner peroksy-radikaler som igjen angriper ikke-oksidert olje og danner nye initiatorer og hydroperoksider. Hydroperoksidene er ustabile og spaltes, hvorved det dannes nye initiatorer som viderefører reaksjonen.

To typer av oksidasjonsinhibitorer brukes:

- De som reagerer med initiatorer, peroksy-radikaler og hydroperoksider og danner ikke-aktive stoffer
- De som dekomponerer disse forbindelsene og danner mindre reaktive stoffer

Ved temperaturer under 93 °C er oksidasjonen langsom og inhibitorer av den første typen er effektive. Eksempler er hindrede (alkylerte) fenoler, for eksempel 2,6-di(t-butyl)-4-metylphenol, og aromatiske aminer, f.eks. N-fenyl- α -naftylamin. Ved temperaturer over 93 °C blir den katalytiske effekten av metaller en viktig faktor i å fremme oksidasjonen av oljen. Inhibitorer som reduserer den katalytiske effekten av metaller reagerer med metalloverflaten og danner et beskyttende belegg. Typiske metalldeaktivatorer er ditiofosfater, primært sink ditiofosfat. Ditiofosfatene vil også bryte ned hydroperoksider som har blitt dannet.

2.4.5 Korrosjons- og rustinhibitorer

Korrosjonsinhibitorer danner ett beskyttende hinne på metalloverflaten, enten ved at de blir adsorbent på metallet eller kjemisk bundet til metallet. De vanligste additiver som brukes til dette formål er sink ditiofosfat, men også andre svovel- og fosforholdige forbindelser brukes. Rustinhibitorer er vanligvis korrosjonsinhibitorer som har høy polar tiltrekning mot metalloverflater, og de danner en kontinuerlig film som hindrer vann å nå metalloverflaten. Typiske rustinhibitorer er amin succinater og jordalkali sulfonater.

2.4.6 Slitasjereduserende/nedsettende stoffer (Antiwear additiver)

Antiwear additiver brukes i mange typer av smørende oljer for å redusere friksjon og derved slitasje på metallet, spesielt under ekstrem trykk- og temperaturpåkjenning. De milde slitasje- og friksjonsreduserende additivene er polare forbindelser som. For eksempel fete oljer, fettsyrer og fettsyreestere. De ekstreme trykk-additivene (EP-additiver) er nødvendige for å redusere friksjon, kontrollere slitasje og hindre alvorlige skader på metalloverflatene. Stoffene fungerer ved at de danner olje-uløselige overflatefilmer på metallet. EP-additiver inneholder vanligvis svovel, klor

eller fosfor, enten alene eller i kombinasjon. Organofosfater er en gruppe som benyttes til dette formål.

2.5 Bruk av hydraulikkoljer/væsker i Norge

I følge Norsk Petroleumsinstitutt (NPI) ble det i Norge omsatt ca. 14 mill. liter hydraulikkoljer/væsker i 2002, men det er ikke mulig ut fra denne statistikken å fordele omsetningen på ulike typer av produkter.

Et begrenset antall hydraulikkoljer/væsker er deklarerert til Produktregisteret (PR). I mengder utgjør dette ca. 1 500 tonn årlig, det vil si bare 12 % av omsatt mengde i henhold til NPIs statistikk. Dette innebærer at det foreligger begrenset oversikt og informasjon over hvilke produkter som benyttes i norsk arbeidsliv og i hvilke bransjer og sammenhenger disse blir brukt. At den vesentligste andelen av disse produktene vurderes av produsent/importør til ikke å inneholde giftige eller helseskadelige komponenter i konsentrasjoner som gjør dem deklareringspliktige (>0,2 % for giftige og >1 % for helseskadelige komponenter), vanskeliggjør følgelig vårt arbeid med hensyn på vurdering av omfang av eksponering og helsefare knyttet til omgang med slike produkter hvor additiver kan foreligge i lave konsentrasjoner.

Turbinoljer er ikke noen egen kategori i PR eller i NPIs statistikker, hvilket betyr at informasjon om omfang og mengder av slike produkter i Norge også er vanskelig tilgjengelig.

I følge PR er det mindre enn 5 deklarte produkter som inneholder henholdsvis triortokresylfosfat (TOCP, CAS nr. 78-30-8) eller triparakresylfosfat (TPCP, CAS nr. 78-32-0), men trikresylfosfat (TCP)-isomerblandingen (CAS nr. 1330-78-5) inngår i 18 produkter. Ytterligere 2 organofosfater er deklarerert i PR, hvor trifenylfosfat (TPP, CAS nr. 115-86-6) inngår i 18 produkter og tributylfosfat (TBP, CAS nr. 126-73-8) inngår i 66 produkter. Imidlertid er det kun en liten andel av de registrerte produktene som benyttes som hydraulikkoljer/væsker. For eksempel er det kun 3 av de 18 produktene som inneholder TCP-isomerblandingen som er hydraulikkoljer/væsker, hvorav de resterende 5 og 10 produktene er henholdsvis smøreoljer og malinger/lakker. Ved en gjennomgang av produktdatablad fra produsenter, importører og leverandører finner man at de samme organofosfatene som er deklarerert i PR er oppgitt. I tillegg er det i enkelte produktdatabladene kun brukt uspesifiserte betegnelser som alkylfosfat og arylfosfat, og i enkelte tilfeller kun betegnelsen additiver.

I rene fosfater-baserte hydraulikkoljer/væsker som er deklarerert til Produktregisteret inngår følgende fosfater: tributylfosfat, dibutyl fenylfosfat, butyl difenylfosfat, trifenylfosfat. Disse produktene brukes innen luftfart.

2.6 Termisk dekomponering

Syntetiske esteroljer kan være basert på trimetylolpropanestere av fettsyrer og er ofte tilsatt triarylfosfater (f.eks. trikresylfosfat) som *antiwear* additiver. Under høye temperaturer (350 – 700 °C) er det vist i modellforsøk med kontrollerte eksperimentelle betingelser at syntetiske ester-turbinoljer som inneholder trikresylfosfat kan danne et potent nevrotoksisk stoff, trimetylolpropanfosfat (TMPP, 4-etyl-1-okso-2,6,7-trioksa-1-fosfa-bicyklo(2,2,2)oktan) (Kalman *et al.* 1985; Wyman *et al.* 1987; 1993; Porvaznik *et al.* 1987; Centers, 1992; Rubey *et al.* 1996). Det antas at dannelsen av TMPP skyldes reaksjon mellom esteroljen og trikresylfosfat, det vil si en omesteringsreaksjon. En annen undersøkelse av to turbinoljer og deres pyrolytiske

nedbrytningsprodukter under eksperimentelle betingelser (525 °C) kunne imidlertid ikke påvise TMPP, men forbrenningsgasser som CO og CO₂ ble påvist (van Netten og Leung, 2000).

Utover dette er det i vitenskapelig litteratur begrenset dokumentasjon på hvilke komponenter som potensielt kan dannes ved termisk nedbrytning av turbin- og hydraulikkoljer/væsker, men det kan av den grunn ikke utelukkes at slike dekomponeringsprodukter kan dannes. Påvisning av termisk dekomponeringsprodukter av organofosfater i hydraulikkoljer/væsker knyttet til reelle arbeidssituasjoner er så langt vi har kunnet bringe på det rene ikke beskrevet i vitenskapelig litteratur.

2.7 Eksponering

Eksponering for hydraulikkoljer/væsker og turbinoljer er først og fremst knyttet til produksjon, skifting av oljer/væsker og reparasjoner/vedlikehold. I tillegg kan eksponeringssituasjoner oppstå ved lekkasjer i de hydrauliske systemene. Ukjente termiske dekomponeringsprodukter av for eksempel additiver, inkludert organofosfater, kan tenkes å foreligge i brukte oljer som er blitt utsatt for høye temperaturer under bruk, uten at det er kjent for oss at dette er beskrevet i vitenskapelig litteratur. Videre er det sannsynlig at termisk dekomponering kan inntreffe ved lekkasjer i hydrauliske systemer hvor oljen/væsken avsettes på en varm overflate, jfr. problematikk knyttet til kabinluft i fly (van Netten, 1999).

Eksponeringsveier for hydraulikkoljer/væsker kan være via hudopptak, innånding av oljetåke/damp og/eller svelging (mage/tarm). Med hensyn på organofosfater er det mest sannsynlig at hudopptak er primær eksponeringsvei (Craig og Barth, 1999; Simpson *et al.* 2003), grunnet de fleste av organofosfatenes begrensede flyktighet. Eksponeringsmålinger basert på hudopptak er ikke en utbredt teknikk i yrkeshygienisk sammenheng, selv om det blir utført i enkelte problemstillinger (Krieger *et al.* 2000). Biologisk monitorering gir et mål på totalopptak fra alle eksponeringsveier, og de fleste eksponeringsmålinger knyttet til hudopptak blir utført med slike metoder. Vanligvis bestemmes den aktuelle metabolitten eller metabolitter av den i blod og urin. Dette er innarbeidede metoder m.h.p. måling av organofosfater benyttet som pesticider (Cocker *et al.* 2002), men slike metoder er ikke beskrevet i litteraturen m.h.p. organofosfater som benyttes i hydraulikkoljer/væsker. Alternativt kan man benytte seg av indirekte metoder basert på effektmarkører hvor man måler spesifikk enzym aktivitet (Garfitt *et al.* 2002).

Det er i beskjeden grad foretatt luftmålinger av TCP i arbeidsmiljø sammenheng (NIOSH, 1979; 1980), uten at det av den grunn foreligger grunnlagsdata som belyser eksponeringssituasjoner knyttet til forskjellige arbeidsoperasjoner. Imidlertid kan man ved bruk av luftmålinger risikere å underestimere eksponeringen på grunn av at hudopptak er regnet for å være viktigste eksponeringsvei. Mulige ukjente termiske dekomponeringsprodukter vil komplisere eksponeringsbildet, og vil sannsynligvis være av høyere flyktighet enn moderforbindelsene, og i en slik sammenheng kan man anta at åndedrettsopptak og luftmålinger vil være av større interesse.

3. Toksikologisk vurdering

Ved en toksikologisk vurdering av hydraulikk- og turbinoljer er det viktig å være klar over at dette er en gruppe av svært sammensatte produkter med kompleks kjemisk sammensetning. Fra gammelt av er det godt kjent at organofosfatet tri-*ortho*-kresylfosfat kan gi nerveskader. Men andre tilsetningsstoffer og omdanningsprodukter i brukte oljer kan også ha toksiske egenskaper. I denne oppsummeringen av mulige nevrotoksiske effekter av hydraulikkoljer og turbinoljer vil vi gi en

kort beskrivelse av organofosfaters nevrotoksiske effekter, og se på hvilken nevrotoksisk effekt ulike grupper av organofosfater, som vi i dag vet er tilsatt hydraulikkoljer på det norske markedet, har.

3.1 Organofosfaters generelle nevrotoksiske effekt

3.1.1 Akutt og nevrotoksisk effekt

Organofosfater hemmer kolinesteraser ved å reagere med enzymets aktive sete, som er en serinhydroksylgruppe. Den klassiske effekten av organofosfater er hemming av acetylkolinesterase (AChE), som fører til en opphopning av acetylkolin i nervens synapsespalte med påfølgende økt og vedvarende nerveaktivitet. Organofosfater som benyttes i plantevernmidler gir denne effekten.

Symptomer på forgiftning er for en stor del sekundær til hemmingen av kolinesterase-aktivitet, som hodeverk, kvalme, svimmelhet, skjelving, bevissthetsforstyrrelser, svetting, spytt- og tåresekretjon, kramper, magesmerter, koma og død.

3.1.2 Organofosfat-indusert forsinket nevropati (OPIDN)

Noen organofosfater kan forårsake nerveskaden *organofosfat-indusert forsinket nevropati*, forkortet OPIDN fra engelsk stavemåte av tilstanden (se Glynn,1999). Den forsinkede nerveskaden skyldes at organofosfatet hemmer enzymet *nevropati target esterase* (NTE). NTEs rolle i initiering av OPIDN er ikke kjent. Enzymets funksjon er heller ikke klarlagt, men en av funksjonene antas å være transport av næringsstoffer og energibærende molekyler fra cellekroppen til nerveenden. Fosforylering av NTE, med påfølgende "elding", forårsaker lokale ødeleggelser av den aksonale transporten, med påfølgende svelling og retrograd degenerering av aksonet.

OPIDN er aktuelt for gruppen av organofosfater som tilsettes hydraulikk- og turbinoljer. Om organofosfatet gir OPIDN bestemmes av i hvor stor grad disse enzymene hemmes. Det har vært rapportert at 50-70 % av NTE må hemmes for at den toksiske effekten skal være av betydning (Lotti og Johnson,1980;Mackerer *et al.*1999). Hemming av NTE er ett av endepunktene som vurderes i forbindelse med godkjenning av plantevernmidler i Norge.

OPIDN karakteriseres ved at symptomene, som ataksi¹, stiv parese (lammelse)² og paralyse³ som ikke viser seg før 7 til 28 dager etter eksponering. Effekten kan forekomme i sensoriske eller motoriske nerver i både det sentrale og perifere nervesystem, men på grunn av at lange nerver har et stort behov for en aktiv forsyning av næringsstoffer er det særlig nervene i føttene som rammes. OPIDN varsles av ett annet syndrom, kalt mellomliggende syndrom, eller på engelsk *The intermediate syndrome*. Symptomene for dette syndromet inkluderer paralyse av benene, svak nakkemuskulatur, hemming av respirasjonsmuskulatur og affeksjon av hjernenerver.

Ikke alle dyrearter er like mottagelige for å utvikle OPIDN. Mennesket synes, ved siden av høner og katter, å være blant de mest følsomme artene (se Winder & Balouet,2002). Mottageligheten synes også å variere betydelig mellom individer. For mennesker er det rapportert alvorlige

¹ Ataksi = sviktende evne til å samordne muskelbevegelser pga. forgiftning eller sykelige forandringer i for eksempel perifere nerver, ryggmarg eller hjerne, først og fremst lillehjernen.

² Parese (lammelse) = delvis eller helt nedsatt bevegelsesevne i en muskel eller muskelgruppe pga. skade på hjerne, ryggmarg eller nerver.

³ Paralyse = total eller høygradig lammelse.

symptomer ved en dose på 0,15 g TOCP, mens andre ikke hadde symptomer ved doser på mellom 1 og 2 gram (se IPCS,1990).

3.1.3 Kronisk organofosfatindusert nevropsykologisk forstyrrelse

Tilstanden organofosfat-indusert nevropsykologisk forstyrrelse, forkortet COPIND fra engelsk stavemåte av tilstanden, er en betegnelse på ett spenn av nevrologiske og nevropsykologiske symptomer (Jamal,1997; Jamal *et al.* 2002b) som har vært rapportert etter eksponering for organofosfater, hovedsakelig i plantevernmidler. Sykdomsbildet inkluderer diffuse plager og nevropsykiatriske symptomer: hodeverk, mental utmattelse, depresjon, angst og irritabilitet, nedsatt konsentrasjonsevne og årvåkenhet, svekket informasjonsbehandling og psykomotorisk hastighet, samt hukommelsestap og språkforstyrrelser. Dette er ledsaget av utfall i nevropsykologiske testbatterier. Flere publiserte studier har rapportert at eksponering for lave doser av organofosfater over lang tid kan forårsake COPIND. For epidemiologiske studier, se kapittel 4. Dokumentasjon fra humane observasjonsstudier. Mekanismen bak COPIND er ikke kjent, men antas å ikke være relatert til organofosfaters hemming av esteraser.

3.2 Nevrotoksisk effekt av ulike grupper av organofosfater

3.2.1 Organofosfater benyttet i plantevernmidler og krigsgasser

De best kjente organofosfater er en gruppe kolinesterase-hemmere som gir akutt nevrotoksisk effekt og som blant annet benyttes som plantevernmidler (pesticider) og krigsgasser. Ved eksponering for disse hemmes acetylkolinesterase (AChE) ved at organofosfater fosforylerer serin i acetylkolinesterases aktive sete. Denne gruppen av organofosfater vil ikke bli behandlet videre i denne rapporten, da disse ikke benyttes i hydraulikk- eller turbinoljer.

3.2.2 Arylfosfater og alkylfosfater benyttet i hydraulikk- og turbinoljer

Det finnes et stort antall organofosfater som har vært tilsatt eller som tilsettes hydraulikk- og turbinoljer. Vi har i denne rapporten begrenset oss til å gi en beskrivelse av de organofosfatene som vi vet forekommer i produkter som finnes på det norske markedet i dag jf. punkt 2.5 Bruk av hydraulikkoljer/væsker i Norge. Dette gjelder triortokresylfosfat og andre *orto*-kresylisomere, trifenylfosfat, tributylfosfat, dibutylfenylfosfat og butyldifenylfosfat. Vi har også tatt med trixylenylfosfat. Hovedvekten er lagt på triortokresylfosfat og andre *orto*-kresylisomere. Dette er gjort fordi disse er best undersøkt, men det betyr ikke at det er denne som er mest relevant i en vurdering av organofosfaters arbeidsmiljørisiko i Norge i dag.

Arylfosfater og alkylfosfater har et lavt damptrykk og er derfor ikke spesielt flyktige. Forbindelsene kan imidlertid forekomme som oljetåke. For arbeidstakere er trolig hudopptak den mest aktuelle eksponeringsveien for arbeidstakere. Hudopptaket vil imidlertid variere mellom organofosfatene.

3.2.2.1 Tri-*orto*-kresylfosfat og andre *orto*-kresylisomere

Tri-kresylfosfat (TCP), som er den mest kjente av arylfosfatene, benyttes som tilsetningsstoff i turbinoljer og muligens i hydraulikkoljer. TCP er et molekyl som består av tre kresyl (metylfenyl) grupper bundet til en fosfatgruppe, og dannes ved en reaksjon av fosforoksyklorid (POCl₃) med industriell creseol. Opprinnelig ble TCP laget fra creseol (alle de tre isomerene *o*, *m* og *p*), men da

det ble kjent at *o*-isomerer var toksiske så har en laget TCP fra en blanding av *m*- og *p*-creseol og nesten blitt kvitt TOCP.

Industriell TCP (CAS nr. 1330-78-5) er en kompleks blanding av de tre isomerene (variantene) *orto*-, *para*- og *meta*kresylfosfat, som igjen kan gi ti mulige trikresylfosfat-strukturer. De forskjellige TCP-isomerene har forskjellige egenskaper og forskjellig toksisitet. Den nevrotoksiske effekten av *ortokresyl* isomerer, særlig tri-*orto*-kresylfosfat (TOCP, CAS nr. 78-30-8), ble kjent tidlig. TOCP ble brukt under den annen verdenskrig i en 'torpedo olje'. Mengde TOCP tilsetning i denne oljen varierte fra 25 - 40 % og det har vist seg senere at denne oljen hadde svært høy giftighet, høyere enn ventet fra innholdet av TOCP (Henschler,1958ab;se Winder og Balouet,1999). Innholdet av TOCP i kommersielle jet-oljer har på 50-tallet blitt redusert til ca 3 % i kommersielle produkter, med ytterligere reduksjoner i 1980 og 1990. Til tross for dette er det påvist forgiftninger i forbindelse med arbeid med slike oljer i 1988 (Mackerer *et al.* 1999). Dette kan tyde på at TCPs nevrotoksiske effekt ikke bare kan tilskrives TOCP alene, men at også andre molekyler med *orto*-kresyl må vurderes.

Toksikokinetikk

TOCP tas opp over både hud og tarm, og distribueres og akkumuleres i lever, nyre, lunger, nerver og benvev (se IPCS,1990). Vi har ikke funnet studier hvor det har vært sett på opptak av TOCP, eller andre trikresylfosfater, etter inhalasjon. TOCP biotransformeres til saligenin syklisk *o*-tolylfosfat, som er en relativt ustabil og nevrotoksisk metabolitt. Organofosfater og dens metabolitter skilles hovedsakelig ut gjennom urinen og i mindre grad gjennom feces (via gallen).

Toksikodynamikk

Strukturen til disse stoffene er svært lik strukturen til de nevnte plantevernmidlene og krigsgassene. Den nevrotoksiske effekten og mekanismen bak denne er imidlertid forskjellig. TOCP hemmer enzymet NTE og kan forårsake OPIDN. TCP er også svake hemmere av kolinesterase-enzymet i nervesystemet, men denne hemmende effekten er ikke forbundet med de observerte toksiske effektene (Mackerer *et al.* 1999).

TOCPs nevrotoksiske effekt har vært kjent fra så tidlig som 1898, da pasienter ble forgiftet av fosfokreosol som da ble benyttet i behandlingen av tuberkulose (se Winer og Baoulet,2002). Siden har det flere ganger vært rapportert om TOCP-forgiftninger hovedsakelig fra kontaminert mat og drikke (se kapittel 4. Dokumentasjon fra humane observasjonsstudier). Symptomer knyttet opp til nerveskader som skyldes TOCP-eksponering kan ligne på multippel sklerose (MS)⁴.

Som nevnt inneholder TCP også andre *orto*-kresylisomere, som di-*orto*-kresylfosfat (DOCP) og mono-kresylfosfat (MOCP). Også disse har vist nevrotoksisk effekt, og Winder og Balouet (1999) påpeker at fokuset som har vært satt på TOCPs toksisitet har satt det nevrotoksiske potensiale til andre *orto*-kresylisomere i skyggen. Allerede i 1958 rapporterte Henschler og Bayer (1958ab) at DOCP og MOCP var henholdsvis fem og ti ganger mer toksisk enn TOCP. Det har ikke vært vist at TCP som kun inneholder *meta*- og *para*-kresylisomere gir OPIDN, men disse har en hemmende effekt på kolinesterase (Mackerer *et al.* 1999).

Risikovurdering av TOCP-eksponering

⁴ Multippel Sklerose = en sykdom i sentralnervesystemet. Grunnlaget er flekkvise (multifokale) ødeleggelser i myelinet i nervefibrene, avleiring i lymfocytter og økt ansamling av gliaceller.

Craig og Barth (1999) har foretatt teoretiske vurderinger av risiko for helseskade etter mulig eksponering for TOCP. Basert på toksikologiske data fra høne og katt, ble det beregnet en NOAEL for mennesker på 2,5 mg/kg kroppsvekt for en enkel dose og 0,13 mg/kg kroppsvekt for gjentatte eksponering. I disse beregningene ble det benyttet en sikkerhetsfaktor på 10. Siden mennesker ikke antas å være mer mottagelig for OPIDN enn høne, ble det benyttet en faktor på 1 for forskjell mellom artene. Videre ble opptak av TOCP over hud og inhalert TOCP gjennom oljetåke beregnet for *worst case-scenarioer*. Forfatterne konkluderte med at eksponering for oljer med mindre enn 4 % *lav-orto* TCP⁵ ikke vil representere noen risiko på en "velregulert arbeidsplass", med det mener de blant annet at en overholder dagens administrativ norm for oljetåke og unngår hudopptak. Forfatterne påpekte imidlertid at selv om grenseverdien for TOCP på 0,1 mg/m³ beskytter mot TOCPs nevrotoksiske effekt, så kan det stilles spørsmål ved om bruken av grenseverdier for TOCP er tilstrekkelig til å beskytte mot TCP som også inneholder andre isomere og kongener som kan indusere OPIDN.

Winder og Balouett (2002) er derimot mer kritiske til dagens eksponeringssituasjon, og da særlig dagens bruk av CAS nummer. I EUs Stoffliste står trikresylfosfat, som inneholder orto-isomere (CAS nr. 78-30-8 i Stofflisten), og trikresylfosfat som bare inneholder meta- og para-isomere (CAS nr. 78-32-0 i Stofflisten), men ikke blandingen av TCP-isomere (CAS nr. 1330-78-5). Forfatterne påpeker at de nye CAS numrene ble innført for å få produsenter og leverandører bort fra å benytte CAS nummeret for isomerblanding, og dermed gjøre det lettere for brukere å finne produkter som inneholder de toksiske *orto*-kresylisomerene. Dette har ikke lyktes da produsenter av disse produktene fortsatt bruker CAS nummeret for isomerblanding. Forfatterne mener at informasjonen på merkeetiketter og HMS-datablad derfor undervurderer helsefaren til disse forbindelsene.

3.2.2.2 Tributylfosfat

Det finnes ikke holdepunkter fra dyreforsøk for at eksponering for tributylfenol (TBP) gir nevrotoksiske effekter lik OPIDN (se IPCS;1991b). Vi fant heller ikke kasuistikk-rapporter som indikerer OPIDN hos mennesker etter eksponering for TBP.

3.2.2.3 Trifenylfosfat

For trifenylfosfat (TPP) har det vært rapportert om forsinket paralyse hos katter og aper, men ikke i kylling og kaniner, etter eksponering for enkle og multiple doser av industriell TPP (Smith *et al.* 1930). Senere studier på forsøksdyr eller eksponerte arbeidstakere har imidlertid ikke vist OPIDN (se IPCS,1991a;DFG, 1990).

3.2.2.4 Trixylenylfosfat

I en studie fikk høner administrert (oralt) enkeltdoser av hydraulikkoljene Fyrquel (trixylenyl fosfat) og Reofos 65 (trialkyl/arylfosfatblanding) for å se på en eventuell OPIDN-effekt (Mortensen og Ladefoged, 1992). Studien ble gjort etter OECD Test Guideline. Fyrquel, men ikke Reofos 65, ga en nevrotoksisk effekt. Redosering av Reofos 65 ga ikke kliniske tegn på OPIDN, men det ble funnet mindre histopatologiske endringer i ryggmarg og perifere nerver.

⁵ Low-*orto* TCP = defineres i artikkelen (oversatt) som "funksjonelt som en blanding av TCP-isomerer og kongener som er mindre toksisk, gram for gram, enn ren TOCP".

3.2.2.5 Dibutyl fenylfosfat

Det finnes ikke holdepunkter fra dyreforsøk for at eksponering for dibutyl fenylfosfat (DBPP) gir nevrotoksiske effekter lik OPIDN (se ACGIH, 2001; Healy *et al.* 1992). Vi fant heller ikke kasuistikk-rapporter som indikerer OPIDN hos mennesker etter eksponering for TBP.

3.2.2.6 Butyl difenylfosfat

Vi fant ikke relevant toksikologisk informasjon om butyldifenylfosfat. Søk i TOX-LINE viste imidlertid referanser til rapporter fra studier gjort i forbindelse med godkjenning av produkter som inneholder BDPP. Rapportene er ikke publisert.

3.3 Termisk omdannet hydraulikk- og turbinolje

Trimetylolpropanfosfat (TMPP) dannes ved ufullstendig pyrolyse av visse syntetiske, ester-baserte turbinoljer som er tilsatt fosfatbaserte tilsetningsstoffer (se også kapittelet om eksponering). TMPP er en GABA_A-reseptor/Cl⁻-kanal antagonist (Higgins og Gardier, 1990; Kao *et al.* 1999). Flere studier har vist at akutt eksponering for TMPP induserer doseavhengig ECG-paroksysme⁶, stereotypisk adferd, subkliniske anfall, kliniske kramper, epilepsi eller død (Wyman *et al.* 1993; Lindsey *et al.* 1998). Det har ikke vært rapportert at mennesker har vært eksponert for TMPP, men potensiale for eksponering gjennom inhalasjon eller ved hudopptak er tilstede ved tilstrekkelig høy temperatur.

3.4. Mineral- og syntetiske oljer

Mineraloljer forårsaker arbeidsrelatert dermatitt, hovedsakelig irritativ kontaktdermatitt (Skyberg & Rønneberg, 1986; Järholm *et al.* 1985). Dette, sammen med at både mineral- og syntetiske oljer kan avfette huden, kan bidra til å øke opptak av de tilsatte organofosfatene. Videre, det har vært diskutert om oljen i seg selv kan ha en potensiell effekt på andre toksiske stoffer, som TCP. I et dyreforsøk ble blandinger av kresylfosfater i maisolje og mineralolje gitt oralt til høner (Mackerer *et al.* 1999). Toksisiteten til TCP blandet ut i de to typene av olje, målt blant annet ved hemming av NTE og patologiske skader på ryggmargen, ble sammenlignet. Resultatene tydet ikke på at mineraloljen bidro til økt opptak i magetarmtrakten.

En artikkel som er interessant i sammenheng med de rapporterte MS-lignende symptomene etter eksponering for hydraulikkoljer er en artikkel fra en gruppe ved Karolinska Institutet (Xu *et al.* 2001). Ved hjelp av genetiske metoder antyder de en sammenheng mellom olje induisert artritt⁷ og MS via genet Oia2.

4. Dokumentasjon fra humane observasjonstudier

Mediaoppslagene i det siste er knyttet opp til

- forskjellige yrker med bruk av og eksponeringsmulighet for ulike kjemiske produkter
- ulike rapporterte helseskader

⁶ Paroksysme = sykdomssymptom som opptrer raskt og anfallsvis.

⁷ Artritt = leddbetennelse, fellesbetegnelse for leddsykdommer med betennelsessymptomer.

I stor grad kan man se fellestrekk ved at eksponeringene som mistenkes som årsak er ulike hydraulikkoljer/væsker og tilsetningsstoffer til disse, og kroniske utfall av nevrologisk sykdom som ofte beskrives som MS-lignende.

Søket på dokumentasjon har derfor vært innrettet på

- oljer, i første rekke hydraulikkoljer, og tilsetningsstoffer/forurensninger, i første rekke organofosfater
- kroniske (langvarige) helseutfall med affeksjon av det perifere eller sentrale nervesystemet, med spesielt fokus på multipel sklerose (MS) og MS-lignende sykdomstilstander.

Søket er foretatt primo mai 2003 og har vært begrenset til MEDLINE, TOXLINE, HSELINE (Health and Safety Executive, UK), NIOSHTIC/NIOSH2 (NIOSH, USA), OSHLINE (CCOHS), CISDOC/ILODOC (ILO), og Arblin (Arbetslivsinstituttet, Sverige)

4.1 Kjemisk yrkeseksponering og multipel sklerose (MS)

Årsaksrettede epidemiologiske studier (observasjonsstudier) av MS gir, ved siden av genetiske faktorer, sterke indikasjoner på at miljøfaktorer kan spille en viktig årsaksrolle. MS regnes som en autoimmun sykdom, og industrikjemikalier har ikke vært mye i fokus. Det har imidlertid vært studier på kvarts, løsemidler, plantevernmidler o.a. kjemikalier med mulige immunologiske virkninger (Cooper *et al.* 2002). Spesielt organiske løsemidler har vært undersøkt i flere epidemiologiske studier. I en review (Landt blom *et al.* 1996) ble sammenhengen løsemidler og MS vurdert i hele 13 studier. I flere studier ble det funnet en positiv assosiasjon, og reviewforfatterne oppsummerer at "our evaluation is consistent with the hypothesis that organic solvents may be a cause of multiple sclerosis" (Landt blom *et al.* 1996). En av studiene som ble vurdert var en case-control studie fra Hordaland (Grønning *et al.* 1993), og i denne fant man ikke noen klar sammenheng mellom løsemiddeleksponering og MS. Det finnes også epidemiologiske studier av yrke og MS som ikke var inkludert i reviewartikkelen, og hvor man fant en overhyppighet blant menn som hadde arbeidet i metallindustri i sin ungdom (Lauer og Firmhaber, 1985). Av studier som er publisert senere, kan nevnes Mortensen *et al.* (1998) som ikke fant indikasjoner på sammenheng mellom løsemiddeleksponerte yrker og senere MS.

I denne sammenheng er imidlertid en studie som ble gjennomført på en bilforgasserfabrikk i New York State av størst interesse (Krebs *et al.* 1995). På 1970-tallet var det identifisert et cluster av MS-lignende tilstander blant 11 ansatte. Det ble gjennomført en studie for å finne forklaringer, og det ble foreslått en hypotese om at sinkeksponering kunne være årsaken. Det ble senere identifisert syv flere tilfelle på fabrikk i perioden 1980-1985. I alt 17 av de 18 identifiserte syke ble vurdert nevrologisk og fikk diagnoser på MS. Diagnosen ble stilt av den nevrologen som hadde vært medforfatter i den første publikasjonen (Dr. RB Schiffer), og alle 17 var "clinical definite" eller "laboratory-supported definite" på MS. I en intern case-control studie med fire ansatt-kontroller for hver pasient fant man en sterk assosiasjon med bruk av hydraulikkpresser hvor hydraulikk-væsker angivelig hadde inneholdt triarylfosfat mellom 1965 og 1985. Det siste punktet er noe uklart, idet det refereres til 10 undersøkte eksponeringskategorier hvor det heter om den siste: "10. Organophosphates: triaryl phosphate containing hydraulic fluids used in die-casting machines and in other selected applications reported anecdotally (1965-1985)". Uklarheten består i om det er informasjon på innholdet av triarylfosfat eller bruksområdene som er anekdotisk.

Studiet av MS på bilforgasserfabrikken hadde flere særegenheter, idet gruppen som rapporterte en mulig sammenheng med sinkeksponering (Stein *et al.* 1987) fulgte opp sinkhypotesen i det samme

materialet som Krebs og medarbeidere, men tilsynelatende helt uavhengig av disse (Schiffer *et al.* 1994;Schiffer,1994;Schiffer *et al.*2001;Park *et al.* 2002;Schiffer,2002).

4.2 Human eksponering for nevrotoksiske fosfatestere

Ut over studien til Krebs og hennes medarbeidere (1995) foreligger det ingen analytiske årsaksrettede studier som spesifikt ser på de nerveskadelige effektene av TOCP og andre nevrotoksiske fosfatestere. Det er imidlertid rikelig med pasientrapporter fra lang tid tilbake. I forbudstidens USA ble ulovlig TOCP-holdig drikke som var importert fra Jamaica fortært, og fremkalte epidemier av lammelser spesielt i underekstremitetene (Morgan,1982). Også i Europa ble masseforgiftninger beskrevet etter bruk av kontaminert olje i matproduksjon (Stahelin,1941). Det ble også beskrevet lammelser i Skandinavia hos en skipsmekaniker som var meget høyt eksponert for hydraulikkoljer i årevis (Järvholm *et al.*1986). I alle disse forgiftningstilfellene var det lammelser i det perifere nervesystemet som var i fokus, eventuelt med redusert nerveledningshastighet (Järvholm *et al.*1986).

I Norge har det i det senere vært rapportert flere pasientgrupper med neurologisk sykdom som har arbeidet med løsemidler og oljer. Dagbladets reportasjeserie omfatter et flertall bransjer hvor ulike oljetyper brukes, og hvor det er fokus på ulike helseplager og sykdomstilstander. Fra tidligere er det rapportert omtrent et dusin menn med MS i Alta som alle har vært eksponert for løsemidler som mekanikere eller i beslektede yrker www.bjorn-erik.com/ms.htm I de senere årene har det i utlandet først og fremst vært fokusert på kabinpersonale i fly, og bruk av fosfatestere i turbinoljer til flymotorer har fått masse oppmerksomhet (Hood, 2001), inkludert en egen interessegruppe med egen webside www.aopis.org.

4.3 Neurologiske sykdommer og bruk av organofosfater som plantevernmidler

Det finnes plantevernmidler som er kjemisk hører til gruppen organofosfater. Disse kan ha en forsinket nerveskadelig effekt som i flere tiår har vært godt kjent. Kjemisk og toksikologisk brukes det derfor stoffer i landbruk og ellers som kan ha lignende effekter som organofosfatene som brukes som oljeadditiver (se toksikologikapitlet). Det er gjennomført et flertall epidemiologiske studier i de siste ti årene som tyder på at eksponering for disse organofosfatene i dyrehold, hos skadedyrutryddere, eller i landbruket for øvrig kan medføre kroniske skadevirkninger på nervesystemet (Stevens *et al.*1995;Stokes *et al.*1995;Amr *et al.*1997;London *et al.*1998;Pilkington *et al.*2001;Jamal *et al.*2002a;Farahat *et al.*2003). Nerveskadene omfatter dels det perifere nervesystemet, med perifere nevropatier hvor man neurofysiologisk kan påvise skadde funksjoner (Miranda,2003; Stokes *et al.*1995;London *et al.*1998). Dels omfatter skadene sentralnervesystemet, med affiserte kognitive funksjoner i nevropsykologiske testbatterier (Stevens *et al.*1995;Jamal *et al.*2002;Farahat *et al.*2003). Dette er beskrevet som en tilstand ganske lik løsemiddelbetinget (toksisk) encefalopati, og kalles Chronic organophosphate neuropsychological disorder eller COPIND (Winder og Balouet, 2002; Jamal *et al.* 2002b; se også toksikologikapitlet). Det er også rapportert at eksponerte fremtrer med psykiske symptomer som ved psykiatrisk sykdom (Amr *et al.*1997). Dermed kan man si at helseutfallene i disse studiene minner mer om løsemiddelskader enn MS. I Storbritannia har mye av fokus på organofosfater siden tidlig 1990-tall vært på perifere neuropatier og nevropsykologiske utfall hos "sheep dippers", arbeidstakere som bader sauer i organofosfatløsninger (se for eksempel Pilkington *et al.* 2001; Stephens *et al.*1995).

5. Konklusjoner

Dette utredningsarbeidet er knyttet til vurdering og omfang av yrkeseksponering for organofosfater i hydraulikkoljer/væsker som benyttes i norsk arbeidsliv. I korte trekk har arbeidet vært basert på følgende:

- i, Litteratursøk og vitenskapelig vurdering av yrkeshygiene, toksikologiske og medisinske rapporter og vitenskapelige artikler på området
- ii, Fremskaffe informasjon om kjemisk sammensetning og samlet bruk og omfang av hydraulikkoljer/væsker i norsk arbeidsliv fra Produktregisteret og Norsk Petroleumsinstitutt
- iii, Få en grov oversikt over kjemisk sammensetning og bruk og omfang av hydraulikkoljer/væsker i norsk arbeidsliv ved direkte kontakt med importører og brukermiljøer

Rapporten avdekker at kun et fåtall av hydraulikkoljene/væskene som er i bruk i norsk arbeidsliv i dag er deklarerert i Produktregisteret. Videre er produktdatabladene til slike produkter som brukermiljøene oppgir å benytte ofte mangelfulle med hensyn på tilsetning av additiver i små mengder, inkl. organofosfater. Dette vanskeliggjør arbeidet med å få en reell oversikt over eksponeringssituasjoner i forskjellige bransjer.

Det er ikke i nyere tid publisert vitenskapelige studier hvor eksponeringsmålinger av organofosfater i arbeidsmiljøer hvor hydraulikkoljer/væsker benyttes med hensyn på verken hudmålinger, luftmålinger eller biomonitoreringsmetoder. Studier av eventuelle ukjente termisk dekomponeringsprodukter i reelle arbeidssituasjoner er også fraværende.

Vitenskapelige toksikologiske vurderinger av relevante organofosfater som benyttes i hydraulikkoljer/væsker er publisert, og det er godt kjent at eksponering for spesielt triortokresylfosfat kan føre til nerveskader (se kapittel 3.2.2.1). Det er publisert en vurdering som konkluderer med at eksponering for oljer med mindre enn 4 % triortokresylfosfat ikke vil representere noen risiko for nevrotoksiske effekter på en "velregulert arbeidsplass" (Craig og Barth, 1999). Dette vil si at så lenge grenseverdiene for oljetåke overholdes og at man unngår hudopptak er helserisikoen liten (Craig og Barth, 1999). I en annen oversiktsartikkel er forfatterne mer kritiske til eksponeringssituasjonen i dag, og toksikologiske vurderinger av evt. ukjente termisk dekomponeringsprodukter er også mangelfulle (Winder og Balouet, 2002).

På grunnlag av vurderingen av epidemiologiske studier finner vi grunn til å vektlegge den ene årsaksrettede studien (Krebs *et al.* 1995) i større grad enn vi er kjent med at andre har gjort. Denne studien springer ut fra et opprinnelig cluster som er inkludert i analysene, det er undersøkt på et flertall eksponeringsfaktorer, og det er flere uklarheter i hvorledes denne studien har blitt gjennomført (se kapittel 4.1). På tross av dette, og selv om dette er et enkelt resultat som bare kan tillegges begrenset vekt er det likevel en liten bit dokumentasjon som støtter hypotesen om at fosfater som tilsetningsstoffer i hydraulikkoljer kan fremkalle MS-lignende sykdomsbilder. Ved siden av denne studien er det grunn til å vektlegge analogier som ligger i at organofosfater i plantevernmidler har vært assosiert med COPIND i et flertall studier. Vedrørende pasientrapportene som er fremlagt i Dagbladet og ellers, kan disse være nyttige for å optimalisere et kunnskapssøk. I visse tilfelle kan pasientrapporter danne basis for hypoteser som kan etterprøves i

forskningsprosjekter. Slike rappoorter kan imidlertid ikke *skape* ny kunnskap, og kan derfor ikke tillegges vesentlig selvstendig vekt i en årsaksvurdering.

Vi har ikke funnet dokumentasjon som viser at kjemisk eksponering i arbeidslivet for stoffer i turbin- og hydraulikkoljer/væsker er årsak til kronisk sykdom på nervesystemet. Dette innebærer imidlertid ikke at en slik årsakssammenheng kan utelukkes, men at det ikke er dokumentert. I det innhentede materialet er det til nå ikke funnet noen oljer på det norske markedet i dag som det er kjent at inneholder så store mengder kjente helseskadelige stoffer at det er rimelig å forvente nerveskader av den typen som har vært omtalt ved "normal" bruk – det vil si til dels alvorlige perifere nerveskader. Imidlertid må det igjen påpekes at tilgjengelig produktinformasjonen er mangelfull.

I lys av den mangelfulle informasjonen som foreligger omkring produktinnhold og produktspesifikke bruksområder og den meget begrensede eksponeringkartleggingen som foreligger i relevante bransjer hvor hydraulikkoljer/væsker benyttes i utstrakt grad, er det utredningsgruppens formening at det foreligger et behov for videre arbeid med disse problemstillingene. Dette er spesielt viktig med tanke på avklaring i forhold til de mange som er blitt involvert gjennom medias oppmerksomhet omkring dette.

I forkant av evt. nevrotoksiske og epidemiologiske undersøkelser må det imidlertid foreligge eksponeringsdata fra relevante bransjer og jobbsituasjoner. Verdien og utførelsen av slike eksponeringsdata, enten de foreligger i form av eksponeringsmålinger eller modelleringer, er imidlertid sterkt avhengig av mye bedre produktinformasjon m.h.p. på både bruksområder og kvalitativ/kvantitativ kjemisk sammensetning. Med andre ord så er det et betydelig arbeid som må utføres med hensyn på innhenting av produktinformasjon og –karakterisering. Dette er ikke forskningsaktivitet, men vil være et ufravikelig grunnlag for videre forskning omkring dette.

STAMI er av den oppfatning at videre arbeid med denne problematikken bør sees i et 4-delt perspektiv:

- Det er et behov for bedre karakterisering av de mange hydraulikkoljene/væskene som er på markedet med hensyn på innhold av tilsetningsstoffer. Dette er informasjon produsentene selv bør pålegges av myndighetene å fremlegge i større grad enn i dag. Dette er imidlertid ikke et særmorsk problem. I lys av dette bør Norge vurdere å fremme tilsetningsstoffene på EUs prioritetslister i programmet for risikovurdering av eksisterende stoffer for å få en oversikt over eksponeringen i EU.
- Det er videre behov for å kartlegge eksponeringsnivåer for hydraulikkoljer/væsker i Norsk arbeidsliv. STAMI har allerede initiert arbeid på dette området, som nødvendigvis vil innbefatte forskningsarbeid basert på utvikling av ny målemetodikk. STAMI vil søke om forskningsmidler knyttet til dette arbeidet fra relevante instanser.
- Det tredje momentet er knyttet til oppfølging av arbeidstakere som er rammet. Alle som mistenker at de er rammet av sykdom som skyldes eksponering for hydraulikkoljer/væsker har etter lov om yrkesskadetrygd et ubetinget krav på å få en kvalifisert utredning av dette. STAMI vil gi anbefalinger om innholdet av slike utredninger. Tilstander som behandlende lege mistenker skyldes slik eksponering skal meldes til ATs register for arbeidsrelaterte sykdommer.

- Kan eksponering for hydraulikkoljer/væsker være årsak til kronisk neurologisk sykdom? STAMI vil løpende vurdere forskningsbehovet på dette området ut fra den kunnskap som er tilgjengelig i den internasjonale forskningsfronten, med spesielt fokus på analytiske, årsaksrettede epidemiologiske studier. Sykdomstilstandene i fokus vil spesielt være:
 - MS og MS-liknende sykdommer, jfr. rapporter, mediefokus og Krebs et al 1995.
 - Diffuse encefalopater ("løsemiddelskader"), jfr. de epidemiologiske studiene av populasjoner som er eksponert for organofosfatholdige plantevernmidler.
 - Perifere nerveskader (polyneuropatier), jfr. de epidemiologiske studiene av populasjoner som er eksponert for organofosfatholdige plantevernmidler.
 - De MS-liknende sykdommene som har vært i fokus har ikke vesentlige fellestrekk med COPIND som er assosiert med plantevernmidler. Det kan være grunn til å ha fokus på om det likevel vil vise seg å være fellestrekk som i dag er ukjent.

6. Referanser

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for hydraulic fluids. 1997.

ACGIH. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 2001.

Amr MM, Halim ZS, Moussa SS. Psychiatric disorders among Egyptian pesticide applicators and formulators. *Environ Res* 1997;73:193–9.

Centers, PW. Potential neurotoxin formation in thermally degraded synthetic ester turbine lubricants. *Arch Toxicol* 1992;66:679-80

Cocker J, Mason HJ, Garfitt SJ, Jones K. Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides. *Toxicol Lett* 2002;134:97-103

Craig PH, Barth ML. Evaluation of the hazards of industrial exposure to tricresyl phosphate: A review and interpretation of the literature. *J Toxicol Environ Health, Part B* 1999;2:281-300

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Occupational Toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of Carcinogens. Triphenyl phosphate. 1990.

Farahat TM, Abdelrasoul GM, Amr MM, Shebl MM, Farahat FM, Anger WK. Neurobehavioural affects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med* 2003;60:279–86.

Garfitt SJ, Jones K, Mason HJ, Cocker J. Exposure human to the organophosphate diazinon: data from a volunteer study with oral and dermal doses. *Toxicol Lett* 2002;134:105-13

Grønning M, Albrektsen G, Kvåle G, Moen B, Aarli JA, Nyland H. Organic solvents and multiple sclerosis: a case-control study. *Acta Neurol Scand* 1993;88:399–404.

Glynn P. Neuropathy target esterase. *Biochem J* 1999;344:625-31.

Healy CE, Nair RS, Ribelin WE, Bechtel CL. Subchronic rat inhalation study with Skydrol 500B-4 fire resistant hydraulic fluid. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992;53:175-80.

Henschler D, Bayer H-H. Toxikologische untersuchungen über triphenylphosphat, trixylenylphosphate und triarylphosphate aus mischungen homologer phenole. *Arch Exper Path Pharmacol* 1958a;233:512-7.

Henschler D. Die Trikresylphosphatvergiftung. Experimentelle klärung von problemen der ätiologie und pathogenese. *Klinische Wochenschrifte* 1958b;36:663-74.

Higgins GM, Gardier RW. Gamma-Aminobutyric acid antagonism produced by an organophosphate-containing combustion product. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;105:103-12.

Hood E. OPs cause bad trips? *Environ Health Perspect* 2001;109:A156.

IPCS, 1990. Tri-o-cresyl Phosphate. *Environmental Health Criteria* 110.

IPCS, 1991a. Triphenyl Phosphate. *Environmental Health Criteria* 111.

IPCS, 1991b. Tri-n.butyl Phosphate. *Environmental Health Criteria* 112.

Jamal GA. Neurological syndromes of organophosphorus compounds. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1997;16:133-70.

Jamal GA, Hansen S, Pilkington A, et al. Clinical neurological, neurophysiological, and neuropsychological study of sheep farmers and dippers exposed to organophosphate pesticides. *Occup Environ Med* 2002a;59:434-41.

Jamal GA, Hansen S, Julu PO. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology* 2002b;181-182:23-33.

Järvholm B, Fast K, Lavenius B, Tomsic P. Exposure to cutting oils and its relation to skin tumors and premalignant skin lesions on the hands and forearms. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:365-9.

Järvholm B, Johansson B, Lavenius B, Torell G. Exposure to triarylphosphate and polyneuropathy: a case report. *Am J Ind Med* 1986;9:561-6.

Kalman DA, Voorhees KJ, Osborne D, Einhorh IN. Production of a tricyclophosphate neurotoxic agent during pyrolysis of synthtetic lubricant oil. *J Fire Sci* 1985;3:322-9.

Kao WY, Liu QY, Ma W, Ritchie GD, Lin J, Nordholm AF, Rossi J 3rd, Barker JL, Stenger DA, Pancrazio JJ. Inhibition of spontaneous GABAergic transmission by trimethylolpropane phosphate. *Neurotoxicology* 1999;20:843-9.

Krebs JM, Park RM, Boal WL. A neurological disease cluster at a manufacturing plant. *Arch Environ Health* 1995;50:190-5.

- Krieger RI, Bernard CE, Dinoff TM, Fell L, Osimitz TG, Ross JH, Thongsinthusak T. Biomonitoring and whole body cotton dosimetry to estimate potential human exposure to semivolatile chemicals. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 2000;10:50-7
- Landtblom A-M, Flodin U, Söderfeldt B, Wolfson C, Axelson O. Organic solvents and multiple sclerosis: a synthesis of the current evidence. *Epidemiology* 1996;7:429-33.
- Lauer K, Firnhaber W. Epidemiological investigation into multiple sclerosis in Southern Hesse. III. The possible influence of occupation on the risk of disease. *Acta Neurol Scand* 1985;72:397-402.
- Lin J, Cassell J, Ritchie GD, Rossi J 3rd, Nordholm AF. Repeated exposure to trimethylolpropane phosphate induces central nervous system sensitization and facilitates electrical kindling. *Physiol Behav* 1998;65:51-8.
- Lindsey JW, Prues SL, Alva C, Ritchie GD, Rossi J 3rd. Trimethylolpropane phosphate (TMPP) perfusion into the nucleus accumbens of the rat: electroencephalographic, behavioral and neurochemical correlates. *Neurotoxicology* 1998;19:215-25.
- London L, Nell V, Thompson M-L, Myers JE. Effects of long-term organophosphate exposures on neurological symptoms, vibration sense and tremor among South African farm workers. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:18-29.
- Lotti M, Johnson MK. Repeated small doses of a neurotoxic organophosphate. Monitoring of neurotoxic esterase in brain and spinal cord. *Arch Toxicol* 1980;45:263-71.
- Mackerer CR, Barth ML, Krueger AJ, Chawla B, Roy TA. Comparison of neurotoxic effects and potential risks from oral administration or ingestion of tricresyl phosphate and jet engine oil containing tricresyl phosphate. *J Toxicol Environ Health A*. 1999;57:293-328.
- Miranda J. Neurotoxicity after poisonings with organophosphate pesticides in Nicaragua. *Arbete och Hälsa* 2003;3. Stockholm: National Institute for Working Life, 2003.
- Morgan JP. The Jamaican ginger paralysis. *JAMA* 1982;248:1864-7.
- Mortensen JT, Brønnum-Hansen H, Rasmussen K. Multiple sclerosis and organic solvents. *Epidemiology* 1998;9:168-71.
- Mortensen A, Ladefoged O. Delayed neurotoxicity of trixylenyl phosphate and a trialkyl/aryl phosphate mixture, and the modulating effect of atropine on tri-o-tolyl phosphate-induced neurotoxicity. *Neurotoxicology* 1992;13:347-54.
- NIOSH 1979. Industrial hygiene walk-through survey report on organophosphorous exposures at Chevron Chemical, Belle Chase, Louisiana, Cincinnati, Ohio. National Institute for Occupational Safety and Health. NTIS PB-82-216268.
- NIOSH 1980. Industrial hygiene walk-through survey report on organophosphorous exposures at Rochester products division, general Motors Corp., 1000 Lexington Avenue, Rochester, New York, Cincinnati, Ohio. National Institute for Occupational Safety and Health. NTIS PB-82-104530.

Park RM, Boal WL, Krebs JM. A multiple sclerosis cluster associated with a small, north-central Illinois community (Letter). *Arch Environ Health* 2002;57:383.

Pilkington A, Buchanan D, Jamal GA, et al. An epidemiological study of the relations between exposure to organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers. *Occup Environ Med* 2001;58:702–10.

Porvaznik M, Wyman JF, Serve P, Uddin DE. Evaluation of the acute dermal toxicity of a thermally decomposed military specification L-23699 synthetic aircraft lubricant. *J Toxicol Cut & Ocular Toxicol* 1987;6:299-308.

Rubey WA, Striebich RC, Bush J, Centers PW, Wright RL. Neurotoxin formation from pilot-scale incineration of synthetic ester turbine lubricants with triaryl phosphate additive. *Arch Toxicol* 1996;70:508-9.

Schiffer RB. A multiple sclerosis cluster associated with a small, north-central Illinois community (Reply to letter). *Arch Environ Health* 2002;57:383.

Schiffer RB, McDermott MP, Copley C. A multiple sclerosis cluster associated with a small, north-central Illinois community. *Arch Environ Health* 2001;56:389–95.

Schiffer RB, Weikamp LR, Ford C, Hall WJ. A genetic marker and family history study of the upstate New York multiple sclerosis cluster. *Neurology* 1994;44:329–33.

Simpson AT, Stear M, Groves JA, Piney M, Bradley D, Stagg S, Crook B. Occupational exposure to metalworking fluid mist and sump fluid contaminants. *Ann occup Hyg* 2003;47:17-30.

Skyberg K, Rønneberg A. [Skin diseases in cable workers exposed to mineral oils] *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1986 Mar 20;106(8):657-9. Norwegian. No abstract

Smith MI, Evolve E, Frazier WH. Pharmacological action of certain phenol esters with reference to the etiology of so-called ginger paralysis. *Public Health*. 1930;45:2509-2524.

Stahelin R. Triorthocresylphosphate poisoning. *Vergiftungsfall* 1941;2:207–10.

Stein EC, Schiffer RB, Hall WJ, Young N. Multiple sclerosis and the workplace: report of an industry-based cluster. *Neurology* 1987;37:1672–7.

Stephens R, Spurgeon A, Calvert IA, et al. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. *Lancet* 1995;345:1135–9.

Stokes L, Stark A, Marshall E, Narang A. Neurotoxicity among pesticide applicators exposed to organophosphates. *Occup Environ Med* 1995;52:648–53.

Van Netten C. Multi-elemental analysis of jet engine lubricating oils and hydraulic fluids and their implication in aircraft air quality incidents. *Sci Total Environ* 1999; 229: 125-129.

Van Netten C, Leung V. Comparison of the constituents of two jet engine lubricating oils and their volatile pyrolytic degradation products. *Appl Occup Environ Hyg* 2000;15:277-83.

Wills JG. Hydraulic fluids. In: Kirk-Othmer's Encyclopedia of chemical technology, 1980, Vol. 12, 3rd ed., p. 712-733. New York: John Wiley & Sons

Winder C, Balouet J-C. The toxicity of commercial jet oils. *Environ Res Sect A* 2002;89:146-64.

Wyman JF, Porvaznik M, Servé P, Hobson D, Uddin DE. High temperature decomposition of military specification L-23699 synthetic aircraft lubricants *J Fire Sci* 1987;5:162-77.

Wyman JF, Pitzer E, Williams F, Rivera J, Durkin A, Gehringer J, Servé P, von Minden D, Macys D. Evaluation of shipboard formation of a neurotoxicant (trimethylolpropane phosphate) from thermal decomposition of synthetic aircraft engine lubricant. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993;54:584-92.

Xu C, Dai Y, Lorentzen JC, Dahlman I, Olsson T, Hillert J. Linkage analysis in multiple sclerosis of chromosomal regions syntenic to experimental autoimmune disease loci. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:458-63.