



Imprægneret tekstil med vanddråber.

Toksiske effekter af imprægneringssprayprodukter

Mekanismer og forebyggelse af forgiftninger

Sprayprodukter til imprægnering kan være giftige at indånde, men der er stor forskel på de forskellige produkters toksicitet. Et netop afsluttet projekt har undersøgt de bagvedliggende mekanismer og med udgangspunkt i disse taget første skridt mod at udvikle en dyrefri metode til at undersøge produkternes toksikologi.

Af Søren Thor Larsen¹, Jorid Birkelund Sørli¹, Jitka Stilund Hansen¹, Yishi Huang^{1,2}, Niels Erik Ebbehøj^{3,4}, Peter Jacobsen^{3,4} og Asger Wisti Nørgaard¹

¹Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

²Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet

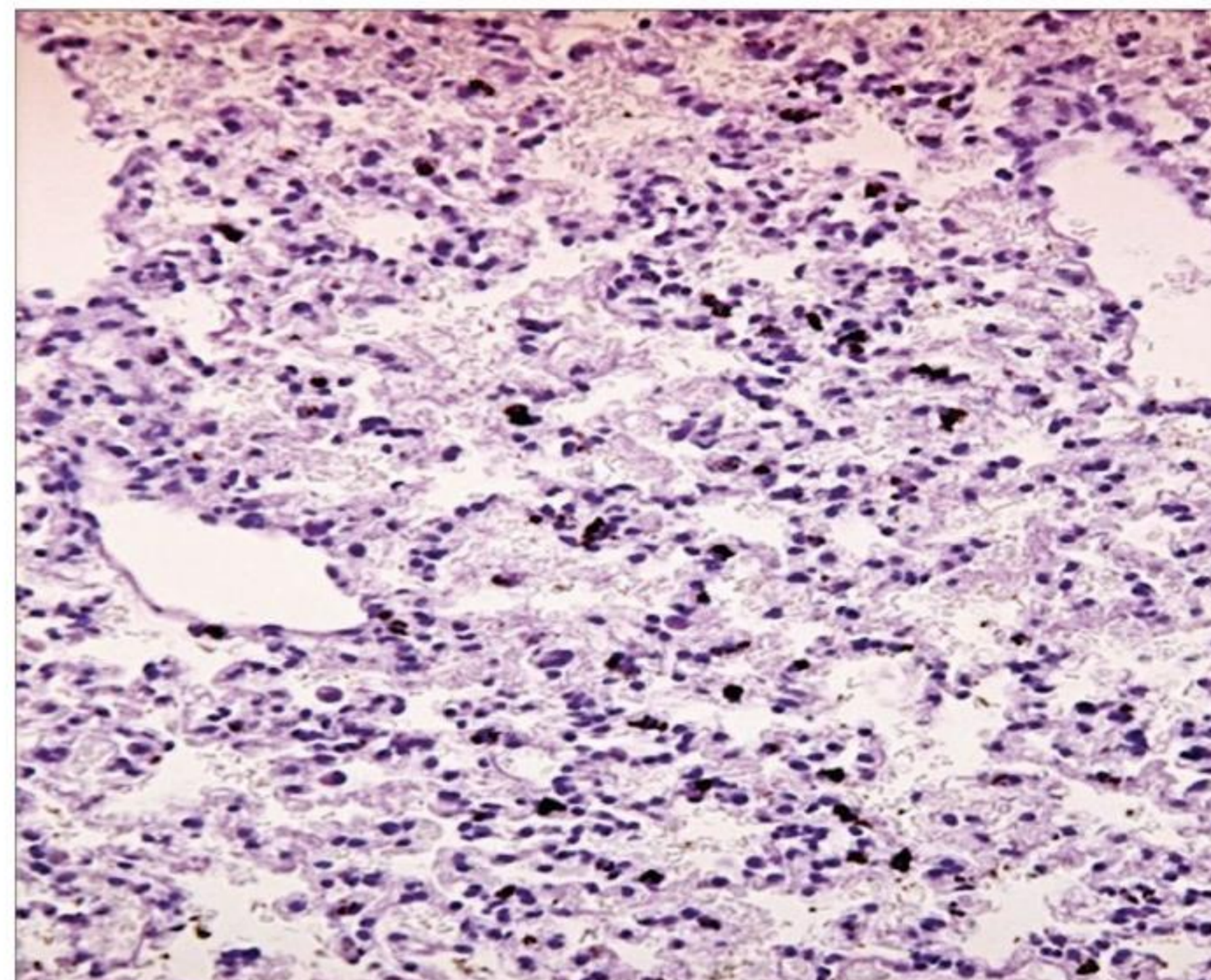
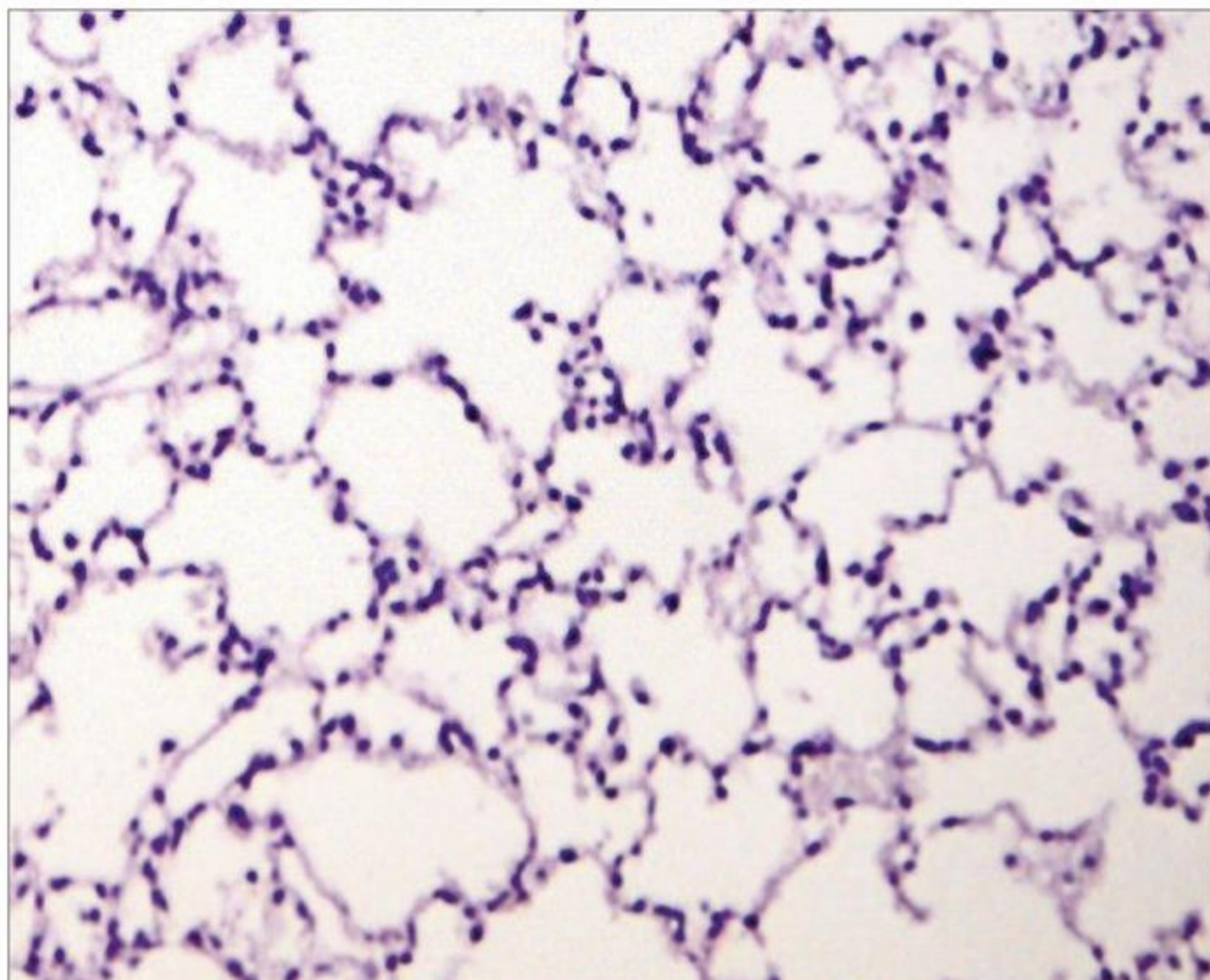
³Arbejdsmedicinsk Klinik, Bispebjerg Hospital

⁴Gifflinjen, Bispebjerg Hospital

Vi kender dem vist alle – de mange sprayprodukter, som har til formål at gøre fodtøjet, overtøjet eller sofaen vand- og smudsafvisende. Eller hvad med produktet, der forhindrer kalken i at binde sig på badeværelsesfliserne - for ikke at tale om produktet, der forhindrer bremsestøvet i at sætte sig fast på bilens alufælge. Udvalget af imprægneringsprodukter er enormt, og fælles for dem er, at de ofte sælges i sprayform (pumpe-spray eller spraydåser med drivgas) og typisk består af følgende bestanddele:

1. Filmdannende komponenter, f.eks. alkyl- og fluorsiloxan eller polymerer af fluorakrylat.
2. Opløsningsmiddel, f.eks. vand, alkohol, alkaner, ethylacetat eller en blanding af disse.
3. Evt. hjælpestoffer, f.eks. emulgatorer eller ”wetting agent” – altså stoffer som har til formål at øge blandbarheden af olie og vand.
4. Hvis produktet sælges i overtryksbeholder, er der tilsat et drivmiddel – eksempelvis en lavtkogende kulbrinte eller ether som f.eks. dimethylether.

Produkterne sprøjtes på en overflade, hvorpå der dannes en vand- og smudsafvisende film i takt med, at opløsningsmidlerne fordamper. Filmen kan være fysisk adsorberet til den behandlede overflade, men der findes også produkter, som danner en kovalent bundet og særdeles stærk film. Holdbarheden af imprægneringen afhænger af den behandlede overflade og ►



Figur 1. Til venstre ses uddrag af en lunge fra en ubehandlet mus. Alveolerne danner en nærmest svampelignende morfologi. Til højre ses en del af lungen fra en mus udsat for et giftigt imprægneringssprayprodukt. I dele af lungen er alveolerne kollapsede, hvorved det pågældende lungevæv fremstår meget massivt.

af produktets kemiske sammensætning. Et andet forhold, som også er stærkt afhængigt af produktets kemiske sammensætning, er dets giftighed. Siden slutningen af 1970'erne har man registreret episoder med forgiftninger efter anvendelse af imprægneringsprodukter [1]. Symptomer på forgiftning viser sig i reglen indenfor få timer, og inkluderer hoste, åndenød, hurtig og overfladisk vejrtrækning samt feber og generel utilpashed, men i langt de fleste tilfælde er symptomerne dog reversible [2].

Farlige produkter eller farlig adfærd?

Der er to forhold, som har betydning for, om en forgiftning finder sted; graden af **eksponering** og produktets **giftighed**.

Da mange af produkterne sælges i sprayflasker, er der risiko for, at brugerne kan indånde aerosoler og dampe, som frigives i forbindelse med produktanvendelsen. Eksponering kan reduceres ved at bruge produkterne udendørs eller i velventilerede rum (åbne vinduer og døre) og evt. bære en filtermaske, som vil tilbageholde en del af aerosolerne. I sammenligning med trykflasker regnes flasker med pumpespray generelt for mere sikre at anvende, da disse genererer relativt store dråber med få respirable partikler. Der er eksempler på brugere, som har anvendt sprøjtepistoler til effektiv behandling af store overflader. Men pga. højt tryk og væskeflow vil anvendelse af sprøjtepistoler give anledning til meget høje luftkoncentrationer af dampe og respirable partikler. Problemet med de små partikler er, at de holder sig luftbårne i længere tid end de større dråber. Og de kan, når de indåndes, nå langt ned i luftvejene, hvor deres potentielle skadevirkning er større end i de øvre luftveje. Endelig vil et produkt påført med sprøjtepistol, alene fordi der sprøjtes større mængder ud, hurtigt kunne spredes i et større rum, hvorved mange personer potentielt kan forgiftes. Det var præcis, hvad der skete for få år siden, da et nylagt klinkegulv i et supermarked skulle imprægneres. 39 personer, herunder både håndværkere som påførte produktet, butikspersonale og kunder, blev forgiftet og søgte lægehjælp [3]. Episoden, som ikke er enestående, vidner om, at sprayprodukter ikke altid håndteres på en forsvarlig måde. Ofte tilsidesættes producentens anvisninger. Hvad angår eksponering, så går vejen til forebyggelse i høj grad via information, oplysning og uddannelse.

Man kan også forebygge forgiftningstilfælde ved at reducere toksiciteten af produkterne. Der er stor forskel på, hvor giftige de forskellige produkter er; det er ofte små forskelle i kemisk

sammensætning, som er udslagsgivende. Desværre ved man ganske lidt om, hvorfor nogle produkter er potente giftstoffer, mens andre produkter nærmest er ugiftige at indånde. Små ændringer i produktsammensætning kan reducere toksiciteten mange gange [4], så det burde være muligt på den måde at indbygge sikkerhed i produktet. Men det kræver et højt vidensniveau om produktgenskaber og sammensætninger.

Produkternes kemi og toksikologi skal kortlægges

Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA) har netop afsluttet et forskningsprojekt, hvor en række imprægneringsprodukter er blevet analyseret for deres kemiske sammensætning, hvorefter produktet er undersøgt i mus for akut toksicitet ved indånding. Studierne viste, at toksiciteten skyldes kombinationen af de filmdannende komponenter og de anvendte opløsningsmiddel. Ved at ændre på opløsningsmidlet, kan toksiciteten af en given filmdannende polymer ændres markant [4]. Vores studier tyder på, at jo mindre fedtopløselige solventer der anvendes, des mindre toksisk er det samlede produkt. Men selv vandbaserede produkter har vist sig at være toksiske, hvilket muligvis kan tilskrives indhold af hjælpestoffer/co-solventer. Således er en bedre forståelse af de forskellige indholdsstoffers betydning for et imprægneringsprodukts toksicitet nødvendig for at hjælpe producenterne til at kunne indbygge en større sikkerhed i deres produkter.

Effekter i mus er ens for forskellige produkter

Den akutte lungetoksicitet af imprægneringsprodukterne følger en meget usædvanlig koncentrations-respons kurve. Når koncentrationen af produktet øges, observeres der ikke nogen gradvist indsættende effekt, som det ellers er tilfældet med stort set alle andre kemikalier. Når koncentrationen når et ganske bestemt niveau, sker der en pludselig og drastisk reduktion af musenes åndningsvolumen (tidalvolumen). For eksempel har vi for et specifikt produkt set, at mus ikke påvirkes af at indånde 16 mg/m³ luft i 1 time. Men øges koncentrationen til blot 18 mg/m³, ses et markant og irreversibel nedsat tidalvolumen - en effekt der udvikles allerede efter ca. 25 minutters eksponering [5]. Samme mønster er observeret for andre produkter. Den toksiske effekt er drevet af en kortvarig, høj eksponering, snarere end den samlede inhalerede dosis, og giftvirkningen er langt hen ad vejen en "enten/eller effekt". I hvert fald hos mus.

Toksikologisk mekanisme opklaret

For mus der har indåndet toksiske koncentrationer af et imprægneringsprodukt, har vi set, at dele af lungen i bogstaveligste forstand klapper sammen og dermed bliver dysfunktionel, figur 1. Lungesurfaktant findes i de yderste afsnit af lungerne (alveoler og terminale bronkioler), hvor dens funktion er at nedsætte overfladespændingen, hvilket, udover at forhindre lungekollaps, også nedsætter den energi, der skal bruges på at trække vejret. Derfor faldt vores mistanke på lungesurfaktant som et muligt toksikologisk target for imprægneringsprodukterne. Lungesurfaktanter kan udvindes fra f.eks. griselunger, og det oprensede surfaktant bruges normalt til at behandle præmature børn, hvis lunger endnu ikke er udviklet. Ved hjælp af en særlig *in vitro*-teknik kaldet "kapillarsurfaktometri" kan vi se, at når et giftigt imprægneringsmiddel sættes til en dråbe lungesurfaktant, ødelægges surfaktantens egenskaber. De produkter, der ikke giver en toksisk effekt i musene, påvirker heller ikke surfaktantfunktionen *in vitro*. Indtil videre har vi testet 12 produkter både i mus og *in vitro*, og har konstateret, at *in vitro*-metoden har været i stand til at udpege alle de produkter, som giver en toksisk effekt i mus [6]. Vi har desuden fundet, at det førømtalte produkt, der forgiftede 39 mennesker, også giver toksisk effekt i mus samt ødelægger lungesurfaktanten *in vitro* [3].

Brobygning fra *in vitro*-model til menneske

Da det ser ud til, at måling af surfaktantfunktion er en god måde at forudsige et imprægneringsprodukts giftighed *in vivo*, fokuserer vi nu på at gøre *in vitro*-analysen af lungesurfaktant så operationel og fysiologisk relevant som mulig. Lungesurfaktanten ligger som en film på grænsefladen mellem væskefilmen i alveolen, og den luft der er i alveolen. Når man trækker vejret, udvides alveolernes areal og surfaktantfilmen strækkes. I forbindelse med udånding reduceres alveolestørrelsen og surfaktantfilmen komprimeres. Vi er i gang med at bygge et eksponeringssystem, hvori en "kunstig alveole" kan udsættes for en aerosol af imprægneringsprodukt under simuleret vejtrækning. På den måde kan surfaktantfunktionen følges direkte,

mens eksponeringen står på, og parametre som er essentielle for en normal lungefunktion kan analyseres.

Giftlinjen på Bispebjerg Hospital får typisk flere henvendelser om året fra personer, som har udviklet symptomer på forgiftning efter at have brugt et imprægneringsprodukt. De pågældende produkter vil blive indsamlet og testet for kemisk sammensætning og toksiske effekter i NFA's *in vivo*- og *in vitro*-modeller. På den måde vil vi gradvist opnå større viden om modellernes validitet. Målet er at udvikle en *in vitro*-model, hvor effekten af den kemiske sammensætning af et produkt kan testes og hvor nye og allerede markedsførte imprægneringsprodukter kan screenes for akut lungetoksicitet - uden brug af forsøgsdyr. På den måde håber vi, at forgiftningsulykker både hos private og på arbejdspladser forebygges.

E-mail:

Søren Thor Larsen: stl@nrcwe.dk

Referencer

1. Vernez D, Bruzzi R, Kupferschmidt H, De-Batz A, Droz P, Lazor R. *Acute respiratory syndrome after inhalation of waterproofing sprays: a posteriori exposure-response assessment in 102 cases*. J Occup Environ Hyg 2006;3:250-261.
2. Federal Office of Public Health (FOPH), 2008. *Toxicology of waterproofing sprays*. Can be downloaded from www.bag.admin.ch/themen/chemikalien/00228/06294/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t,lnp6lON-TU042l2Z6lnIacy4Zn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJChEYB4fWym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--.
3. Duch P., Nørgaard A.W., Hansen J.S., Sørli J.B., Jacobsen P., Lynggaard F., Levin M., Nielsen G.D., Wolkoff P., Ebbenhøj N.E., Larsen S.T. *Pulmonary toxicity following exposure to a tile coating product containing alkylsiloxanes. A clinical and toxicological evaluation*. Clin Toxicol, 2014, 52, 498-505.
4. Nørgaard A.W., Hansen J.S., Sørli J.B., Levin M., Wolkoff P., Nielsen G.D., Larsen S.T. *Solvent-dependent pulmonary toxicity of perfluorinated silane-based nanofilm spray products*. Tox Sci, 2014, 137, 179-88.
5. Nørgaard A.W., Larsen S.T., Hammer M., Poulsen S.S., Jensen K.A., Nielsen G.D., Wolkoff P. *Lung damage in mice after inhalation of nanofilm spray products: The role of perfluorination and free hydroxyl groups*. Tox Sci, 2010, 116, 216-24.
6. Sørli J.B., Hansen J.S., Nørgaard A.W., Levin M., Larsen S.T. *An in vitro method for predicting inhalation toxicity of impregnation spray products*. Manuscript submitted.

Nyt om ...

... Dybhavets asfaltvulkaner

I Atlanterhavet ud for Angola i omkring to km's dybde støder man på et 3,7 km² stort område med over 2.000 bunker asfalt. De varierer fra fodboldstørrelse til bunker på flere hundrede meter i diameter. Olieudsvninger fra havbunden danner disse langsomme olievulkaner, som har et rigt dyreliv associeret. Der findes både dyr, der lever direkte i/på asfalten, og andre der holder til i udkanten af bunkerne. Lignende strukturer findes i den Mexicanske Golf og ud for Californien. Dyrene må have et specielt stofskifte, men det er endnu ikke undersøgt.

Carsten Christophersen

Asphalt mounds and associated biota on the Angolan margin, O. B. Daniel et al. *Deep Sea Research Part I: Oceanographic Research Papers*, 94, 2014, 124-136, DOI:10.1016/j.dsr.2014.08.010.

