



Sundhedsskadelige effekter af rengøring- og smøremidler – bedre risikovurdering på virksomheder, der vedligeholder motorer og maskiner (Sikker-Motor)

Niels Hadrup

Marie Frederiksen

Jorid B. Sørli

Sundhedsskadelige effekter af rens- og smøremidler – bedre risikovurdering på virksomheder der vedligeholder motorer og maskiner (Sikker-Motor)

Slutrapport til Arbejds miljøforskningsfonden

Projektnr.: 29-2019-09

Niels Hadrup, Marie Frederiksen og Jorid B. Sørli

Slutrapport

Titel	Sundhedsskadelige effekter af rens- og smøremidler – bedre risikovurdering på virksomheder der vedligeholder motorer og maskiner (Sikker-Motor)
Forfattere	Niels Hadrup, Marie Frederiksen og Jorid B. Sørli
Udgiver	Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA)
Udgivet	31. marts 2023
Finansiell støtte	Arbejdsmiljøforskningsfonden (Projektnr./sagsnr.: 29-2019-09 / 20195100792)

Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Lersø Parkallé 105
2100 København Ø
Tlf.: 39165200
Fax: 39165201
e-post: nfa@nfa.dk
Hjemmeside: nfa.dk

Forord

Arbejds miljøforskningsfonden (AMFF) bevilgede i 2019 1,675 millioner kroner til det tre-årige projekt 'Sundhedsskadelige effekter af rens- og smøremidler – bedre risikovurdering på virksomheder der vedligeholder motorer og maskiner'. Projektet fik akronymet 'Sikker-Motor'.

Hovedformålet med projektet var at undersøge toksiciteten af rens- og smøremidler på sprayform. Midler som både bruges i autobranchen, i store maskiner som fx landbrugs og entreprenørmaskiner, samt i skibes maskinrum. Der blev lavet omfattende litteraturstudier, samling af data på produkter brugt i automobilbranchen og til store maskiner, samt undersøgt indholds stoffer og deres mulige biologiske effekter vha. databaser, computerbaseret testning og eksperimentelle laboratorieforsøg.

Vi vil gerne takke interessentgruppen, som bestod af repræsentanter fra AutoBranchens VidenCenter, Dansk Bilbrancheråd, Maritime Applied Research Center, Sea Health And Welfare, Maskinleverandørerne, Landbrug og Fødevarer, Danske Maskinstationer og Entreprenører, Intersolia, Miljøstyrelsen, og Arbejdstilsynet for deres forslag til hvordan ansøgningen kunne blive bedre, hvilke problemstillinger der er i branchen samt løsningsorienterede diskussioner undervejs.

Vi vil ydermere gerne takke medforfatterne på vores artikler som har hjulpet med at lave målinger, opbygget Danish (Q)SAR Database, kommet med forslag til forbedringer af forsøgsdesign og afrapportering. Tak til Kasper Mikkelsen, Ulla Vogel, Nikolai G. Nikolov, Eva B. Wedebye, Anoop K. Sharma, Alicja Mortensen, Józef Szarek, Eleni Chatzigiannelli, Claudia A.T. Gutierrez, Nicklas R. Jacobsen, Sarah S. Poulsen, Iosif Hafez, Charis Loizides, George Biskos, Karin S. Hougaard, Lucas Givélet og Katrin Loeschner.

En særlig tak går til NFA's teknikere uden hvem vi ikke havde kunne udføre projektet. Tak til Anne Abildtrup, Michael Guldbrandsen, Eva Terrida, Noor Irmam og Yasmin Akhtar.

Projektet blev udført på Det Nationale Forskningscenter for Arbejds miljø (NFA) fra 1. januar 2020 til 31. december 2022 med støtte fra Arbejds miljøforskningsfonden (Projektnr./sagsnr.: 29-2019-09 / 20195100792).

Niels Hadrup,
Seniorforsker og projektleder.

Indhold

Forord	3
Indhold	4
Sammenfatning	5
Summary	7
1. Indledning	9
1.1. Sundhedskonsekvenser ved at arbejde på autoværksted eller i maskinrum... 9	
1.1.2. Viden fra litteraturen om lungesyntomer	9
1.1.2. Viden om kræftisiko	10
2. Formål	10
3. Fremgangsmåde	11
3.1. Opbygning af database over indholdsstoffer i rens- og smøremidler på sprayform og evaluering af genotoksisk og kræftpotentiale i produkterne	11
3.2. Lungesurfaktometer in vitro test samt akutte og subakutte indåndingsforsøg	11
3.2.1. Akut lungetoksicitet af lungesurfaktometermålinger	11
3.2.2. Subakutte lungetoksicitetsstudier	12
3.3. Database over indholdsstoffer i klargøringsmidler til bilens kabine	13
4. Resultater	13
4.1. Database over karcinogene stoffer	13
4.2. Subakutte dyreforsøg	14
4.2.1. Molybdæn disulfid	14
4.2.2. Wolfram	15
4.3. Akut lungetoksicitet	15
4.3. Surfaktometermålinger	16
4.4. Litteraturreview af bor, litium, molybdæn og wolfram	16
4.5. Database over indholdsstoffer i klargøringsmidler til bilens kabine	16
5. Konklusioner	17
6. Publikationer og produkter fra projektet	18
6.1. Peer reviewede accepterede videnskabelige artikler	18
6.2. Videnskabelige artikler under udarbejdelse	18
6.3. Konferencebidrag	19
6.4. Populærvideenskabelige artikler	19
6.5. Andre produkter	19
Referencer	20

Sammenfatning

Formålet med projektet var at undersøge toksiciteten af rens- og smøremidler på sprayform. Midler som både bruges i autobranschen, i store maskiner som fx landbrugs og entreprenørmaskiner, samt i skibes maskinrum.

Første trin var at opbygge en database over indholdsstoffer i 82 sprayformulerede rens- og smøremidler tilgængelige i EU. For at klarlægge en mulig genotoksisk (DNA-skadende) effekt samt kræftpotentialet i produkterne screenede vi indholdsstofferne for deres IARC klassificering, EU harmoniseret klassifikation samt i quantitative structure activity relationship (QSAR) computermodeller for genotoksicitet og kræftpotentiale. Vi fandt potentielt kræftfremkaldende stoffer og olieblandinger i 39 af de 82 produkter. Konkret blev der - ud af 376 identificerede indholdsstoffer - fundet 24 potentielt kræftfremkaldende enkeltstoffer og 28 potentielt kræftfremkaldende olieblandinger i produkterne. Resultaterne kan bruges regulatorisk til at få et overblik over området, samt bruges i safe-by-design til at udvikle og vælge produkter uden eller med et lavere kræftpotentiale.

Den opbyggede database blev brugt til udvælgelse af stoffer til toksikologisk testning. Projektet har herigennem undersøgt molybdæn disulfid og wolframs toksicitet vha. subakutte indåndingsforsøg i mus. Konklusionen for molybdæn disulfid var at effekter på kropsvægtforøgelse og genotoksicitet, ved lav eksponering (13 mg MoS₂/m³, svarende til 0,8 mg/m³ for en 8-timers arbejdsdag) kunne sættes til No Observed Adverse Effect Concentration (NOAEC), mens effekt på respiration indikerer at dette niveau faktisk er en Lowest Observed Adverse Effect Concentration (LOAEC). Som konklusion på det andet studie, viste wolfram ikke-dosisafhængig genotoksicitet i fravær af inflammation. Resultatet er derfor fortolket som at genotoksiciteten er forårsaget af en primær partikeleffekt. Baseret på genotoksicitet kunne en Lowest Observed Adverse Effect Concentration (LOAEC) sættes til 9 mg/m³. Grundet effekter observeret ved lavest testede dose, var det ikke muligt at etablere en No Adverse Effect Concentration (NOAEC).

Databasen blev ydermere brugt til udvælgelse af produkter til testning af akut lungetoksicitet af flere af de identificerede produkter ved indånding i mus. De udvalgte stoffer blev parallelt undersøgt in vitro i vores lungesurfaktometer; en kunstig lunge alveole som kan vise om et testet stof forårsager akut lungetoksicitet forårsaget af surfaktant-hæmning. Vi har testet 4 enkeltstoffer og 8 formulerede produkter på mus, og har ligeledes testet om de hæmmede lungesurfaktantfunktionen in vitro. Et af enkeltstofferne og to af produkterne hæmmede ikke lungesurfaktant-funktionen selv ved den højeste testede koncentration (infusionshastighed), noget som indikerer at observerede toksicitet i dyrene ikke var drevet af hæmning af surfaktant.

Vi har i projektet samlet al toksikologisk viden om flere af stofferne i ovennævnte gruppe. Vi publicerede denne viden i to review artikler der beskriver dels toksicitet ved alle eksponeringsveje af borsyre og andre borstoffer, samt lungetoksicitet, genotoksicitet og kræft-potentiale af molybdæn, wolfram og litium.

Vi fik i løbet af projektet mulighed for at udvide med ny viden om sprayprodukter der bruges inde i bilens kabine, fx læderrens og vinylrens og glasrens. Sammen med en tilknyttet studerende afdækkede vi risikoen disse sprayprodukter ved at kombinere toksikologiske data på astma med en eksponeringsmodel for arbejde udført i en bilkabine. Herved udarbejde vi en risikovurdering for 71 produkter, efter den metode arbejdsgiveren skal bruge, nemlig EU's Chemical Agents Directive. Dels afdækker dette området, men kan også bruges som eksempel for en arbejdsgiver eller konsulenter for hvordan en sådan proces kan gennemgås.

Samlet set fik vi opbygget en database over indholdsstoffer i sprayprodukter til vedligeholdelse af maskiner. Vi fik afdækket at der er et genotoksisk og karcinogenet potentiale i rense- og smøreprodukter på sprayform. Vi fik afdækket den generelle lungetoksicitet af vigtige indholdsstoffer bor, litium, molybdæn (disulfid) og wolfram. Vi undersøgte den akutte lungetoksicitet i mus og effekt på lungesurfaktant funktion af henholdsvis 12 og 20 stoffer/produkter. Vi fik opbygget en database over stoffer til indvendig bilpleje samt lavet en risikovurdering af deres astma-potentiale. Samtidigt bidrager projektets resultater med viden om hvordan eksisterende databaser og QSAR computerteknikken kan bruges til at farevurdere kemikalier i arbejdsmiljøet.

Vi mener at resultaterne bidrager signifikant til farvurdering på området og til forbedring af arbejdsmiljøet i branchen. Fx kan resultaterne bruges af producenter til at udfase uønskede stoffer i en safe-by-design proces. Samtidigt kan brugere og deres rådgivere bruge data til at vælge produkter der indeholder færrest potentielt sundhedsskadelige stoffer. Endeligt kan data bruges regulatorisk til at få et overblik over området.

Projektet har med en bevilling på 1,675 millioner kroner resulteret i 5 publicerede videnskabelige artikler (med peer-review). Herudover er yderligere 3 videnskabelige artikler under udarbejdelse samt diverse andre formidlingsaktiviteter.

Summary

The purpose of the project was to investigate the toxicity of degreasing and lubricating agents in spray form. Agents that are used in the automotive industry, in large machines such as agricultural and construction machines, and in ship's engine rooms.

First, we built a database of ingredients in 82 spray-formulated cleaners and lubricants available in the EU. In order to understand the genotoxicity and cancer potential of the products, we screened the ingredients for IARC classification, EU harmonised classification and in quantitative structure activity relationship (QSAR) computer models for genotoxicity and cancer potential. We found potentially carcinogenic substances and oil mixtures in 39 of the 82 products. Specifically, out of 376 identified ingredients, 24 potentially carcinogenic single substances and 28 potentially carcinogenic oil mixtures were found in these products. The results can be used in a regulatory context to get an overview of the area, and can also be used in safe-by design approach to make or use products with no or lower carcinogenic potential.

The project has provided data to elucidate the toxicity of molybdenum disulphide (MoS_2) and tungsten using subacute inhalation experiments in mice: The conclusion for MoS_2 was that effects on body weight increase and genotoxicity, at low exposure ($13 \text{ mg MoS}_2/\text{m}^3$, corresponding to $0.8 \text{ mg}/\text{m}^3$ for a 8-hour workday) could be set to No Observed Adverse Effect Concentration (NOAEC), while effect on respiration indicates that this level is actually a Lowest Observed Adverse Effect Concentration (LOAEC). In the second study, tungsten showed non-dose-dependent genotoxicity in the absence of inflammation and therefore interpreted as primary genotoxicity. Based on genotoxicity, a Lowest Observed Adverse Effect Concentration (LOAEC) could be set at $9 \text{ mg}/\text{m}^3$. Due to observed effects at the lowest tested dose, it was not possible to establish a No Adverse Effect Concentration (NOAEC).

We have investigated the acute toxicity of several of the identified products by inhalation in mice. At the same time, we examined the same products in vitro in our lung surfactometer; an artificial lung alveoli which can show if a tested substance may cause acute lung toxicity driven by surfactant inhibition. We have tested 4 single substances and 8 formulated products on mice. We also tested these for whether they inhibited lung surfactant function in vitro. One of the single substances and 2 of the products did not inhibit lung surfactant function even at the highest infusion rate, indicating that the toxic mechanism of action in the animals is not driven by surfactant inhibition.

In the project, we have collected all toxicological knowledge about several of the substances in the above-mentioned group. These data are presented in two review articles that describe the toxicity of all exposure routes of boric acid and other boron substances, as well as lung toxicity, genotoxicity and cancer potential of molybdenum, tungsten and lithium.

We had the opportunity to explore the risk of spray products used inside the car's cabin, this was not planned in the beginning of the project, examples of the products are leather treatment, vinyl cleaner and glass cleaner. We combined toxicological data on asthma with an exposure model and made a risk assessment of 71 products, according to the method the employer is obligated to use - EU's Chemical Agents Directive. The data provide an overview of the area and can be employed in safe-by-design to make products with lower asthma-induction potentials.

Overall, we built up a database of ingredients in spray products for machine maintenance. We discovered that there is a genotoxic and carcinogenic potential in cleaning and lubricating products in spray form. We uncovered the general pulmonary toxicity of important ingredients boron, lithium, molybdenum (disulfide) and tungsten. We investigated the acute lung toxicity and effect on lung surfactant function of 12 and 20 substances/products, respectively. We built a database of substances for interior car care and made a risk assessment of their asthma potential. At the same time, the project's results contribute knowledge about how existing databases and the QSAR computer technique can be used to assess the risks of chemicals in the working environment, and uncovered aspects that can be optimised in future projects.

We believe that the results contribute significantly to risk assessment in the area and to improving the working environment in the industry. The results can be used by manufacturers to phase out unwanted substances in safe-by-design processes. At the same time, users and their advisors can use data to choose products that contain the fewest substances potentially harmful to health. Finally, data can be used by regulatory bodies to get an overview of the area.

With a grant of DKK 1.675 million, the project has resulted in 5 published peer reviewed scientific articles and 3 scientific articles under preparation, as well as other dissemination activities.

1. Indledning

Vedligeholdelse af motorer og maskiner er vigtigt for mange virksomheder i det danske samfund. Effektiv vedligeholdelse kræver virksomme midler og ofte også en hurtig og effektiv arbejdsgang. Ikke desto mindre er det vigtigt, at personale (eller privatpersoner) ikke udsættes for sundhedsskadelige påvirkninger under arbejdet.

Rense- og smøremidler bliver brugt i udstrakt grad i forbindelse med vedligeholdelse af maskiner i danske virksomheder. Midlerne aerosoliseres ofte (sprayes så der dannes små dråber i indåndingsluften) og vil derfor kunne indåndes og nå dybt ned i lungerne. Vi ved via førstehandsviden fra arbejdspladserne at bilmekanikere er udsat for rens- og smøremidler på sprayform, men eksponering fra sådanne produkter er også nævnt i rapporter fra de engelske og amerikanske myndigheder (Sweeney, 2013; Williams and Mani, 2015). En høj generel kemikalieeksponering hos mekanikere er rapporteret i den norske overvågning af arbejdsmiljøet. Her er mekanikere den erhvervsgruppe, som rapporterer den højeste udsættelse for kemikalier af alle¹. Hvad angår maskinrum på skibe, så er den primære viden om eksponeringer beskrevet for oliedampe samt hydrocarbon-niveauer (Svendsen and Børresen, 1999), mens publiceret viden om hvor stor brugen af smøre og rensmidler på sprayform endnu ikke er beskrevet for det danske arbejdsmarked. Mht. omfanget af brugen så er det rapporteret at der i Tyskland hvert år bruges ca. 10 millioner liter hydrocarbon-baseret bremserens (Veit et al., 2018).

1.1. Sundhedskonsekvenser ved at arbejde på autoværksted eller i maskinrum

1.1.2. Viden fra litteraturen om lungesympptomer

I litteraturen er der toksikologiske studier af enkeltstoffer der indgår i motorrens og smøremidler. Et sprayprodukt med bremserensvæske har været impliceret i et dødsfald hvor en 16-årig dreng var i færd med at rense en bådmotor i et mindre rum (Veit et al., 2018). Et studie af 700 sømænd fra tre norske rederier beskriver sammenhæng mellem dette erhverv og øget hyppighed af lungesympptomer. Det blev fundet, at sømænd havde en øget hyppighed af lungesympptomer, hvilket blev associeret til eksponering for oliedampe (Svendsen and Hilt, 1997). Det er rapporteret at udsættelse for oliedampe i autoindustrien er associeret til forskellige luftvejsymptomer (Ameille et al., 1995; Järvholm, 1982; Järvholm et al., 1982; Kennedy et al., 1989; Massin et al., 1996; Robertson et al., 1988), og at toksiske effekter dels skyldes de kemiske stoffer i olierne, dels akkumulerende metaller samt tilsatte biocider (konserveringsmidler i olierne) (Gordon and Galdanes, 1999).

¹ <https://noa.stami.no/arbejds milj oindikatorer/kjemiskfysiskbiologisk/forurensninger-i-arbejdsatmosfaren/innanding-samlet/>

1.1.2. Viden om kræftisiko

Mineralske olier er en hovedbestanddel i rens- og smøremidler til vedligeholdelse af maskiner. Mineralske olier er vurderet til at være blandt de syv væsentligste kræftfremkaldende stoffer i EU (Johanson and Tinnerberg, 2019). Institute of Occupational Medicine har estimeret at der i perioden 2010 til 2069 vil være en million arbejdere i Europa der eksponeres til mineralolier i form af brugte motorolier. Dette er forventet at give 130.000 kræfttilfælde og 1.200 for tidlige dødsfald i de 60 år. Disse fremskrivninger er lavet under antagelse af, at arbejdsgivere opfylder deres pligt til at eliminere og minimere udsættelsen for kræftfremkaldende stoffer (IOM, 2011).

2. Formål

Rense- og smøremidler på sprayform kan indeholde olieprodukter, mens de andre indholdsstoffers potentielle rolle i forhold til kræftisiko ofte ikke er klarlagt. Vi mangler systematisk viden om området og desuden mangler der viden om mange af enkeltstofferne. Et område som heller ikke er belyst er spørgsmålet om hvordan stofferne virker når de er blandet sammen på sprayform.

Formålet med projektet var at undersøge om rens- og smøremidler på sprayform udgør en sundhedsrisiko på de danske arbejdspladser. Resultaterne vil kunne bruges til bedre risikovurdering på danske arbejdspladser.

3. Fremgangsmåde

3.1. Opbygning af database over indholdsstoffer i rens- og smøremidler på sprayform og evaluering af genotoksisk og kræftpotentiale i produkterne

Relevante typer af sprayformulerede rens- og smøremidler blev udvalgt ved hjælp af Arbejdstilsynets Produktregister. Vi søgte herefter på specifikke produkter i internetbutikker samt fandt dem ved besøg i fysiske butikker. Der blev krydschecket med den viden vi havde fra branchen, fx at det var vigtigt at have bremserensmidler med. CAS numre på indholdsstofferne blev nu ekstraheret fra sikkerhedsdatablade. Der blev krydschecket i forhold til CAS numre i produktkategorierne i Arbejdstilsynets Produktdatabase.

Alle ekstraherede CAS numre blev herefter undersøgt i forhold til 1) IARC databaser for karcinogen kategori, 2) EU harmoniseret klassifikation og 3) "Danish QSAR (quantitative structure activity relationship) database" for ved hjælp af computerprogrammer at kunne prioritere kemikalier baseret på farlighed i relevante endepunkter for a) lungetoksicitet og b) genotoksicitet/kræft.

Alle stoffer blev samlet i en Excel database hvor deres toksicitet blev beskrevet i henhold til QSAR resultaterne. De farligste stoffer blev beskrevet i en artikel på genotoksicitets og kræftpotentiale. Denne artikel beskrev også opbygningen af databasen (Jorid B Sørli et al., 2022).

3.2. Lungesurfaktometer in vitro test samt akutte og subakutte indåndingsforsøg

På baggrund af den opbyggede database planlagde vi to teststrategier, en for akut lungetoksicitet og en for genotoksicitet og risiko for kræft.

3.2.1. Akut lungetoksicitet of lungesurfaktometermålinger

I den akutte toksicitets-arm a) screenede vi 20 stoffer in vitro i vores lungesurfaktometer – en teknik hvor kemikalierne testes i om de forstyrrer lungesurfaktanten. På baggrund af denne screening udvalgte 4 enkelt stoffer og 8 produkter der blev testet i et akut lungetoksicitets studie i mus.

I det akutte forsøg blev musene sat i plethysmografer og deres lungefunktion blev målt under stigende doser af teststofferne. Fremgangsmåden var at udføre *dose-range finding* studier, hvor 4 mus blev udsat for stigende koncentrationer af hvert af produkterne i løbet af op til 90 min eksponering ved en tredobling af koncentrationen i luften hvert

10'ende minut. Hvis der i løbet af det første dose-range finding eksperiment ikke sås effekt, blev en ny gruppe mus eksponeret for højere koncentrationer. Hvis der heller ikke her blev observeret synlige effekter på musene, blev 6 mus udsat for den højeste genererbare koncentration i 1 time. Optrådte der effekter i dose-range finding studiet, brugtes koncentration lige under observeret effekt (NOAEC range finding) til at eksponere 6 dyr i 1 time ved denne koncentration. Hvis der alligevel optrådte effekt i form af reduceret tidalvolumen, stoppedes igangværende forsøg og dyrene blev aflivet. Dernæst undersøgte lavere dosisniveauer, indtil der kan eksponeres en time uden effekt (NOAEC).

Lungesurfaktometertest blev udført som tidligere beskrevet (J B Sørli et al., 2022). En dråbe lungesurfaktant blev placeret på en piedestal inde i eksponeringskammeret. Via et hul i bunden af piedestallen blev der tilført og fjernet væske fra dråben i en frekvens og udstrækning som tilsvarende en lunge bevæger sig ved vejtrækning. Efter en baseline periode hvor dråben blev eksponeret for ren luft, blev dannelsen af en aerosol af test substansen startet. Denne blev ledt ind gennem eksponeringskammeret via trykluft, og ud gennem kammerets bundplade. Hver eksponering varede i 5 minutter, og hvis der ikke sås effekt (en hæmning af surfaktantfunktionen) blev eksponeringskoncentrationen øget til generatorens begrænsninger blev nået.

Der var udfordringer med at aerosolisere de enkeltstoffer vi havde valgt til testning. Dette blev rapporteret til fonden undervejs hvor vi orienterede om at vi var nødt til at se på færre enkeltstoffer i de akutte forsøg. Vi har derfor erstattet disse forsøg med forsøg udført af hele produkter som kunne aerosoliseres direkte ind i eksponeringskammeret.

3.2.2. Subakutte lungetoksicitetsstudier

Vi fokuserede på stoffer som screeningen indikerer kunne være genotoksiske, men hvor der samtidigt ikke fandtes tilstrækkelig viden i litteraturen. Vi havde planlagt at teste en blanding af stoffer, men efter indledende eksperimentelle målinger viste det sig svært at få de ønskede blandinger aerosoliseret samtidigt med at vi kunne måle eksponeringen. Vi aftalte derfor med fonden at vi i stedet for at teste en blanding af flere stoffer, testede to enkeltstoffer.

På basis af databasen samt et litteraturreview valgte vi at teste molybdæn disulfid og wolfram, begge stoffer der bruges i flere produkter på markedet og stoffer for hvilke der mangler toksikologisk viden. Stofferne blev testet over henholdsvis 3 og 2 uger i subakutte inhalationsforsøg med tre dosisniveauer. Dosisniveauerne blev sat på baggrund af pilotforsøg med få dyr hvor vi så på dyrenes kliniske fremtoning og deres legemsvægt.

Der blev målt på endepunkter som legemsvægt, lungefunktion, patologi af lever og nyrer, lungeinflammation målt som antallet af neutrofile leukocytter (og andre leukocytter) i lungeskyllevæske, molybdænniveau i lungerne, genotoksicitet målt ved comet assay på celler i lungerne, i lungerne og i leveren. Desuden blev der målt laktat

dehydrogenase og protein-niveauer i lungeskyllevæsken som mål for celletoksicitet i lungerne. Vi målte produktionen af reaktive oxygen species in vitro af molybdæn disulfid og wolfram. Der blev for wolfram også målt sædproduktion i dyrene.

3.3. Database over indholdsstoffer i klargøringsmidler til bilens kabine

I forbindelse med projektet fik vi i 2022 tilknyttet en studerende. Det gav mulighed for at udvide projektet til også at dække sprayprodukter der bruges til klargøring af bilkabiner. Vi opbyggede derfor en database over produkter og indholdsstoffer, og så på harmoniseret klassificering og QSAR modeller for astma-endepunkter af indholdsstofferne. Med fokus på de astma-relaterede endepunkter sensibilisering og irritation lavede vi en arbejdsmiljø- og sikkerhedsrisikovurdering baseret på EU's direktiv om kemiske stoffer. Vi ekstraherede ingrediensstofferne fra sikkerhedsdatablade og screenede herefter for harmoniserede klassifikationer af astma-relevante endepunkter. Dernæst screenede vi stofferne med QSAR modeller for respiratorisk sensibilisering, allergisk kontaktdermatitis og hudirritation. Vi modellerede eksponeringer ved 15 minutters arbejde i en bilkabine og sammenlignede disse med de danske grænseværdier og derived no effect levels (DNEL) fra ECHA.

4. Resultater

4.1. Database over karcinogene stoffer

Første trin var at opbygge en database over indholdsstoffer i sprayprodukter der var på markedet i Danmark, EU og EØS lande. Sprayformulerede motor-/bremserens og smøremidler bruges i vid udstrækning til at vedligeholde maskiner. Den erhvervsmæssige eksponering for deres aerosoler kan derfor være betydelig. For at vurdere disse produkters kræftfremkaldende potentiale har vi identificeret sådanne produkter, der er tilgængelige i Den Europæiske Union (EU). Vi opbyggede en database med CAS-numre af 1) enkeltstoffer (mono-constituent substances), og 2) stoffer med flere bestanddele, og multi-constituent-substances, and unknown-or-variable-composition,-complex-reaction-products-and-biological-materials (multi-constituent/UVCBs). S sammensætningen af multi-constituent/UVCB'erne blev optrevet med registreringsdossierer fra Det Europæiske Kemikalieagentur (ECHA). For at identificere kræftfremkaldende potentialer søgte vi efter 1) klassificering af International Agency for Research on Cancer (IARC); 2) Harmoniserede klassificeringer i bilag VI til EU-forordningen om klassificering, mærkning og emballering (CLP); og 3) om de havde en Miljøstyrelsens rådgivende CLP-selvklassificering baseret på QSAR'er for genotoksicitet og karcinogenicitet i den danske (Q)SAR-database. I 82 produkter identificerede vi 332 stoffer med en enkelt bestanddel og 44 multi-constituent/UVCBs. Seks stoffer var enten IARC 1 eller 2B klassificeret. Tolv stoffer med en enkelt bestanddel og 22 multi-constituent/UVCBs havde harmoniserede

klassificeringer som kræftfremkaldende kategori 1A, 1B eller 2, mens ni stoffer opfyldte de QSAR-baserede rådgivende selvklassificeringsalgoritmer for mutagenicitet eller kræftfremkaldende egenskaber. På produktniveau indeholdt 39 af de 82 produkter kræftfremkaldende stoffer efter enten IARC, harmoniseret klassificering eller QSAR. Vi konkluderer, at i de undersøgte EU-markedsførte sprayformulerede motor-/bremserensere og smøremidler havde 24 ud af 332 stoffer med en enkelt bestanddel og 28 ud af 44 multi-constituent/UVCBs et kræftfremkaldende potentiale. Regulatorer kan danne sig et overblik over produkterne benyttet i området. Producenter og brugere kan bruge denne information om indhold af potentielt kræftfremkaldende stoffer til at reducere erhvervsmæssig risiko (Jorid B Sørli et al., 2022).

4.2. Subakutte dyreforsøg

4.2.1. Molybdæn disulfid

Molybdændisulfid (MoS_2) er en bestanddel af mange produkter. For at beskytte arbejdere og den generelle befolkning er det vigtigt at vide, ved hvilke luftkoncentrationer toksicitet sker. Til dette testede vi MoS_2 -partikler ved inhalation i mus. Eksponeringerne blev sat til 13, 50 og 150 $\text{mg MoS}_2/\text{m}^3$ (svarende til 8, 30 og 90 $\text{mg Mo}/\text{m}^3$), i studiet svarende til Lav, Mellem og Høj eksponering. Varigheden var 30 minutter/dag, 5 dage/uge i 3 uger. Molybdæn-lungedeponering blev estimeret baseret på målinger af aerosolpartikelstørrelsesfordeling og empirisk bestemt med induktivt koblet plasma-massespektrometri (ICP-MS). Toksikologiske endepunkter var udviklingen i kropsvægt, respiratorisk funktion, lungeinflammation, histopatologi og genotoksicitet. Produktion af acellulære reaktive oxygen molekyler (ROS) blev også bestemt. Det aerosoliserede MoS_2 -pulver havde en middel aerodynamisk diameter på 800 nm og et specifikt overfladeareal på 8,96 m^2/g . Alveolær deponering af MoS_2 i lungerne blev estimeret til 8, 32 og 95 $\mu\text{g}/\text{mus}$ og målt som 17, 49 og 79 $\mu\text{g}/\text{mus}$ for henholdsvis Lav, Mellem og Høj eksponering. Kropsvægten var lavere i middel og højt eksponerede mus end i kontrollerne. Tidalvolumen var reduceret ved Lav og Mellem eksponering på dag 15. Øget genotoksicitet blev set i bronchoalveolær lavage væske (BAL) celler ved Middel og Høj eksponering. ROS-produktionen var væsentligt lavere end for carbon black nanopartikler, inkluderet som benchmark, når der blev normaliseret efter masse. Men hvis ROS produktion ved MoS_2 blev normaliseret til overfladeareal, svarede det til det der sås for carbon black, hvilket tyder på, at et ROS-bidrag til den observerede genotoksicitet af MoS_2 ikke kan udelukkes. Konklusion var at effekter på kropsvægtforøgelse og genotoksicitet, ved Lav eksponering (13 $\text{mg MoS}_2/\text{m}^3$, svarende til 0,8 mg/m^3 for en 8-timers arbejdsdag) kunne sættes til No Observed Adverse Effect Concentration (NOAEC), mens effekt på respiration indikerer at dette niveau faktisk er en Lowest Observed Adverse Effect Concentration (LOAEC) (Sørli et al., 2023b).

4.2.2. Wolfram

Wolfram bruges i flere applikationer, og eksponering kan forekomme hos arbejdere og den generelle befolkning. For at vurdere wolframs lungetoksicitet udsatte vi mus for inhalation af wolframpartikler ved 9, 23 eller 132 mg/m³ (Lav, Mellem og Høj eksponering) (45 minutter/dag, 5 dage/uge i 2 uger). Øget genotoksicitet blev set i bronkoalveolære væske (BAL) celler ved Lav og Høj eksponering. Vi målte acellulær ROS-produktion og kan ikke udelukke, at ROS bidrog til den observerede genotoksicitet. Vi så ingen effekter på udviklingen i kropsvægt, lungeinflammation, laktat-dehydrogenase eller protein i BAL væsken, patologi i lever eller nyre eller på sædceller. Som konklusion viste wolfram en ikke-dosisafhængig genotoksicitet i fravær af inflammation og derfor fortolket som primær partikel genotoksicitet. Baseret på genotoksicitet kunne en Lowest Observed Adverse Effect Concentration (LOAEC) sættes til 9 mg/m³. Det var ikke muligt at etablere en No Adverse Effect Concentration (NOAEC) (Sørli et al., 2023a).

4.3. Akut lungetoksicitet

Af de kemikalier der er var testede i lungesurfaktometer udvalgte vi 12 stoffer/produkter som er blevet testet in vivo for akut lungetoksicitet. Mus blev indsat i inhalationskammer og eksponeredes for de enkelte kemikalier/produkter. Der begyndes med en lav dosis som herefter gradvist øges. Der målt på lungefunktionen ved brug af en computerbaseret overvågning af vejtrækningen. Ved opnåelse af evt. toksisk effekt blev forsøget straks afbrudt af dyretiske hensyn og dyret blev aflivet. Der blev i alt testet på 6 mus for hvert stof. Et enkelt af stofferene (aluminium hydroxid) blev kun testet for akut toksicitet ved at se på væggtab og klinisk fremtoning. Ud over de 4 enkeltstoffer testede vi også 8 produkter som bestod af flere enkeltstoffer i blanding.

Vi har samlet udført akutte forsøg med 12 stoffer/produkter, hvor vi har målt lungefunktion. Data er analyseret for disse forsøg, og dosis estimeret på baggrund af opsamling på filtre. Et af enkelt stofferne og 2 af produkterne hæmmede ikke lungesurfaktant-funktionen selv ved den højeste infusionshastighed, noget som indikerer at den toksiske virkningsmekanisme i dyrene ikke er drevet af surfaktant-hæmning. In vitro forsøg med 11 af disse produkter blev følgende udført sammen med in vitro forsøg på yderligere 9 stoffer/produkter. Resultaterne samles i en artikel der færdigskrives i 2023.

Som en ekstra ting har vi kunnet optimere dyreforsøgene med inhalation på den måde at vi har fået undersøgt hvor vigtigt det er at træne musene i de rør de sidder i for at minimere deres ubehag samt opnå bedst mulige resultater uden stress (artikel under udarbejdelse). Inden det første subakutte forsøg øvede vi alle mus som skulle bruges i forsøget for at se om træning forbedrede resultaterne i form af mere stabile målinger (mindre spredning) på mus. Vi øvede dyrene i 5 dage i stræk, og viste at efter 1-2 dages øvelse har man opnået den optimale effekt. Vi brugte denne viden da vi udførte de akutte og subakutte forsøg, så alle mus blev øvet i proceduren i to dage inden hovedforsøget.

4.3. Surfaktometermålinger

Af de kemikalier som blev udvalgt til måling af akut lungetoksicitet er 20 stoffer/produkter blevet screenet in vitro i vores lungesurfaktometer. Ti stoffer gav brugbare resultater, mens de andre ti stoffer enten korroderede plexiglasset i forsøgskammermaterialet eller udfældedes meget hurtigt som et metallag der ikke kunne måles på. Resultaterne er endnu ikke færdig-evaluerede men vil blive sammenskrevet til en artikel der sammenligner dem med resultaterne fra de akutte test i mus.

4.4. Litteraturreview af bor, litium, molybdæn og wolfram

Vi havde ikke planlagt at udgive oversigtsartikler over den toksikologiske viden vi samlede i forbindelse med projektet, men vi kunne undervejs se at der ikke fandtes oversigtsartikler og vi derfor kunne levere et betydeligt bidrag til den videnskabelige litteratur og øge vidensniveauet i området. Viden om indholdsstoffet bor er publiceret i tidsskriftet *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (Hadrup et al., 2021), og sidenhen blev sammenskrevet til en populærvidenskabelig artikel til *Miljø og Sundhed* (Hadrup et al., 2022). Viden om litium, molybdæn og wolfram er publiceret i tidsskriftet *Toxicology* (Hadrup et al., 2022a).

4.5. Database over indholdsstoffer i klargøringsmidler til bilens kabine

I forbindelse med projektet fik vi i 2022 tilknyttet studerende Kasper Mikkelsen fra Danmarks Tekniske Universitet (DTU) Kemiteknik som skrev en rapport i forbindelse med et specialkursus. Det gav mulighed for at udvide projektet til også at dække sprayprodukter der bruges til klargøring af bilcabiner. Den studerende har opbygget en database over produkter og indholdsstoffer, og har samtidigt set på harmoniseret klassificering og QSAR modeller for astma-endepunkter af indholdsstofferne. Data er ved at blive sammenskrevet til en artikel, og her kommer en kort beskrivelse af delprojektet. Eksponering for sprayformulerede produkter til detaljering af bilcabiner er en potentiel risiko for astmainduktion. Med fokus på de astma-relaterede endepunkter sensibilisering og irritation lavede vi en arbejdsmiljø- og sikkerhedsrisikovurdering baseret på EU's direktiv om kemiske stoffer. Vi identificerede 71 sprayprodukter tilgængelige i Danmark. Vi ekstraherede 122 unikke ingrediensstoffer fra sikkerhedsdatablade og screenede herefter for harmoniserede klassifikationer af astma-relevante endepunkter. Dernæst screenede vi stofferne med QSAR modeller for respiratorisk sensibilisering, allergisk kontaktdermatitis og hudirritation. Vi modellerede eksponeringer ved 15 minutters arbejde i en bilkabine og sammenlignede disse med de

danske grænseværdier og DNEL'er fra ECHA. Syv stoffer var positive i QSAR-modellen for respiratorisk sensibilisering (monoethanolamin, bronopol, glycerol, methylsalicylat, benzoesyre, ammoniumbenzoat og natriumbenzoat). Fire stoffer havde en harmoniseret klassificering af luftvejsirritation (bronopol, 2-phenoxyethanol, 2-methoxypropanol og butan-1-ol). En risk ratio (RR) over 1 indikerer at eksponeringen er højere end grænseværdien. Vi fandt, at 2 vinylbehandlingsprodukter havde en RR højere end 1 baseret på tilstedeværelsen af natriumbenzoat og samtidigt positive i QSAR for respiratorisk sensibilisering (og en kronisk DNEL). To andre produkter havde en RR på 0,69 og 0,73 baseret på indholdet af 2-methyl-2H-isothiazol-3-on og dets akutte DNEL på luftvejsirritation. Der blev noteret et betydeligt hudsensibiliserende potentiale i produkterne. Som konklusion havde 2 ud af 71 produkter en RR højere end 1 baseret på respiratorisk sensibilisering, hvilket betyder, at de 2 produkter kan udgøre en risiko for udvikling af astma ved det modellerede eksponeringsscenario. Publikationen er ikke færdig eller fagfællebedømt endnu.

5. Konklusioner

Samlet set fik vi opbygget en database over indholdsstoffer i sprayprodukter til vedligeholdelse af maskiner. Vi fik afdækket at der er et genotoksisk og karcinogenet potentiale i rens- og smøreprodukter på sprayform. Vi fik afdækket den generelle lungetoksicitet af vigtige indholdsstoffer bor, litium, molybdæn (disulfid) og wolfram. Vi undersøgte den akutte lungetoksicitet i mus og effekt på lungesurfaktant funktion af henholdsvis 12 og 20 stoffer/produkter. Vi fik opbygget en database over stoffer til indvendig bilpleje samt lavet en risikovurdering af deres astma-potentiale. Samtidigt bidrager projektets resultater med viden om hvordan eksisterende databaser og QSAR computerteknikken kan bruges til at farevurdere kemikalier i arbejdsmiljøet. Og afdækket områder af disse aspekter der kan optimeres i fremtidige projekter.

Vi mener at resultaterne bidrager signifikant til farvurdering in området og til forbedring af arbejdsmiljøet i branchen. Dels kan resultaterne bruges af producenter til at udfase uønskede stoffer i en safe-by-design proces. Samtidigt kan brugere og deres rådgivere bruge data til at vælge produkter der indeholder færrest potentielt sundhedsskadelige stoffer. Endeligt kan data bruges regulatorisk til at få et overblik over området.

Projektet har med en bevilling på 1,675 millioner kroner resulteret i 5 publicerede videnskabelige artikler. Yderligere er 3 videnskabelige artikler under udarbejdelse og her til skal lægges diverse andre formidlingsaktiviteter.

6. Publikationer og produkter fra projektet

6.1. Peer reviewede accepterede videnskabelige artikler

6. Sørli, J.B., Jensen, A.C.Ø., Mortensen, A., Szarek, J., Chatzigianelli, E., Gutierrez, C.A.T., Jacobsen, N.R., Poulsen, S.S., Hafez, I., Loizides, C., Biskos, G., Hougaard, K.S., Vogel, U., Hadrup, N., 2023a. Genotoxicity in the absence of inflammation after tungsten inhalation in mice. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 104074. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2023.104074>

5. Sørli, J.B., Jensen, A.C.Ø., Mortensen, A., Szarek, J., Gutierrez, C.A.T., Givelet, L., Loeschner, K., Loizides, C., Hafez, I., Biskos, G., Vogel, U., Hadrup, N., 2023b. Pulmonary toxicity of molybdenum disulphide after inhalation in mice. *Toxicology* 485, 153428. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2023.153428>

4. Sørli, Jorid B, Frederiksen, M., Nikolov, N.G., Wedebye, E.B., Hadrup, N., 2022. Identification of substances with a carcinogenic potential in spray-formulated engine/brake cleaners and lubricating products, available in the European Union (EU) - based on IARC and EU-harmonised classifications and QSAR predictions. *Toxicology* 477, 153261. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153261>

3. Hadrup, N, Sørli, J.B., Sharma, A.K., 2022b. Response to commentary on “Pulmonary toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity evaluation of molybdenum, lithium, and tungsten: A review”. *Toxicology* 480, 153323. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153323>

2. Hadrup, N, Sørli, J.B., Sharma, A.K., 2022. Pulmonary toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity evaluation of molybdenum, lithium, and tungsten: A review. *Toxicology* 467, 153098. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153098>

1. Hadrup, N., Frederiksen, M., Sharma, A.K., 2021. Toxicity of boric acid, borax and other boron containing compounds: A review. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 121, 104873. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104873>

6.2. Videnskabelige artikler under udarbejdelse

3. Refinement of the training procedure of mice in holders to minimise stress during the procedure. Jorid B. Sørli, Karin Sørig Hougaard, Niels Hadrup. Intended for *Inhalation Toxicology*

2. Acute toxicity and in vitro lung surfactometer measurements of substances in spray-formulated brake and engine cleaners and lubricants. Jorid B. Sørli et al. Intended for *Inhalation Toxicology*

1. Asthma-inducing potential of substances in spray cleaning products mentioned in the safety data sheet intended for use inside car cabins. Kasper Mikkelsen, Jorid Sørli, Marie Frederiksen and Niels Hadrup. Intended for Journal of Applied Toxicology

6.3. Konferencebidrag

4. Abstract indsendt til The 20th International Workshop on (Q)SAR in Environmental and Health Sciences, København, 5–9 juni, 2023: The use of QSAR in occupational toxicology. Jorid B. Sørli og Niels Hadrup.

3. Poster-præsentation: ICT/Eurotox konferencen i Maastricht 18-21 september 2022: Identification of substances with a carcinogenic potential in spray-formulated engine/brake cleaners, and lubricating products, available in the European Union – based on IARC, CLP, and QSAR classifications and predictions. Jorid B Sørli, Marie Frederiksen, Nikolai G. Nikolov, Eva B. Wedebye, Niels Hadrup.

2. Foredrag: ICT/Eurotox konferencen i Maastricht 18-21 september 2022: Pulmonary toxicity and genotoxicity of molybdenum disulfide and tungsten after inhalation in mice. Jorid B. Sørli, Alexander C.Ø. Jensen, Alicja Mortensen, Jozef Szarek, Ulla Vogel, Marie Frederiksen, and Niels Hadrup.

1. Der blev indsendt abstract til Eurotox konferencen som i september skulle afholdes i København i 2021 (aflyst p.g.a Covid-19-epidemien): Chemicals in degreasing agents - QSAR based prioritisation for selecting candidates for further toxicity testing. Niels Hadrup, Marie Frederiksen og Jorid B Sørli.

6.4. Populærvideenskabelige artikler

2. Planlagt indsendelse til Miljø og Sundhed i april 2023 (kommende deadline). Resultater fra AMFF projektet Sikker-Motor: Niels Hadrup, Marie Frederiksen og Jorid B. Sørli.

1. Hadrup, N, Frederiksen, M., Sharma, A.K., 2022. Toksicitet af borsyre, boraks og andre stoffer, der indeholder bor - en oversigt. Miljø og Sundhed. 28, 3–14.

6.5. Andre produkter

Projektet (Sikker Motor) er blevet formidlet i forbindelse med undervisning på Københavns Universitet (Folkesundhedsvidenskab, marts 2020 til 2023). Ved undervisning på kursus i Miljøkemi ved Københavns Universitet (september 2020 til

2023). Samt ved foredrag ved gymnasium TEC Ballerup som opstart på elevernes arbejdsmiljøuge i Uge 6 i hvert af årene 2020 til 2023.

Projektet er blevet præsenteret for ansatte ved Arbejdstilsynet ved Centerfora møde i Kolding 30. marts 2022.

Herudover er publikationerne blevet formidlet på det sociale medie LinkedIn i opslag på de publicerede artikler i årene 2021 til 2023 (6 opslag). Profil tilhørende Niels Hadrup.

Den i projektet opbyggede viden har givet stærk synergi til nye projekter på NFA. EU projektet Cabin Air Quality 3 om luftkvalitet i flykabiner drager stor fordel af den opbyggede viden om EU harmoniseret klassificering og QSAR modeller og det samme gør den del af FFIKA programmet der omhandler computerbaserede metoder til toksikologisk testning. Ligeledes vil fremtidige projekter på motorbranchen have stor gavn af den opbyggede viden.

Referencer

- Ameille, J., Wild, P., Choudat, D., Ohl, G., Vaucouleur, J.F., Chanut, J.C., Brochard, P., 1995. Respiratory symptoms, ventilatory impairment, and bronchial reactivity in oil mist-exposed automobile workers. *Am. J. Ind. Med.* 27, 247–56.
<https://doi.org/10.1002/ajim.4700270209>
- Gordon, T., Galdanes, K., 1999. Factors contributing to the acute and subchronic adverse respiratory effects of machining fluid aerosols in guinea pigs. *Toxicol. Sci.* 49, 86–92.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/49.1.86>
- Hadrup, N., Frederiksen, M., Sharma, A.K., 2022. Toksicitet af borsyre, boraks og andre stoffer, der indeholder bor - en oversigt. *Miljø og Sundh.* 28, 3–14.
- Hadrup, N., Frederiksen, M., Sharma, A.K., 2021. Toxicity of boric acid, borax and other boron containing compounds: A review. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 121, 104873.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104873>
- Hadrup, N., Sørli, J.B., Sharma, A.K., 2022a. Pulmonary toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity evaluation of molybdenum, lithium, and tungsten: A review. *Toxicology* 467, 153098. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153098>
- Hadrup, N., Sørli, J.B., Sharma, A.K., 2022b. Response to commentary on “Pulmonary toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity evaluation of molybdenum, lithium, and tungsten: A review”. *Toxicology* 480, 153323.
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153323>
- IOM, 2011. Health, socio-economic and environmental aspects of possible amendments to the EU directive on the protection of workers from the risks related to exposure carcinogens and mutagens at work.
- Järvholm, B., 1982. Cutting oil mist and bronchitis. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 118, 79–83.
- Järvholm, B., Bake, B., Lavenius, B., Thiringer, G., Vokmann, R., 1982. Respiratory symptoms and lung function in oil mist-exposed workers. *J. Occup. Med.* 24, 473–9.

- Johanson, G., Tinnerberg, H., 2019. Binding occupational exposure limits for carcinogens in the EU – good or bad? *Scand. J. Work. Environ. Health* 45, 213–214. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3825>
- Kennedy, S.M., Greaves, I.A., Kriebel, D., Eisen, E.A., Smith, T.J., Woskie, S.R., 1989. Acute pulmonary responses among automobile workers exposed to aerosols of machining fluids. *Am. J. Ind. Med.* 15, 627–41. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700150603>
- Massin, N., Bohadana, A.B., Wild, P., Goutet, P., Kirstetter, H., Toamain, J.P., 1996. Airway responsiveness, respiratory symptoms, and exposures to soluble oil mist in mechanical workers. *Occup. Environ. Med.* 53, 748–52. <https://doi.org/10.1136/oem.53.11.748>
- Robertson, A.S., Weir, D.C., Burge, P.S., 1988. Occupational asthma due to oil mists. *Thorax* 43, 200–5. <https://doi.org/10.1136/thx.43.3.200>
- Sørli, Jorid B, Frederiksen, M., Nikolov, N.G., Wedebye, E.B., Hadrup, N., 2022. Identification of substances with a carcinogenic potential in spray-formulated engine/brake cleaners and lubricating products, available in the European Union (EU) - based on IARC and EU-harmonised classifications and QSAR predictions. *Toxicology* 477, 153261. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153261>
- Sørli, J.B., Jensen, A.C.Ø., Mortensen, A., Szarek, J., Chatzigianelli, E., Gutierrez, C.A.T., Jacobsen, N.R., Poulsen, S.S., Hafez, I., Loizides, C., Biskos, G., Hougaard, K.S., Vogel, U., Hadrup, N., 2023a. Genotoxicity in the absence of inflammation after tungsten inhalation in mice. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 104074. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2023.104074>
- Sørli, J.B., Jensen, A.C.Ø., Mortensen, A., Szarek, J., Gutierrez, C.A.T., Givélet, L., Loeschner, K., Loizides, C., Hafez, I., Biskos, G., Vogel, U., Hadrup, N., 2023b. Pulmonary toxicity of molybdenum disulphide after inhalation in mice. *Toxicology* 485, 153428. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2023.153428>
- Sørli, J B, Sengupta, S., Jensen, A.C.Ø., Nikiforov, V., Clausen, P.A., Hougaard, K.S., Højriis, S., Frederiksen, M., Hadrup, N., 2022. Risk assessment of consumer spray products using in vitro lung surfactant function inhibition, exposure modelling and chemical analysis. *Food Chem. Toxicol.* 164, 112999. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112999>
- Svendsen, K., Børresen, E., 1999. Measurements of mineral oil mist, hydrocarbon vapor, and noise in engine rooms of ships. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 14, 186–91. <https://doi.org/10.1080/104732299303151>
- Svendsen, K., Hilt, B., 1997. Exposure to mineral oil mist and respiratory symptoms in marine engineers. *Am. J. Ind. Med.* 32, 84–9.
- Sweeney, L., 2013. Exposure evaluation for benzene, lead and noise in vehicle and equipment repair shops.
- Veit, F., Martz, W., Birngruber, C.G., Dettmeyer, R.B., 2018. Fatal accidental inhalation of brake cleaner aerosols. *Forensic Sci. Int.* 288, e10–e14. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.04.033>
- Williams, P.R.D., Mani, A., 2015. Benzene Exposures and Risk Potential for Vehicle Mechanics from Gasoline and Petroleum-Derived Products. *J. Toxicol. Environ. Heal. Part B* 18, 371–399. <https://doi.org/10.1080/10937404.2015.1088810>

