

Metyleenidianiliini (MDA) ja sen dihydrokloridi**HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO****Yksilöinti ja ominaisuudet****Metyleenidianiliini**

<i>CAS No:</i>	101-77-9
<i>Indeksi No:</i>	612-051-00-1
<i>EINECS No:</i>	202-974-4
<i>Kaava:</i>	CH ₂ (C ₆ H ₄ NH ₂) ₂
<i>Synonyymit:</i>	4,4'-Metyleenidianiliini 4,4'-Diaminodifenyylimetaani 4,4'-Metyleenibisbentseeniamiini MDA
<i>Molekyylipaino:</i>	198,27
<i>Sulamispiste:</i>	92-93 °C
<i>Kiehumispiste:</i>	398-399 °C (1013 hPa)
<i>Tiheys:</i>	1,10 g/cm ³
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 8,22 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,12 ppm
<i>Leimahduspiste:</i>	220 °C
<i>Höyrynpaine:</i>	2,87x 10 ⁻⁸ hPa (20 °C)

MDA on huoneenlämmössä väritön tai vaaleanruskea kiteinen aine.

Se liukenee huonosti veteen (1,25 g/L 20 °C:ssa), mutta liukenee hyvin asetoniin (273g/100g), etanoliin ja dietyylieetteriin. (ATSDR 1998, DFG 1996, EC 2001, IARC 1986, SCOEL 2010)

Luokitus ja merkinnät:

Varoitusmerkit: T, N

R-lauseet: 45-39/23/24/25-43-48/20/21/22-68-51/53

CLP:n mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Carc 1B, Muta 2, STOT SE 1, STOT RE 2, Skin Sens 1, Aquatic chronic 2

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H350, H341, H370**, H373**, H317, H411
(EY 1272/2008, Annex VI)

Metyleenidianiliinidihydrokloridi

CAS No:	13552-44-8
EINECS No:	236-934-2
Kaava:	$\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2)_2 \cdot 2\text{HCl}$
Molekyylipaino:	271,21
Sulamispiste:	288 °C

(IARC 1986)

Esiintyminen ja käyttö

Metyleenidianiliinia (MDA) käytetään pääasiassa metyleenidifenyyliidi-isosyanaatin (polyuretaanien pääainesosa) valmistuksessa. Lisäksi sitä käytetään mm. atsoviai-
neiden valmistuksessa ja epoksikovettimena maaleissa, liimoissa, synteettisissä ku-
meissa ja muissa hartseissa. MDA:sta valmistettuja polymeerejä käytetään mm. eris-
teiden, lääkintätarvikkeiden, autojen ja lentokoneiden tuotannossa (Aitio ym. 1995,
EC 2001, SCOEL 2010). Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin
mukaan metyleenidianiliinin tai sitä sisältävien tuotteiden maahantuonti ja valmistus
oli v. 2010 yhteensä 27,6 tonnia. MDA:ta sisältäviä tuotteita käytettiin v.2010-2011
mm. maaleissa, lakoissa ja vernissoissa, kovetinaineena ja rakennusmateriaaleissa.

Työterveyslaitoksen julkaiseman ASA-rekisterin mukaan MDA:lle ja sen suoloille
altistuneita Suomessa v.2009 oli 17 henkilöä (Saalo ym. 2011). Työterveyslaitoksen
työpaikoilla tehdyissä työilmapitoisuusmittauksissa vuosina 1994-2007 mittausten
keskiarvopitoisuus oli $0,03 \text{ mg/m}^3$ ja mittausten mediaanipitoisuus oli $0,003 \text{ mg/m}^3$.
Korkein mitattu työilman pitoisuus oli $0,28 \text{ mg/m}^3$ ($\approx 0,03 \text{ ppm}$). Mittauksia tehtiin
yhteensä 17 kpl seitsemällä toimialalla (TTL 2012a). Työntekijöiden virtsan metylee-
nidianiliinin määryksiä oli 36 kpl vuosina 2000-2011. Tulosten keskiarvo oli 2
 $\mu\text{mol/mol}$ kreatiniinia ja mediaani $0,3 \mu\text{mol/mol}$ kreatiniinia. Korkein mitattu pitoi-
suus oli $24 \mu\text{mol/mol}$ kreatiniinia. Altistumattomien viiteraja (2011) on $0,5 \mu\text{mol/mol}$
kreatiniinia. (TTL 2012b)

Aineenvaihdunta

Metyleenidianiliini imeytyy elimistöön sekä hengitysteitse aineen pölyä hengittämällä
että ihon ja suun kautta saatuna. MDA ei merkittävästi kerry elimistöön ja elimistöä
poistuminen on hitainta ihon kautta altistuttaessa. Ihon kautta altistuminen voi olla
merkittävää. MDA imeytyy sekä rotan että ihmisen ihoon nopeasti. Ihoaltistumisen
pitkittyessä systeeminen altistuminen kasvaa (Hewitt ym. 1995, Kenyon ym. 2004).
Yhdisteen pääasiallisin aineenvaihdunta tapahtuu asetyylikonjugaattien muodostumi-
sen kautta. MDA:n asetyylikonjugaattien erittymisen virtsaan katsotaan johtavan ke-
mikaalin vaarattomaan poistumiseen elimöstä (EC 2001, SCOEL 2010). MDA:lle
altistuneiden työntekijöiden virtsasta on todettu vapaata MDA:ta tai sen asetyylikonju-
gatteja (N-asetyyli- MDA ja N,N'-diasetyyli-MDA) (Cocker ym. 1994, Robert ym.
1995). Ihon kautta altistuttaessa eliminaation puoliintumisajaksi ($t_{1/2}$) virtsassa on arvi-
oitu 9-19 tuntia, plasmassa 4-11 tuntia. MDA:a ja sen aineenvaihduntatuotteita (koko-
nais-MDA) erittyi virtsaan noin 16 % imeytyneestä annoksesta 48 tunnin kuluessa
altistumisesta (Brunmark ym. 1995).

In vitro -tutkimusten ja rakenteellisesti samankaltaisista yhdisteistä saatujen tietojen pohjalta on arveltu, että osa imeytyneestä MDA:sta voi hapettua maksassa N-hydroksimetyleenidianiliiniksi. Tämä aineenvaihduntatite voi aiheuttaa haitallisten MDA-johdannaisien muodostumisen. Syntyvät reaktiiviset välituotteet voivat sitoutua mm. elimistön proteiineihin ja DNA:han (ATSDR 1998, EC 2001, SCOEL 2010). MDA:n on havaittu muodostavan mm. DNA- ja hemoglobiiniaddukteja (Bailey ym. 1990, Kautiainen ym. 1998, Kenyon ym. 2004, Neumann ym. 1993, Schütze ym. 1995).

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

MDA:n on todettu olevan maksatoksinen ja altistumisen aiheuttavan mm. maksa- ja sappitulehdusta, keltatautia, kuumetta ja huonovointisuutta.

MDA:n saastuttama leipä aiheutti maksatulehduksen ja keltatautia 84 ihmiselle Iso-Britanniassa v.1965. Sairastuneilla ihmisillä ensimmäiset oireet olivat kovat ylävatsakivut. Seuraavien päivien aikana esiintyi pahoinvointia, vilunväristyksiä, kuumeen nousua ja keltatautia. Kaikilla potilailla todettiin maksaentsyymien pitoisuuksien nousua. Osalle potilaista esiintyi ohimenevää ihottumaa. Akuutteja oireita kesti enintään kolme kuukautta (Kopelman ym. 1966). Kahden vuoden kuluttua toteutetussa potilas seurannassa ei todettu maksasairauden merkkejä, mutta osalla henkilöistä esiintyi mm. yliherkkyyttä tietyille ruokalajeille, väsymystä tai muita oireita (Kopelman 1968). Myöhemmin toteutetussa epidemiologisessa tutkimuksessa sairastuneella ihmisryhmällä ei todettu lisääntynyttä kuolleisuutta tavalliseen väestöön verrattuna (Nichols 2004).

Epoksihartsiin pohjautuvaa lattiamateriaalia asentavista kuudesta työntekijästä neljän raportoitiin saaneen akuutin maksatulehduksen johtuen hartsin kovetteena käytetystä MDA:sta. Sairaus uusiutui uuden altistumisen jälkeen (Bastian 1984, EC 2001). MDA:n ihon kautta imeytymisen on havaittu aiheuttavan altistumisen määrään verrannollisen eriaistisen keltataudin 11 tehdastyöläisellä (EC 2001). Akuutteja sydänoireita todettiin työntekijällä, joka altistui MDA:n pölylle suun, hengitysteiden ja ihon välityksellä (Brooks ym. 1979, EC 2001). Kymmenellä työntekijällä todettiin keltatauti tehtaassa, joka käytti MDA:ta epoksihartsin kovetteena. MDA:n ilmapitoisuuden oletettiin olevan 0,004-3,11 mg/m³. Pitkäaikaisseurannassa yhdellä työntekijästä todettiin virtsarakon syöpä. Tapauksen katsotaan vahvistavan epäilyä MDA:n syöpävaarasta (EC 2001, Liss ja Guirguis 1994). Epidemiologisessa kohorttitutkimuksessa MDA:ta käyttäneen tehtaan 595 työntekijästä ei todettu kohonnutta syöpätapausten määrää verrattuna tavalliseen väestöön. Yhdellä altistumattomaksi luokitellulla työntekijällä oli kuitenkin diagnosoitu virtsarakon syöpä (Selden ym. 1992).

Lukuisten tutkimusten mukaan MDA aiheuttaa ihon herkistymistä. Ihon herkistymistä on tutkittu kattavasti mm. lapputesteillä. Sekä yksittäisillä altistuneilla työntekijöillä että koehenkilöillä on havaittu mm. eksemaattista ihotulehdusta, kosketusihottumaa, kutiavaa rakkulaihottumaa ja valolle herkistymistä. (DFG 1996, EC 2001, Fortina ym. 2001, Grimalt ym. 2009, Liippo ja Lammintausta 2008, SCOEL 2010)

Eläinkokeiden havainnot

MDA:n on havaittu olevan akuutisti myrkyllinen koe-eläimillä (hiiri, rotta) yli 200 mg/kg annoksilla (LD₅₀). Kissoilla ja koirilla akuuttia kuolleisuutta, ja maksa- ja munuaisvaurioita on todettu jo alle 100 mg/kg annoksilla. Merkittäviä fysiologisia muutoksia muidenkin koe-eläinten maksassa ja munuaisissa on ilmaantunut jo pienemmillä yksittäisillä annoksilla. Rotilla suun kautta annettu MDA 20-50 mg/kg annoksena aiheutti maksasolujen jakautumisen muutoksia sekä maksaentsyymien aktiivisuuden muutoksia. (DFG 1996, EC 2001, SCOEL 2010)

Marsujen inhalaatioaltistuskokeessa (MDA aerosoli 0,44 mg/l; 4 tuntia/pv, 5 pv/viikko, 2 viikkoa) todettiin silmän verkkokalvon solukon rappeutumaa, muttei muita kudosisvaurioita. Rotille suun kautta annettuna MDA (8 mg/kg; 5 pv/viikko, 10 viikkoa) aiheutti maksasolujen ja tumien kasvua sekä viitteitä tuman vaurioista. Muutoksia ei havaittu enää kahden viikon kuluttua altistumisen päättymisestä. Rotille suun kautta annosteltu MDA (8 mg/kg; 5 pv/viikko, 16 viikkoa) aiheutti pieniä maksamuutoksia kuten esim. maksasolujen turpoamista, solujen tuman laajentumista ja solujen mitoosin nopeutumista. Suuremmat annokset (20 mg/kg) olivat selkeästi maksatoksisia aiheuttaen mm. sappitiehyeen kasvaimia ja kirroottisia muutoksia.

MDA:n on tutkimuksissa havaittu olevan naaraspuolisille rotille myrkyllisempi kuin urospuolisille rotille (Dugas ym. 2001). Maksan ja verisuoniston muutoksia on todettu rottia altistettaessa kerran viikossa 17-22 viikon ajan MDA:lle (25 mg/kg). In vitro -kokeiden perusteella muutosten arvioidaan johtuvan kemikaalin aktivoitumisesta elimistössä reaktiivisiksi välituotteiksi (Dugas ym. 2004).

Lukuisten tutkimusten mukaan MDA on genotoksinen. Se on todettu bakteerisoluiissa mutageeniseksi (Amesin testi). Hamsterin V79 -soluilla sekä rotilla tehdyissä kokeissa MDA:n on huomattu aiheuttavan DNA-katkoksia. Rotan maksasoluilla tehdyissä DNA:n korjautumistesteissä (UDS-testi) on saatu sekä positiivisia että negatiivisia tuloksia. Sekä mikrotumatesteissä että sisarkromatidin vaihtokokeissa on saatu lievästi mutageenisuuteen viittaavia tuloksia. (DFG 1996, EC 2001, SCOEL 2010)

Soluviljelmäkokeissa on todettu ihmisen ja rotan maksa- sekä kilpirauhassoluissa MDA-annosta vastaavaa DNA:n pilkkoutumista (komeettatesti). Sekä rotan että ihmisen kilpirauhassolujen DNA oli alttiimpi pilkkoutumiselle kuin maksasolujen DNA. Rotan soluviljelmät osoittautuivat ihmissoluja herkemmiksi vaurioille (Martelli ym. 2002). Myöhemmässä tutkimuksessa on saatu viitteitä MDA:n aiheuttavan maksasolujen solukalvon lisääntyntä läpäisykykyä, joka johtaa aineenvaihdunnan häiriintymiseen ja voi aiheuttaa maksavaurion (Santa Cruz ym. 2007).

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa hiirille annettiin juomavedessä 150 ppm ja 300 ppm MDA:n dihydrokloridia 103 viikon ajan. Kilpirauhasen kasvaimien (follikulaarinen adenooma) ilmaantuvuus lisääntyi merkittävästi korkeamman annoksen saaneilla uros- ja naaraspuolisilla hiirillä (p<0.001). Kilpirauhasen liikakasvun esiintyvyys kasvoi myös merkitsevästi. Maksasolukon syöpäkasvaimia (hepatosellulaarisyöpä) syntyi sekä matalamman että korkeamman annoksen saaneilla uros- ja naarashiirille. (IARC 1986, Lamb ym. 1986, NTP 1983, Weisburger ym. 1984) Edellä mainittujen lisäksi lisääntyi myös mm. lisämunuaiskasvainten (feokromosytooma) sekä imusolmukesyöpätapausten (lymfooma) määrä. (Lamb ym. 1986, NTP 1983). Edellä mainitulla koejärjestelyllä altistettiin myös rottia. Kokeessa havaittiin kilpirauhaskasvainten merkittävä lisääntyminen molemmilla sukupuolilla. Kilpirauhasen syöpäkasvaimia (follikulaarinen karsinooma) syntyi erityisesti urospuolisille rotille; naarailla havaittiin

adenoomatyypisiä kasvaimia (follikulaarinen adenooma ja C-soluadenooma). Maksasolukon kasvaimien (neoplastia noduleita) MDA-annosta vastaava ilmaantuvuuden lisääntyminen todettiin urosrotilla. (IARC 1986, Lamb ym. 1986, NTP 1983, Weisburger ym. 1984).

MDA:n luokituksesta ja riskitasoista

IARC on todennut MDA:n eläinkokeissa syöpää aiheuttavaksi ja siltä pohjalta luokitellut MDA:n mahdollisesti ihmiselle syöpää aiheuttavaksi aineeksi (luokka 2B) (IARC 1986). SCOEL on luokitellut MDA:n luokkaan A (ilman osoitettavaa kynnyspitoisuutta oleva genotoksinen karsinogeeni) (SCOEL 2010, Bolt ja Huici-Montagud 2008). Euroopan Unioni on luokitellut MDA:n syöpää aiheuttavaksi (Carc.Cat. 1B; H350), mahdollisesti mutageeniseksi (Muta.Cat. 2; H341) ja herkistäväksi (Skin Sens. 1, H317), sekä elimiä vahingoittavaksi aineeksi (STOT SE 1, H370, STOT RE 2, H373) (EY 2008).

Yhdysvalloissa ACGIH:n asettaman TLV-arvon perusteena ovat haitalliset vaikutukset maksassa (ACGIH 2011).

Euroopan unionin riskinarviointiraportissa toistuvan annoksen aiheuttaman systeemisen toksisuuden terveydelle haitattomaksi pitoisuudeksi (NAEC) hengitystiealtistuksessa on laskettu $2 \text{ mg/m}^3/8 \text{ tuntia}$ (0,24 ppm) (EC 2001). Raportissa ei mainittu elinikäistä syöpäriskiä NAEC-pitoisuudessa. Saksan BAuA on arvioinut 40 vuotta kestävässä työelämässä päivittäisessä altistumisessa pitoisuuden $0,07 \text{ mg/m}^3$ ($\approx 0,01 \text{ ppm}$) vastaavan riskiä 4 syöpätapausta/ 10 000 altistunutta (BAuA 2008, 2010). Alankomaissa DECOS on arvioinut 40 vuotta kestävässä työelämässä päivittäisessä 8 tunnin altistumisessa pitoisuuden $0,009 \text{ mg/m}^3$ ($\approx 0,001 \text{ ppm}$) vastaavan riskiä 4 syöpätapausta/ 100 000 altistunutta, perustuen syövän esiintymiseen MDA:lle altistetuissa rotissa (DECOS 2000).

MDA lisättiin vuonna 2008 karsinogeenisuutensa takia Euroopan kemikaaliviraston erityistä huolta aiheuttavien aineiden kandidaattilistalle (<http://echa.europa.eu/fi/web/guest/candidate-list-table>).

HTP-arvon perusteet

Metyleenidianiliinin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen maksatoksisuus, epäilty virtsarakon syöpää aiheuttava vaikutus, genotoksisuus sekä eläinkokeissa todetut maksan ja kilpirauhasen kasvaimet.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että metyleenidianiliinin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen 8 tunnin HTP-arvoksi 0,01 ppm (0,08 mg/m³). MDA:n helpon ihon läpäisevyyden johdosta esitetään raja-arvon yhteyteen huomautusta "iho".

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	-	-	-	-	-	
Ruotsi	-	-	-	-	-	-
Norja	-	-	-	-	-	-
Tanska	2011	0,1	0,8	0,2	1,6	-
Iso-Britannia	2011	0,01	0,08	-	-	Skin
Alankomaat	2011	-	0,009	-	-	-
Saksa (AGS)	2010	-	0,7 0,07	-	-	tolerable cancer risk acceptable cancer risk
Sveitsi		-	0,1	-	-	
EU	-	-	-	-	-	-
Japani	2010	-	0,4	-	-	Skin
USA - ACGIH	1996	0,1	-	-	-	Skin, A3
USA - OSHA		0,01	-	0,1	-	
Ehdotus, Suomi	2014	0,01	0,08	-	-	Iho

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2012): 2012 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Cincinnati, USA.
- Aitio, A., Luotamo, M., Kiilunen, M. (toim.) (1995): Kemikaalialtistumisen biomonitointi. Työterveyslaitos, Helsinki, 196-199.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1998): Toxicological profile for Methylenedianiline, Atlanta, USA.
- Bailey, E., Brooks, A.G., Bird, I., Farmer, P.B., Street, B. (1990): Monitoring exposure to 4,4'-Methylenedianiline by the gas chromatography-mass spectrometry determination of adducts to hemoglobin. *Analytical Biochemistry* 190, 2, 175-181.
- Bastian, P.G. (1984): Occupational hepatitis caused by methylenedianiline. *Med J Aust* 141(8), 533-535.
- BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2008): Bekanntmachung zu Gefahrstoffen; Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen. AGS, BAuA, Saksa. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Bekanntmachung-910.html>
- BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2010): Begründung zur Exposition-Risiko-Beziehung: 4,4'-Methylendianilin. AGS, BAuA, Saksa. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/910/910-4-4-methylendianilin.pdf>
- Bolt, H.M., Huici-Montagud, A. (2008): Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch Toxicol* 82, 61-64.
- Brooks, L.J., Neale, J.M., Pieroni, D.R. (1979): Acute myocardial infarction following tripathway exposure to methylenedianiline. *J Am Med Ass* 242(14), 1527-1528.
- Brunmark, P., Bruze, M., Skerfving, S., Skarping, G. (1995): Biomonitoring of 4,4'-methylene dianiline by measurement in hydrolysed urine and plasma after epicutaneous exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 67, 95-100.
- Cocker, J., Nutley, B.P., Wilson, H.K. (1994): A biological monitoring assessment of exposure to methylene dianiline in manufacturers and users. *Occup Environ Med* 51, 519-522.
- DECOS, Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (2000): 4,4'-Methylene dianiline. Health-based calculated occupational cancer risk values. The Hague: Health Council of the Netherlands.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1996): 4,4'-Diaminodiphenylmethane and its dihydrochloride. Kirjassa: Occupational Toxicants, Vol. 7, 37-57, Weinheim, Germany. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10177e0007/pdf>
- Dugas, T.R., Santa Cruz, V., Liu, H., Kanz, M.F. (2001): Evaluation of the gender differences in 4,4'-Methylenedianiline toxicity, distribution, and effects on biliary parameters. *J Toxicol Environ Health A* 62, 467-483.
- Dugas, T.R., Kanz, M.F., Hebert, V.Y., Hennard, K.L., Liu, H., Santa Cruz, V., Conklin, D., Boor, P.J. (2004): Vascular medial hyperplasia following chronic, intermittent exposure to 4,4'-Methylenedianiline. *Cardiovasc Toxicol* 4 (1), 85-96.
- Dybing, E., Sanner, T., Roelfzema, H., Kroese, D., Tennant, R.W. (1997): T25: A simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. *Pharmacol Toxicol* 80, 272-279.
- EC, European Commission (2001): European Union Risk Assessment Report. 4,4'-Methylenedianiline, Volume 9, Dortmund, Germany. http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/mdareport008.pdf
- EY (2008) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta.

- Fortina, A.B., Piaserico, S., Larese, F., Recchia, G.P., Corradin, M.T., Gennaro, F., Carrabba, E., Peserico, A. (2001): Diaminodiphenylmethane (DDM): frequency of sensitization, clinical relevance and concomitant positive reactions. *Contact Dermatitis* 44, 283-288.
- Grimalt, R., Vilaplana, J., Romaguera, C. (2009): Three cases of allergic contact dermatitis to 4,4'-diaminodiphenylmethane. *Contact Dermatitis* 60, 346-347.
- Hewitt, P.G., Hotchkiss, S.A.M., Caldwell, J. (1995): Decontamination procedures after in vitro topical exposure of human and rat skin to 4,4'-methylenebis[2-chloroaniline] and 4,4'-methylenedianiline. *Fundam Appl Toxicol* 26, 91-98.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1986): IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 39, Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers, 347-365.
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol39/volume39.pdf>
- Kautiainen, A., Wachtmeister, C.A., Ehrenberg, L. (1998): Metabolite evidently produced by peroxidative oxidation in vivo. *Chem Res Toxicol* 11 (6), 614-621.
- Kenyon, S.H., Bhattacharyya, J., Benson, C.J., Carmichael, P.L. (2004): Percutaneous penetration and genotoxicity of 4,4'-methylenedianiline through rat and human skin in vitro. *Toxicology* 196, 65-75.
- Kopelman, H., Robertson, M. H., Sanders, P.G., Ash, I. (1966): The Epping Jaundice. *Brit Med J* 1, 514-516.
- Kopelman, H. (1968): The Epping Jaundice after two years. *Postgrad Med J* 44, 78-81.
- Lamb, J.C., Huff, J.E., Hasemann, J.K., Murthy, A.S.K., Lilja, H. (1986): Carcinogenesis studies of 4,4'-methylenedianiline dihydrochloride given in drinking water to F344/N rats and B6C3F₁ mice. *J Toxicol Environ Health* 18(3), 325-337.
- Liippo, J., Lammintausta, K. (2008): Contact sensitization to 4,4'-diaminodiphenylmethane and to isocyanates among general dermatology patients. *Contact Dermatitis* 59, 109-114.
- Liss, G.M., Guirguis, S.S. (1994): Follow-up of a group of workers intoxicated with 4,4'-methylenedianiline. *Am J Ind Med* 26 (1), 117-124.
- Martelli, A., Carrozzino, R., Mattioli, F., Brambilla, G. (2002): DNA damage induced by 4,4'-methylenedianiline in primary cultures of hepatocytes and thyrocytes from rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 182, 219-225.
- Neumann, H-G., Birner, G., Kowallik, P., Schütze, D., Zwirner-Baier, I. (1993): Hemoglobin Adducts of N-substituted Aryl Compounds in Exposure Control and Risk Assessment. *Environmental Health Perspectives* 99, 65-69.
- Nichols, L. (2004): The Epping Jaundice outbreak: mortality after 38 years of follow-up. *Int Arch Occup Environ Health* 77, 592-594.
- NTP, National Toxicology Program (1983): Carcinogenesis studies of 4,4'-methylenedianiline dihydrochloride (CAS no. 13552-44-8) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (drinking water studies). Technical Report Series no. 248. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Research Triangle Park, USA.
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr248.pdf
- Robert, A., Ducos, P., Francin, J.M. (1995): Determination of urinary 4,4'-methylenedianiline and its acetylated metabolites by solid-phase extraction and HPLC analysis with UV and electrochemical detection. *Int Arch Occup Environ Health*, 68, 44-51.
- Saalo, A., Soosaar, A., Länsimäki, E., Kauppinen, T. (2011): ASA 2009, Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuneiksi ilmoitetut Suomessa. Työterveyslaitos, Helsinki. http://www.ttl.fi/fi/verkkokirjat/asa/Documents/ASA_2009.pdf
- Santa Cruz, V., Liu, H., Kaphalia, L., Kanz, M.F. (2007): Effects of methylenedianiline on tight junction permeability of biliary epithelial cells in vivo and in vitro. *Toxicol Lett* 169, 13-25.
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2010): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 4, 4'-Diaminodiphenylmethane (MDA). European Commission

- Schütze, D., Sepai, O., Lewalter, J., Miksche, L., Henschler, D., Sabbioni, G. (1995): Biomonitoring of workers exposed to 4,4'-methylenedianiline or 4,4'-methylenediphenyldiisocyanate. *Carcinogenesis* 16 (3), 573-582.
- Selden, A., Berg, P., Jakobsson, R., Laval, J. (1992): Methylene dianiline: assessment of exposure and cancer morbidity in power generator workers. *Int Arch Occup Environ Health* 63, 403-408.
- TTL, Työterveyslaitos (2012a): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki.
http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx
- TTL, Työterveyslaitos (2012b): Biologisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/biologisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx
- Weisburger, E.K., Murthy, A.S., Lilja, H.S., Lamb, J.C. (1984): Neoplastic response of F344 rats and B6C3F₁ mice to the polymer and dyestuff intermediates 4,4'-methylenebis(N,N-dimethyl)benzenamine, 4,4'-oxydianiline, and 4,4'-methylenedianiline. *J Nat Cancer Inst* 72(6), 1457-1463.