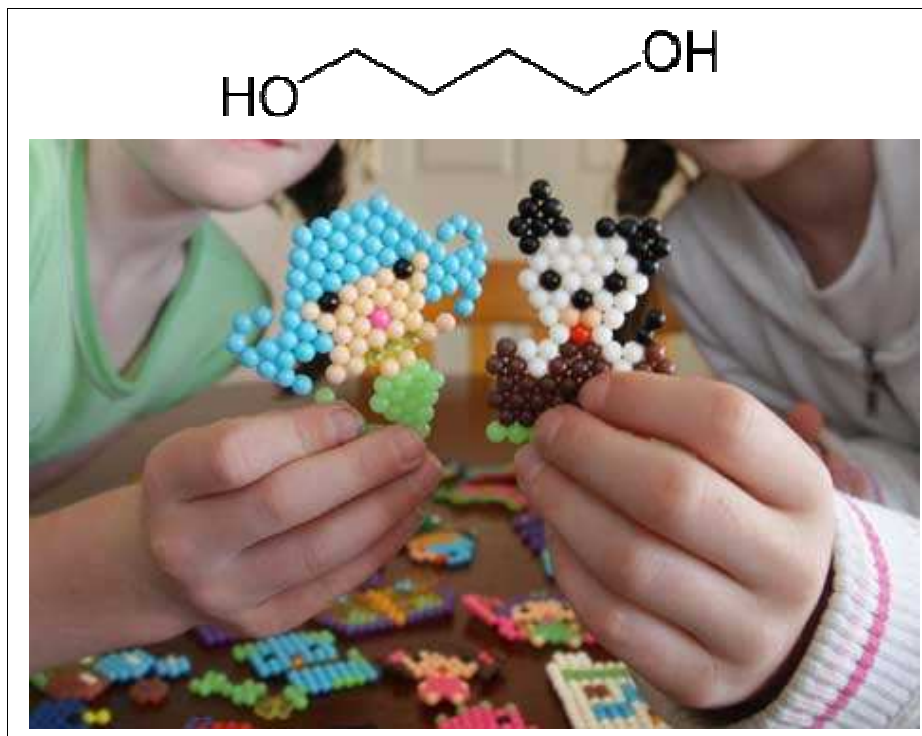


# 1,4-BUTANDIOL

Miljø- og sundhedsmæssige konsekvenser



1.semesterprojekt – NatBas  
RUC 2008

Udarbejdet af gruppe 8, hus 14.2:

Leck Lo-Eriksen • Louise Julia Pigonska Hansen • Mads Hedensted  
Sofie Katharina Møhlenfeldt Hemmingsen • Tugba Orhan

Vejleder:  
Søren Hvidt

## Abstrakt

Ved litteraturstudie er de miljø- og sundhedsmæssige risici ved brug af 1,4-butandiol sammenfattet. 1,4-butandiols effekt på akvatiske organismer er ikke videre skadelig, da alle øko-toksikologiske data er højere end 85 mg/L for dafnier og fisk eller 1000 mg/L for alger.  $PEC_{Local}$  er i en tænkt "worst case" beregnet til at være  $1,1 \times 10^{-3}$  mg/L, hvilket er ca. 1/773 af PNEC som er  $> 0,85$  mg/L. 1,4-butandiols påvirkning på planter er minimal, da der selv ved en koncentration på 5 % af 1,4-butandiol stadig er en spirings-rate på 52 %. 1,4-butandiol har i metabolismen et trin hvor der syntetiseres hydroxycarboxylsyren gamma-hydroxy-butansyre, GHB. I hjernen interagerer GHB med GABA-receptorerne. Dette fører til påvirkning af de nervecentre hvor der findes GABA-receptorer; GHB kan påvirke hukommelse, respiration, balanceevne, blodtryk samt evne til at holde sig vågen. Realistiske eksponeringer af 1,4-butandiol sammenholdt med den manglende miljømæssige og den lille sundhedsmæssige risiko ved brugen af 1,4-butandiol giver ikke anledning til at foreslå ændringer i praksis vedrørende brugen af 1,4-butandiol.

## Abstract

By a literature study the environmental and health risks with the use of 1,4-butanediol is summarized. The effect of 1,4-butanediol on aquatic organisms is not particularly harmful as no eco-toxicological data is higher than 85 mg/L for daphnia and fish or 1000 mg/L for algae.  $PEC_{Local}$  is in a hypothetical worst case calculated to be  $1.1 \times 10^{-3}$  mg/L, which is about 1/773 of PNEC which is  $> 0.85$  mg/L. The impact of 1,4-butanediol on plants is minimal because even at a concentration of 5 % 1,4-butanediol the germination rate is 52 %.

1,4-butanediol is metabolised through an intermediate gamma-hydroxybutyric acid, GHB. In the brain GBH interacts with GABA-receptors. This leads to the influence of the regions of the nervous system where GABA-receptors are present; GHB can affect memory, respiration, steadiness, blood pressure and the ability to stay awake. Realistic exposures of 1,4-butanediol, combined with the lack of environmental and the small health risk by the use of 1,4-butanediol does not lead us to propose changes in praxis regarding the use of 1,4-butanediol.

## Indholdsfortegnelse

Forord .....	4
Kapitel 1 Indledning .....	5
Metodevalg .....	7
Målgruppe .....	7
Læsevejledning .....	7
Kapitel 2 Kemisk profil for 1,4-butandiol.....	9
2.1 Anvendelsen af 1,4-butandiol.....	9
2.3 De fysiske/kemiske egenskaber for ethanol, 1,4-butandiol og GHB .....	10
2.4 Sundhed og sikkerhedsfaktorer .....	15
2.4 Delkonklusion.....	16
Kapitel 3 1,4-butandiols miljø-påvirkning .....	17
3.1 1,4-butandiols skæbne i miljøet .....	17
3.2 1,4-butandiols effekt på det akvatiske miljø .....	22
3.3 1,4-butandiols effekt i jord.....	25
3.4 Delkonklusion.....	27
Kapitel 4 Fysiologiske og neurologiske påvirkninger af 1,4-butandiol.....	28
4.1 Tilfælde af 1,4-butandiolforgiftning .....	28
4.2 Kliniske undersøgelser med dyr og mennesker .....	29
4.3 Metabolismen af 1,4-butandiol .....	32
4.4 Påvirkningen af GHB .....	36
4.5 Dødelig dosis af 1,4-butandiol .....	37
4.6 Delkonklusion.....	38
Kapitel 5 Diskussion, konklusion og perspektivering .....	40
5.1 Diskussion .....	40
5.2: Konklusion .....	46
5.3 Perspektivering .....	47
Referenceliste.....	51
Appendiks .....	55
Ordliste .....	55

## **Forord**

Dette projekt er udarbejdet på første semester og underlagt semesterbindingen:

"Anvendelse af naturvidenskab i teknik og samfundet".

Først og fremmest vil vi gerne takke vores vejleder Søren Hvid, for hans konstruktive vejledning.

Vi vil også gerne her have lov at anerkende den kyndige vejledning vi har fået af Rub-bibliotekarerne.

Herudover vil vi takke vores Hus-sekretær Mette og vores Hus-lærer Morten for at sørge for, at vi har haft de optimale forhold under projektarbejdet.

Selvom dette projektarbejdet til tider har været en prøvelse, er vi kommet igennem disse svære stunder med et smil.

Billeder fra forside:

Billede med børn: <http://smallbusiness.smh.com.au/dotAsset/902480932.jpg>

Strukturformel for 1,4-butandiol: Chems sketch

## Kapitel 1 Indledning

Kemikalier er "væmmelige", det er den udbredte opfattelse, på trods af at hele verden består af kemiske forbindelser. Der findes syntetiske kemikalier i alt, lige fra blå slush-ice til lakforsegler og vaniljesukker til læbepomade.

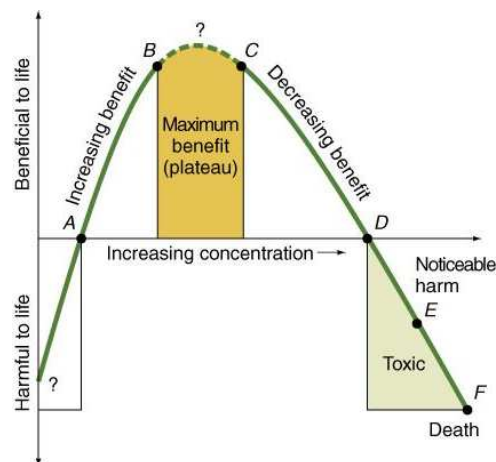
Er kemikalier så kun "væmmelige"?

*"Alle ting er gift og ingenting er uden gift; er det kun doseringen, der gør at en ting ikke er gift."*

- Citat af Paracelsus, schweizisk læge, levede i begyndelsen af 1500-tallet.

Han havde den pragmatiske holdning til stoffer og toksicitet, at alle stoffer er giftige, hvis blot vi indtager dem i tilstrækkeligt store mængder; og at alle er ugiftige, hvis blot mængderne er tilstrækkeligt små.

Herunder på figur 1.1, ses en model for en dosis-responskurve der illustrerer Paracelsus tanker.



Figur 1.1 viser en model for en dosis-respons kurve, hvor skade/gavn er afbilledet i forhold til koncentration (Botkin og Keller, 2007).

Som det ses af figur 1.1, kan en for lav koncentration være lige så skadelig som en for høj koncentration. Efterhånden som koncentrationen stiger, forøges den gavnlige virkning indtil man opnår den maksimalt gavnlige koncentration.

Herefter falder den gavnlige virkning af stoffet; ved endnu højere koncentrationer bliver det direkte giftigt og til slut dødeligt.

Eksempler fra dagligdagen der illustrerer Paracelsus tanker er salt, NaCl, og jern, Fe. Uden disse stoffer ville den menneskelige organisme ikke kunne fungere, mens for høje koncentrationer er decideret livsfarlige.

Når syntetiske kemiske stoffer skal klassificeres som human-toksiske eller øko-toksiske, er det selve stoffet og dets slutprodukter, der er undersøgt. Imidlertid kan et af de mellemliggende nedbrydningsprodukter tænkes at være giftigt, måske endda mere giftigt end selve stoffet. Det er netop denne problemstilling, vi gerne vil undersøge nærmere: At der under metaboliseringen eller bio-nedbrydningen af "uskadelige" kemikalier kan være stadier, der er toksiske, således at de udgør en miljø- eller sundhedsmæssig risiko. Projektet tager udgangspunkt i en case fra 2007, hvor legetøj indeholdt kemikaliet 1,4-butandiol (Ekstrabladet, 2007).

1,4-butandiol forårsagede, at flere børn blev forgiftet og kom på skadestuen med komalignende tilstande (Gunja et al., 2008).

Det legetøj der var årsag til ulykkerne, var Bindeez Perler. En ny slags perler der ikke behøver at blive strøget for at hænge sammen til perleplader. I stedet for at skulle udsættes for varme, skulle de sprøjtes med vand/gøres våde, for at hænge sammen. Under leg med perlerne slugte børnene flere perler. Dette resulterede i, at børnene blev forgiftet.

Umiddelbart indeholder Bindeez Perler ingen skadelige kemikalier. Derfor måtte der foretages yderligere undersøgelser af årsagerne.

Ved at undersøge indholdsstofferne i Bindeez Perler, fandt man at de indeholdt 1,4-butandiol og ikke 1,5-pentandiol som producenten opgav. Der var, iflg. producenten, sket en beklagelig fejl på den kinesiske fabrik, der producerede Bindeez Perler.

Et af stadierne i 1,4-butandiols metabolisering er gamma-hydroxybutyrat, GHB\*: I visse koncentrationer er GHB et lægemiddel, der bruges som sovemiddel og til anæstesi (Carai et al., 2002; Carai et al., 2008). I andre koncentrationer bruges GHB som rusmiddel. Helt i tråd med Paracelsus er visse koncentrationer gavnlige og andre yderst skadelige.

1,4-butandiol er ikke underlagt nogen form for regulering, da det hverken er toksisk i sig selv, eller har et toksisk slutprodukt. Det er et mellemprodukt i metaboliseringen, der er toksisk. Der er altså ingen restriktioner for hvor meget Bindeez Perler må indeholde af 1,4-butandiol.

Så selvom Bindeez Perler burde indeholde 1,5-pentandiol, der ikke har et toksisk stadie under metaboliseringen, har den fejlagtige brug af 1,4-butandiol ingen juridiske konsekvenser for producenten.

For at belyse om der burde være restriktioner i brugen af 1,4-butandiol, vil dette projekt tage udgangspunkt i følgende problemformulering:

*Hvilke miljø- og sundhedsmæssige risici er der ved brugen af 1,4-butandiol?*

### **Metodevalg**

Ved litteraturstudie er de miljø- og sundhedsmæssige risici ved brug af 1,4-butandiol sammenfattet, På baggrund af dette og andres eksperimentelle arbejde vurderes risici ved brugen af 1,4-butandiol.

### **Målgruppe**

Målgruppen er medstuderende NAT-bas 1.semester

### **Læsevejledning**

Ord markeret med en stjerne (\*) er forklaret i ordlisten.

Alle begreber der optræder forkortede, er første gang de optræder skrevet helt ud efterfulgt af selve forkortelsen.

For at kunne konkludere om brugen af 1,4-butandiol er de fysisk/kemiske egenskaber først beskrevet i kapitel 2, disse ligger til grund for de andre kapitler.

Kapitel 3 uddyber de miljømæssige risici ved brugen af 1,4-butandiol og 1,4-butandiols skæbne ved udledning.

Kapitel 4 omhandler de fysiologisk-neurologiske påvirkninger ved påvirkning af 1,4-butandiol.

Kapitel 5 indeholder diskussion, konklusion og perspektivering.

Appendiks indeholder ordliste og referenceliste.

## **Kapitel 2 Kemisk profil for 1,4-butandiol**

Følgende kapitel indeholder en uddybende gennemgang samt redegørelse af de relevante fysisk/kemiske egenskaber ved det organiske stof 1,4-butandiol.

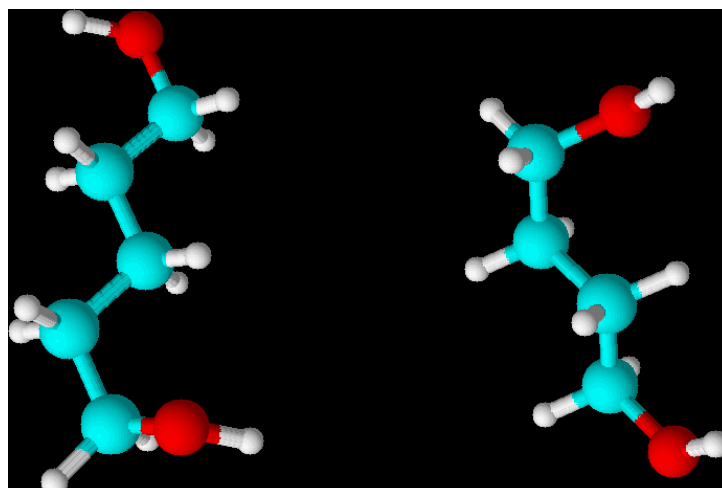
De centrale egenskaber vil blive diskuteret og sammenlignet med omdannelsesproduktet GHB, samt ethanol. De afgørende egenskaber i forbindelse med 1,4-butandiols skæbne i miljøet og indvirkning på mennesket, vil blive fremhævet i dette kapitel. Dette gøres for at tydeliggøre eventuelle skadesvirkninger på mennesker og miljø i de følgende kapitler.

### **2.1 Anvendelsen af 1,4-butandiol**

1,4-butandiol anvendes i industrien til fremstilling af opløsningsmidlerne gamma-butyrolacton, GBL, N-methylpyrrolidon og tetrahydrofuran samt N-vinylpyrrolidon, polyvinylpyrrolidon, polytetramethylen-etherglycol, polybutylentere-phthalat og polyurethan (EF-Tidende, 2002). 1,4-butandiol anvendes desuden som lægemiddel (Carai et al., 2002; Carai et al., 2008).

### **2.2 Interaktioner med ethanol**

1,4-butandiol optræder som precursor\* til det kunstigt fremstillede bedøvelsesmiddel GHB. GHB er et stof, som er underlagt loven om euforiserende stoffer. Den kliniske virkning af 1,4-butandiol er magen til GHB, men trods dette vedbliver 1,4-butandiol at være lovligt tilgængeligt. Ved indtagelse omdannes 1,4-butandiol af alkoholdehydrogenase og aldehyddehydrogenase til GHB. Som det også vil blive forklaret nærmere i kapitel 4, følger 1,4-butandiol umiddelbart den samme metabolisme som ethanol. Når 1,4-butandiol bliver indtaget samtidigt med alkohol vil begge stoffer konkurrere om alkoholdehydrogenasen. Omdannelsen af 1,4-butandiol til GHB samt interaktionen mellem 1,4-butandiol og ethanol, vil blive diskuteret nærmere i kapitel 4. På baggrund af den før omtalte markante lighed mellem 1,4-butandiol og ethanol samt det faktum at 1,4-butandiol i metabolismen kan danne GHB, vil det være hensigtsmæssigt at se på de fysisk/kemiske egenskaber.



1,5-pentandiol
1,4-butandiol  
 $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 
 $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$

**Figur 2.1 viser den strukturelle forskel mellem de to blødgørere. strukturformlen for 1,4-butandiol er vist til højre og strukturformlen for 1,5-pentandiol er vist til venstre.**


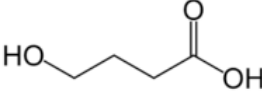
På figur 2.1 ses strukturformlen for hhv. 1,4-butandiol og 1,5-pentandiol, den rigtige blødgører, der som nævnt i kapitel 1, skulle have været anvendt i perlerne. De kemiske egenskaber for 1,5-pentandiol vil ikke blive gennemgået nærmere. Figur 2.1 illustrerer den strukturmæssige forskel mellem 1,4-butandiol og 1,5-pentandiol. 1,4-butandiol og 1,5-pentandiol bliver i industrien begge anvendt som bl.a. blødgørere i diverse plastprodukter, men hvor 1,5-pentandiol ikke udgør nogen umiddelbar risiko, sætter den lille forskel i  $\text{CH}_2$ -grupper 1,4-butandiol i stand til at optræde som precursor til GHB.

### **2.3 De fysisk/kemiske egenskaber for ethanol, 1,4-butandiol og GHB**

I dette afsnit vil de fysisk/kemiske egenskaber for hhv. ethanol, 1,4-butandiol og GHB, fra tabel 2.1, blive gennemgået. De centrale egenskaber for 1,4-butandiols skæbne i miljøet og indvirkning på mennesket, vil ligeledes blive gennemgået.

I tabel 2.1 ses udvalgte fysisk/kemiske egenskaber for ethanol, 1,4-butandiol og GHB. Da 1,4-butandiol, som nævnt under afsnit 2.2, ligesom ethanol er en alkohol, formodes 1,4-butandiol at nedbrydes på samme måde i kroppen som ethanol. Af denne grund er ethanol medtaget i tabel 2.1. Alle data er angivet ved standardbetingelser, med undtagelse af de steder hvor der bliver gjort opmærksom på andet.

Tabel 2.1 viser de fysisk-kemiske af hhv. ethanol, 1,4-butandiol og GHB (data fra CRC, 2006).

	<b>Ethanol</b>	<b>1,4-butandiol</b>	<b>GHB</b>
<b>Empirisk formel:</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>
<b>Strukturformel:</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH  $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH  	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH  
<b>CAS:</b>	64-17-5	110-63-4	591-81-1
<b>Molekylærvægt:</b>	46,07 g/mol	90,12 g/mol	104,11 g/mol
<b>Tilstandsform:</b>	Flydende	Flydende	Flydende
<b>Farve:</b>	Farveløs	Farveløs	Farveløs
<b>Lugt:</b>	Af alkohol	Svag lugt	Lugtløs
<b>Synonymer:</b>	Ethylalkohol Methylkarbinol	1,4-butylenglycol 1,4-dihydroxybutan Tetramethylenglycol Butandiol Butan-1,4-diol 1,4-tetramethylenglycol Butylenglycol Tetramethylen-1,4-diol	GHB 4-hydroxybutyrat "Flydende ecstasy" "Fantasy"
<b>Smeltepunkt:</b>	-117,3 °C	20,1 °C	< -17 °C
<b>Kogepunkt:</b>	78,5 °C	235 °C	Brydes ved 178-80 °C
<b>Damptryk:</b>	5810 Pa (ved 20 °C) <sup>1</sup>	1,9 Pa <sup>2</sup>	0,021 Pa
<b>Log K<sub>ow</sub>:</b>	-0,32 <sup>3</sup>	0,50	-0,369 <sup>4</sup>
<b>Vandopløselighed:</b>	Fuldstændig	Fuldstændig	494 g/L <sup>5</sup>
<b>pK<sub>s</sub>:</b>	15,9	14,5 <sup>6</sup>	4,72
<b>Densitet:</b>	0,7893 g/mL (ved 20 °C)	1,0171 g/mL	1,0677 g/mL <sup>4</sup>
<b>Viskositet:</b>	1,074 mPa·s	71,5 mPa·s	N/A
<b>Oxideringsegenskaber:</b>	Kan oxideres	Kan oxideres	Kan oxideres
<b>Termisk nedbrydning:</b>	-	Ingen nedbrydning under 150 °C <sup>2</sup>	-
<b>Farlige dekompositionsprodukter:</b>	Kan under termisk nedbrydning/forbrænding frigive carbonoxider <sup>1</sup> .	Tetrahydrofuran <sup>7</sup>	-
<b>Forhold som bør undgås:</b>	Varme, flammer og andre former for glødhede. Akkumulation af statistisk elektricitet <sup>1</sup> .	Reaktioner med oxiderende agenter. Reaktioner med stærke syrer <sup>7</sup> .	-

<sup>1</sup> <http://www.jmloveridge.com/cosh/Ethanol.pdf>

<sup>2</sup> Ishikawa, 2000.

<sup>3</sup> <http://www.icis.com/v2/chemicals/9075284/Ethanol.html>

<sup>4</sup> [http://www.3dmet.dna.affrc.go.jp/bin2/show\\_data.e?acc=B00216](http://www.3dmet.dna.affrc.go.jp/bin2/show_data.e?acc=B00216)

<sup>5</sup> <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB00710>

<sup>6</sup> <http://esc.syrres.com/interkow/webprop.exe?CAS=110-63-4>

<sup>8</sup> <http://www.helm.com.tr/images/ch3.pdf>

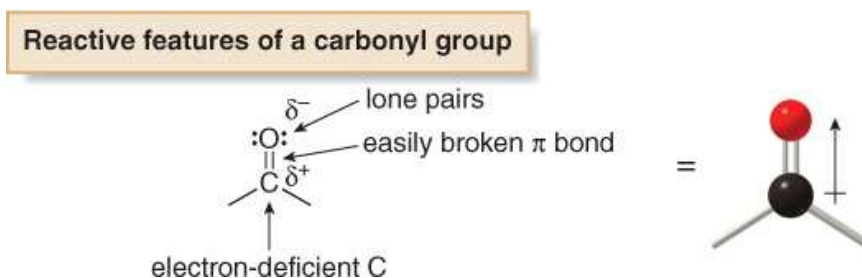
## Organiske molekyler og funktionelle grupper

Et organisk molekyle er vandopløseligt hvis det indeholder en polær funktionel gruppe, som gør hvert af C-atomerne i molekylet i stand til at hydrogenbinde sig til solventen.

Langt de fleste organiske forbindelser har C-C som udgør carbonskelettet, til hvilken den funktionelle gruppe er bundet. I en del organiske molekyler er der dog også andre kemiske strukturer der har indflydelse på de fysiske/kemiske egenskaber, eksempelvis dobbeltbindinger og triple-bindinger.

Som det fremgår af tabel 2.1, har GHB en C=O gruppe, også kaldet en carbonyl-gruppe, se figur 2.2. Den polære C=O binding gør carbonyl C-atomet til en elektrofil\*, mens lone pairs på O-atomet lader det reagere som en base og nukleofil. Carbonyl-gruppen indeholder desuden en dobbelt-binding, der er let at bryde.

Det er de to hydroxyl-grupper der giver 1,4-butandiol sine kemiske egenskaber. Ethanol, 1,4-butandiol og GHB har alle en fri OH-gruppe som kan oxidere.



Figur 2.2 viser en carbonyl-gruppe (Kohen, 2007).

## Polaritet og vandopløselighed

Som angivet på tabel 2.1 er både ethanol, 1,4-butandiol og GHB opløselige i vand, da alle tre stoffer indeholder mindst 2 C-atomer og et O-atom, der kan hydrogenbinde med et H-atom fra H<sub>2</sub>O molekylet. Størrelsen af et organisk molekyle, med en polær funktionel gruppe, er det der bestemmer molekylets vandopløselighed.

En alkohol med en lav molekylvægt, som ethanol, er opløseligt i vand, da ethanol har et forholdsvist kort carbonskelet bestående af  $\leq$  fem C-atomer, sammenlignet med betydningen af dens polære OH-gruppe.

Ligeledes har 1,4-butandiol og GHB også en forholdsvis lav molekylvægt, se tabel 2.1, hvilket gør at de er polære og opløselige i vand. De fleste organiske solventer er enten upolære eller svagt polære.

### **Oktanolvandfordelingskoefficienten**

Log  $K_{ow}$  er et udtryk for, hvor fedtopløseligt et stof er. Ud fra dette bedømmes bioakkumulerbarheden, da en høj fedtopløselighed er forudsætningen for, at et stof er bioakkumulerbart.  $K_{ow}$  er oktanolvandfordelingskoefficienten og log står for logaritmen. Oktanolvandfordelingskoefficienten er et udtryk for i hvilken grad stoffet er lipofilt eller hydrofilt, og dermed hvilket forhold stoffet vil fordele sig mellem lige store volumen af oktanol og vand.  $K_{ow}$  kan anvendes til at beskrive stoffets mobilitet i jord og sediment, fordi lipofile stoffer bioakkumulerer og sedimenterer i sediment. Dette vil blive behandlet nærmere i kapitel 3. En Log  $K_{ow}$  værdi på  $< 3$  indikerer at stoffet kun med meget lille sandsynlighed vil bioakkumulere til høje koncentrationer i kroppen. En Log  $K_{ow}$  værdi på  $>$  eller  $= 3$  derimod indikerer, at stoffet har et højt potentiale for at bioakkumulere til høje koncentrationer i organismen ved at dele sig i fedtvæv. Af tabel 2.1 fremgår det, at 1,4-butandiol har en lav Log  $K_{ow}$  værdi på 0,5, hvilket tyder på lavt bioakkumulationspotentiale og høj vandopløselighed.

### **Syrekonstanten**

Syrestyrkekonstanten,  $pK_s$ , er et udtryk for hvor stærk en syre er. Jo stærkere syre desto mindre  $pK_s$ -værdi. En syre med  $pK_s$  på  $< 0$  kaldes en stærk syre, mens en syre med  $pK_s$  på  $> 4$  kaldes en svag syre. På tabel 2.1 fremgår det at 1,4-butandiolopløsninger har en neutral pH-værdi, derfor er  $pK_s > 14$ .  $pK_s$ -værdien for ethanol er høj, da alkoholopløsninger ikke har syre/base egenskaber. Som det fremgår af tabel 2.1 har GHB en  $pK_s$  værdi svarende til 4,72, hvilket er lavt i forhold til  $pK_a$ -værdien for ethanol og 1,4-butandiol. Som det også fremgår af strukturformlen for GHB i tabel 2.1, indeholder GHB en carboxylgruppe, ligesom eksempelvis eddikesyre, som giver GHB sine primære syreegenskaber. GHB har til forskel fra eddikesyre en OH-gruppe i den modstående side af carboxylgruppen og dermed er GHB en lidt stærkere syre end eddikesyre, da OH-gruppen er elektronegativ. GHB er dog stadig en relativt svag syre, og udgør derfor ikke nogen større betydning i den henseende.

Som nævnt i tabel 2.1, bør man undgå at sætte GHB i forbindelse med stærke syrer. Når GHB blandes med syreholdige væsker, især frugtjuice, eller med mavens saltsyre, bliver GHB delvist omdannet til GBL. Imidlertid er GHB og GBL altid i ligevægt med hinanden i kroppen. (Hughes, 2004). På tabel 2.1 er både 1,4-butandiol og GHB angivet som reducerende agenter, dvs. at de kan oxideres. Dette er vigtigt for metabolismen, da slutprodukterne bliver CO<sub>2</sub> og vand, og dermed ikke udgør nogen større risiko for miljø og sundhed.

### **Smeltepunkt, kogepunkt og damptryk**

Smeltepunktet for et stof er den temperatur, hvorved stoffet går fra fast til flydende. I smeltepunktet er stoffets faste og flydende tilstandsform i ligevægt. Jo stærkere intermolekylære kræfter, desto højere smeltepunkt.

En væskes kogepunkt er defineret som den temperatur, hvor væskens damptryk er lig med omgivelsernes tryk. Ved 100 °C er vands damptryk lig med 101,3 kPa, hvilket netop svarer til 1 atmosfæres tryk.

Jo stærkere intermolekylære kræfter, desto højere kogepunkt

Damptrykket for en væske er defineret som det tryk, der udgøres af væsken på gasform, når væske og gas er i ligevægt. Damptrykket for en væske er temperaturafhængig. Hvis damptrykket er højere end 1 atm, er stoffet ikke stabil på væskeform i stuetemperatur.

På tabel 2.1 ses det, 1,4-butandiol har et højere damptryk end vand. Dette betyder imidlertid ikke at damptrykket for 1,4-butandiol anses for at være højt. Det relativt lave damptryk for 1,4-butandiol bliver diskuteret nærmere i kapitel 3.

### **Densitet og viskositet**

I tabel 2.1 fremgår det at densiteten for ethanol, 1,4-butandiol og GHB er meget lig vands densitet. Viskositeten er et udtryk for hvor tykt- eller tyndtflydende en væske er. Jo højere viskositet, desto mere tyktflydende. Vands viskositet er ca. 1,01 mPa·s. I tabel 2.1 ses det at viskositeten for ethanol er lig vands, hvorimod 1,4-butandiols viskositet er 70 gange højere, hvilket gør 1,4-butandiol til en forholdsvis tyktflydende væske. En lav viskositet for 1,4-butandiols vedkommende ville betyde, at 1,4-butandiol i kroppen ville have lettere ved at sprede sig i væskeoverfladen på slimhinderne i luftvejene og dermed beskadige lungevæv og bl.a. forårsage dannelse af vand i lungerne.

## 2.4 Sundhed og sikkerhedsfaktorer

1,4-butandiol er meget lidt toksisk i forhold til dens umættede analoge\*.

På grund af 1,4-butandiols lave damptryk, se tabel 2.1, er der højst sandsynligt ingen inhalationsproblemer.

1,4-butandiol er klassificeret som let bio-nedbrydeligt, da det er 100 % bio-nedbrudt efter 14 dage (Ishikawa, 2001).

Biokoncentrationsfaktoren antages at være lav ud fra den lave  $K_{ow}$  på 0,50, se tabel 2.1. Disse aspekter vil blive behandlet nærmere i kapitel 3.

$LD_{50}$ \* for 1,4-butandiol for hvide rotter er 1,55 g/kg kropsvægt (Hort, 2000). Dette vil blive gennemgået nærmere i kapitel 4.

Tabel 2.2 viser en oversigt over risiko- og sikkerhedssætninger for ethanol og 1,4-butandiol. Risiko- og sikkerhedssætninger for GHB har ikke været tilgængelige, men formodes at være nogenlunde de samme som for 1,4-butandiol, eftersom den kliniske virkning af 1,4-butandiol er meget lig GHBs kliniske. (Carai, 2002; Struys et al., 2006)

Tabel 2.2. Risiko- og sikkerhedssætninger for ethanol og 1,4-butandiol (inspiration fra HELM, 2007; Mxbom.dk, 2008)

	<b>Ethanol</b>	<b>1,4-butandiol</b>
<b>Faresymbol:</b>	F – Meget brandfarlig.	Xn – Sundhedsskadelig
<b>Risikosætninger:</b>	R11: Meget brandfarlig.	R22: Farlig ved indtagelse.
<b>Sikkerhedssætninger:</b>	S7: Emballagen skal holdes tæt lukket. S16: Holdes væk fra antændelseskilder - Rygning forbudt.	S24/25: Undgå kontakt med hud og øjne.

## **2.4 Delkonklusion**

Det er blevet vist, at 1,4-butandiol er meget vandopløseligt og har en lav  $\log K_{ow}$ , og vil derfor ikke akkumulere.

Endvidere har 1,4-butandiol opløsninger en neutral pH-værdi og et lavt damptryk. Disse faktorer vil blive diskuteret nærmere i kapitel 3, som har til formål at behandle 1,4-butandiols skæbne i miljøet.

De humantoksikologiske aspekter vil blive gennemgået i kapitel 4 med en diskussion om bl.a. smeltepunktet for 1,4-butandiol samt polaritetens indflydelse på 1,4-butandiols samt GHBs evne til at gennemtrænge blod-/hjernebarrieren.

## Kapitel 3 1,4-butandiols miljø-påvirkning

I dette kapitel gennemgås påvirkningen af miljøet ved udledning af 1,4-butandiol i hhv. akvatiske miljø, jord og atmosfære, 1,4-butandiols skæbne er en del af miljørisikovurderingen. Effekten af 1,4-butandiol på de forskellige miljøer bliver også gennemgået, da dette også er en del af miljø risikovurderingen. Påvirkning på alger, dafnier og fisk i det vandige miljø bliver gennemgået som repræsentative for det vandige miljø. Ved gennemgangen af skæbnen i jord vil nedbrydningen vha. jordbakterier blive behandlet, samt effekten af 1,4-butandiol på planters vækst med radise frø som repræsentativ for planter.

Det vil forsøges at besvare spørgsmålet: *Er 1,4-butandiol miljøskadeligt?*

Ved hjælp af allerede foreliggende eksperimentelle undersøgelser dannes et overblik over 1,4-butandiols øko-toksikologiske niveau, altså hvor toksisk 1,4-butandiol er for miljøet.

### 3.1 1,4-butandiols skæbne i miljøet

Blandt de fysisk/kemiske egenskaber der er omtalt i kapitel 2, er følgende af stor relevans for 1,4-butandiols skæbne i miljøet:  $\log K_{ow}$ , damptryk, kogepunkt og vandopløselighed. Desuden er nedbrydningen af 1,4-butandiol også vigtig for at beskrive skæbnen i miljøet. I tabel 3.1 bliver fordelingen af 1,4-butandiol ved udledning i miljøet til luft, vand og jord vist.

Ved udledning til luft vil 1,4-butandiol fortrinsvist fordele sig til vand og jord, samt en lille del til luft og sediment.

Ved udledning til vand vil 1,4-butandiol fortrinsvist fordele sig til vand dog en lille del til sediment.

Ved udledning til jord vil 1,4-butandiol fortrinsvist fordele sig til vand og jord, samt en lille del til sediment.

I disse undersøgelser er 1,4-butandiol først tilført en fase, eksempelvis jord, hvorefter fordelingen til de øvrige faser er undersøgt.

**Tabel 3.1 viser fordelingen af 1,4-butandiol ved udslip i henholdsvis luft, vand og jord (Inspiration fra Ishikawa, 2000).**

Tilførselsfase	100 % udledning til luft	100 % udledning til vand	100 % udledning til jord
Luft	0,4 %	0,0 %	0,0 %
Vand	47,7 %	99,6 %	41,4 %
Jord	51,6 %	0,0 %	58,4 %
Sediment	0,2 %	0,4 %	0,2 %

### **1,4-butandiols skæbne i luft**

Stoffets fordampningsevne er vigtig for dets evne til at spredes i atmosfæren. Fra tabel 2.1, fremgår det at 1,4-butandiol har et damptryk på 1,9 Pa, dette betyder at 1,4-butandiol har relativt dårlig spredningsevne og vil derfor ikke udgøre den store miljømæssige risiko for atmosfæren. Som nævnt i kapital 2 er damptrykket af en væske det tryk, som stoffet har på gasform når det er i ligevægt med væsken. Jo højere damptryk, des lettere fordamper stoffet.

Kogepunktet for et givent stof er den temperatur hvorved damptrykket er lig omgivelsernes tryk. Af tabel 2.1 ses at for 1,4-butandiol er kogepunktet 235 °C, hvilket igen viser at stoffet ikke er særlig flygtigt.

Som det fremgår af tabel 3.1 ovenfor, er sandsynligheden for at 1,4-butandiol påvirker atmosfæren i realiteten ikke eksisterende dette skyldes, at 1,4-butandiol der udledes direkte til luften vil fordele sig i vand og jord. Dette skyldes at 1,4-butandiol, som nævnt, ikke er særlig flygtigt.

Ved direkte udledning af 1,4-butandiol til vand og jord ses det af tabel 3.1 at der ikke vil ske nogen væsentlig fordeling til atmosfæren.

### **1,4-butandiols skæbne i vand**

Generelt når et stofs skæbne i det akvatiske miljø undersøges, er det følgende kemiske egenskaber der især er relevante: vandopløselighed, kogepunkt, log  $K_{ow}$  og damptryk. 1,4-butandiol har en log  $K_{ow}$  på 0,5 se tabel 2.1, dette betyder at 1,4-butandiol har et lavt akkumuleringspotentiale og der vil derfor ikke ske en akkumulering af 1,4-butandiol i hverken fisk eller sediment.

Local Predicted Environmental Concentration,  $PEC_{Local}^*$ , er beregnet ud fra en eksisterende japansk fabrik der årligt behandler spildevand der indeholder 4000 kg 1,4-butandiol i eget rensningsanlæg.

Der fjernes 95 % af 1,4-butandiol i rensningsanlægget der udledes altså 5 % af den samlede mængde 1,4-butandiol til omkringliggende miljø. Fabrikken udleder årligt  $7,2 \times 10^8$  liter spildevand til en flod med en strømhastighed på  $1,82 \times 10^{11}$  liter årligt i tørkeperioden. Det skal forstås som det antal liter der strømmer gennem ét punkt på floden, målt i den tørreste periode og herefter omregnet til liter årligt. Alle ovenstående værdier giver et udtryk for  $PEC_{Local}$ . Denne værdi er beregnet til, i "worst case",  $1,1 \times 10^{-3}$  mg/L (Ishikawa, 2000).

### 1,4-butandiols skæbne i jord

Stoffer nedbrydes i jord ved hjælp af forskellige jordbakterier, dette er derfor med til at bestemme stoffers skæbne i jord. Dette udnyttes bl.a. ved spildevandsrensning på rensningsanlæg, hvor de aktive bakteriestammer tilføres slammet.

Efter 14 dage er 1,4-butandiol 100 % bio-nedbrudt, derfor bliver det klassificeret som værende et hurtigt bio-nedbrydeligt stof (Ishikawa, 2000).

I tabel 3.2 er vist de 4 aktive jordbakteriestammer, der kunne nedbryde 1,4-butandiol. Disse er fundet ud fra koreanske undersøgelser, hvor man brugte et agar-medium der indeholdt 0,1 % 1,4-butandiol samt aktivt slam fra et rensningsanlæg i Seoul.

Bio-nedbrydningsprocenten er undersøgt ud fra den modificerede Sturm-test, ved brug af den valgte bakteriestamme og aktivt slam (Mal.Nam et al., 2001).

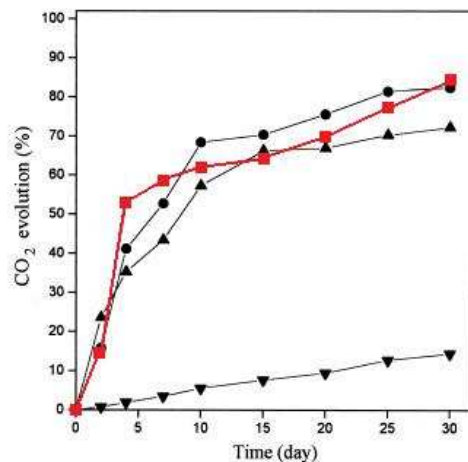
**Tabel 3.2 viser de 4 aktive bakteriestammer der nedbryder 1,4-butandiol. (Inspiration fra Mal-Nam et al., 2001).**  
 Relativ nedbrydningsaktivitet for de aktive bakteriestammer

Produkt	Aktiv bakteriestamme	Relativ nedbrydningsaktivitet (%)
1,4-butandiol	Agrobacterium radiobacter	100,0
	LB5	98,8
	Stenotrophomonas maltophilia LB18	95,1
	Actinomadura yumaensis LB4	65,5
	Pseudomonas putida LB15	

Det fremgår af tabel 3.2 at den mest aktive bakteriestamme er *A. radiobacter* dernæst kommer henholdsvis *S. maltophilia*, *A. yumaensis* og *P. putida*.

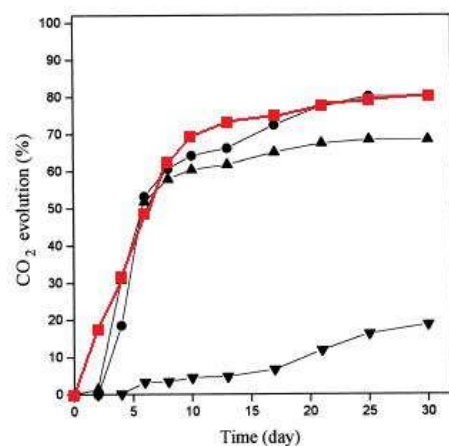
### Undersøgelse af nedbrydning af 1,4-butandiol ved hjælp af bakteriestammen *A. radiobacter*

På figur 3.1-3.3 vil vi forholde os til data for 1,4-butandiol. Der er kemiske stoffer vi ikke vil behandle nærmere, disse er medtaget for sammenligningens skyld.



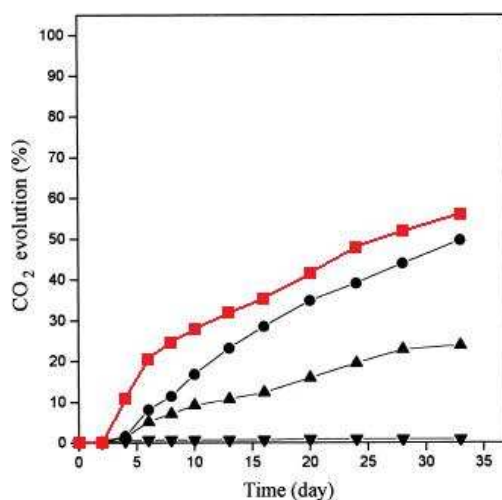
Figur 3.1 viser med rød, nedbrydningen af 1,4-butandiol (udviklingen af kuldioxid) ved hjælp af stammen *A. radiobacter* LB5. Herudover vises nedbrydningen af diethanol (●), 1-phenyl-1,2-diethanol (▲) og 1,4-cyclohexandimethanol (▼). (Mal-Nam et al., 2001).

Figur 3.1 viser en graf for udviklingen af  $\text{CO}_2$ :  $\text{CO}_2$  og  $\text{H}_2\text{O}$  er de endelige slutprodukter i nedbrydningsprocessen. Grafen giver derfor et indtryk af hvor hurtig nedbrydningen af 1,4-butandiol sker. Af figur 3.1 ses det, at 1,4-butandiol nedbrydes lige så hurtigt som to af de andre kemikalier der undersøges af forfatterne, da grafen for 1,4-butandiol vokser meget over kort tid. (Mal-Nam et al., 2001).



Figur 3.2 viser med rød, nedbrydningen af 1,4-butandiol (udviklingen af kuldioxid) ved hjælp af slam. Herudover vises nedbrydningen af diethanol (●), 1-phenyl-1,2-diethanol (▲) og 1,4-cyclohexandimethanol (▼). (Mal-Nam et al., 2001).

Det ses på figur 3.2 at 1,4-butandiol bliver nedbrudt hurtigere end de andre kemikalier der er undersøgt af forfatterne, da udviklingen af CO<sub>2</sub> er et udtryk for nedbrydelsesforløbet.



Figur 3.3 viser med rødt, nedbrydningen af 1,4-butandiol (udviklingen af kuldioxid) ved deponering i jord (soil burial test). Herudover vises nedbrydningen af diethanol (●), 1-phenyl-1,2-diethanol (▲) og 1,4-cyclohexandimethanol (▼). (Mal-Nam et al., 2001).

Af figur 3.3 fremgår det at 1,4-butandiol opnår den højeste CO<sub>2</sub>-udvikling over kortest tid og er dermed det kemikalie der nedbrydes hurtigst i jord i forhold til de kemikalier forfatterne har valgt at undersøge.

### 3.2 1,4-butandiols effekt på det akvatiske miljø

Da 1,4-butandiol, som det ses af tabel 3.1, fordeler sig i vandet, er det relevant at se på hvilken og hvor stor effekt 1,4-butandiol har på levende organismer i det akvatiske miljø. Dette gøres ved at se på værdierne for EC<sub>50</sub> planter\* og LC<sub>50</sub> levende organismer\* da disse er et udtryk for stoffets toksicitet. Derudover sammenlignes de fundne EC<sub>50</sub> og LC<sub>50</sub> med den forventede koncentration af 1,4-butandiol der kan forekomme i miljøet.

I Japan er der foretaget et forsøg der undersøger 1,4-butandiols toksicitet på henholdsvis alger, dafnier og fisk, tabel 3.3 viser forsøgsresultaterne.

Det fremgår af tabel 3.3 at for alger er både EC<sub>50</sub> og NOEC\* >1000 mg/L. Effekten på alger er undersøgt ved væksten, målt i ændringen af biomassen, Bms. For dafnier fremgår det af tabel 3.3 at EC<sub>50</sub> og NOEC for reproduktion, Rep., er målt til > 85 mg/L. EC<sub>50</sub> målt i forhold til immobilisation, Imm., > 1000 mg/L. Tabel 3.2 viser at for fisk er LC<sub>50</sub> målt ud fra dødelighed, Mor. > 100 mg/L.

**Tabel 3.3 viser akut og kroniske data fra 1,4-butandiol til akvatiske organismer ved forskellige trofiske niveauer\*. Bms: Growth measured by biomass change, Imm: Immobilization, Mor: Mortality, Rep: Reproduction (Inspiration fra Ishikawa, 2000).**

Art	Undersøgelse			Koncentration (mg/L)
<i>Selenastrum capricornutum</i> (grønalge)	Bms	72timer	EC <sub>50</sub>	> 1000
	Bms	72timer	NOEC	> 1000
<i>Daphnia magna</i> (stor dafnie)	Imm	48timer	EC <sub>50</sub>	> 1000
	Rep	21dage	EC <sub>50</sub>	> 85
	Rep	21dage		> 85
			NOEC	
<i>Oryzia latipes</i> (japansk risfisk)	Mor	48timer	LC <sub>50</sub>	> 100
	Mor	48timer	LC <sub>50</sub>	> 100
	Mor	96timer	LC <sub>50</sub>	> 100
	Mor	14dage	LC <sub>50</sub>	> 100

### Undersøgelse af 1,4-butandiols akutte toksicitet på alger

Undersøgelsen er udført ud fra OECDs\* retningslinjer for testning af kemikaliers effekt på algers vækst (OECD, 1984a).

Den valgte art, *selenastrum capricornutum* (Grønalger):

EC<sub>50</sub> (72 timer): > 1000 mg/L

NOEC (72 timer): > 1000 mg/L

Som det ses på forsøgsresultaterne, se tabel 3.3, er EC<sub>50</sub> på alger > 1000 mg/L. I dette forsøg er EC<sub>50</sub> blevet målt som effekten på algers vækst. At No Observed Effect Concentration, NOEC, og EC<sub>50</sub> er ens, viser at der ved den undersøgte koncentration, 1000 mg/L, ikke blev målt nogen betydelig effekt. Dette viser at der skal bruges meget høje koncentrationer af 1,4-butandiol for at opnå en effekt på alger.

### Undersøgelse af 1,4-butandiols akutte toksicitet på dafnier

Undersøgelsen er udført ud fra OECDs retningslinjer for testning af kemikaliers effekt på immobilisation og reproduktion af dafnier (OECD, 1984b).

Den valgte art, *daphnia magna* (stor dafnie):

EC<sub>50</sub> (48 timer): > 1000 mg/L

EC<sub>50</sub> (21 dage): > 85 mg/L

NOEC (21 dage): > 85 mg/L

Forsøgene viste at der ikke blev målt nogen reproduktionshæmning hos de dafnier, der blev udsat 85 mg/L (Ishikawa, 2000).

Som det ses på resultaterne blev EC<sub>50</sub>, målt ud fra immobilisation, målt til > 1000 mg/L, mens EC<sub>50</sub> målt ud fra reproduktionshæmning på dafnierne blev målt til > 85 mg/L. Da der imidlertid ikke var nogen påvirkning på reproduktionsevnen ved 85 mg/L, er dette også NOEC. Igen ses det at der skal store koncentrationer af 1,4-butandiol til, for at opnå en effekt.

## Undersøgelse af 1,4-butandiols akutte toksicitet på fisk

Undersøgelserne er udført ud fra OECDs retningslinjer for testning af kemikaliers akutte toksicitet på fisk (OECD, 1992).

Den valgte art, *oryzias latipes* (japansk risfisk)

LC <sub>50</sub> (48 timer):	> 100 mg/L
LC <sub>50</sub> (72 timer):	> 100 mg/L
LC <sub>50</sub> (96 timer):	> 100 mg/L
LC <sub>50</sub> (14 dage):	> 100 mg/L

Ved undersøgelsen blev der ikke observeret dødsfald eller toksiske symptomer hos de fisk der blev udsat for 92,5 mg/L (den målte koncentration af de angivne 100 mg/L) (Ishikawa, 2000).

Som det ses af tabel 3.3, er der kun blevet brugt koncentrationer på 100 mg/L i undersøgelsen med fisk. Der er blevet målt LC<sub>50</sub>, da der imidlertid ikke blev observeret nogen toksiske effekter eller dødsfald blandt fisk ved 100 mg/L 1,4-butandiol kan NOEC ikke fastsættes ud fra denne undersøgelse. NOEC fastsættes derfor ud fra forsøget med dafnier, hvor der bliver tilføjet en værdiansættelsesfaktor\* for at være sikker på en tilpas lav nul-effekt-koncentration, PNEC\*. Igen viser disse høje koncentrationer at toksiciteten af 1,4-butandiol er lav.

NOEC er fundet ud fra undersøgelsesdata i tabel 3.3, hvor NOEC, for dafnier er > 85 mg/L. Denne er så blevet tilføjet en værdiansættelsesfaktor på 100, da der ikke blev fundet kroniske toksikologiske data for fisk, hvorved man får PNEC = > 0,85 mg/L.

## Risikokoefficienten

For at vurdere om den faktiske koncentration af 1,4-butandiol er skadelig for det akvatiske miljø, bruges risikokoefficienten, RQ\*, denne er brøken af  $PEC_{Local} / PNEC$ .

Jo større RQ er, desto større risiko er der ved udledningen. Ved en RQ lavere end 1, antages det at der ingen risiko for vandlevende organismer ved udledning af stoffet. En værdi over 1 antyder at der kan være risiko ved udledning (Miljøstyrelsen, a ).

Ved udledning af 1,4-butandiol vil brøken for RQ se ud således, med de fundne referenceværdier:

$$RQ = \frac{PEC_{Local}}{PNEC} = \frac{1,1 \cdot 10^{-3} \text{ mg/L}}{0,85 \text{ mg/L}} = \underline{\underline{1,29 \cdot 10^{-3}}}$$

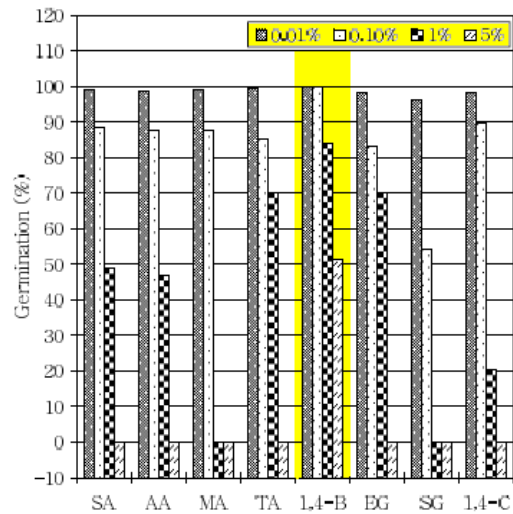
Det ses at RQ for 1,4-butandiol er langt under 1, altså vil der ikke være nogen risiko for vandlevende organismer, ved den aktuelle udledning af 1,4-butandiol.

### **3.3 1,4-butandiols effekt i jord**

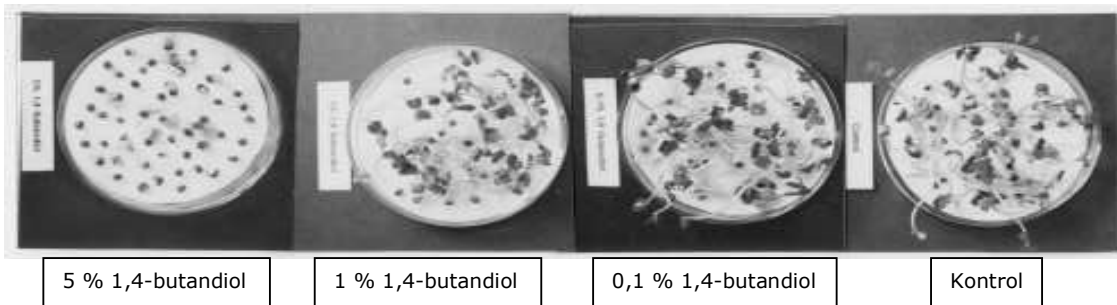
Som det kan ses af tabel 3.1, vil en del af den udledte 1,4-butandiol også fordeles til jord. Derfor er det af relevans at se på effekten af 1,4-butandiol på de planter der vokser i jorden. Til dette bruges undersøgelser der er foretaget på radise frøs spiringsrate, under forskellige koncentrationer af 1,4-butandiol. Der er i referencen blevet brugt andre stoffer, men disse er udelukkende medtaget i dette projekt for sammenligningens skyld og vil ikke blive behandlet nærmere.

#### **Undersøgelse af 1,4-butandiols effekt på planter**

Phytotoksicitetstesten\* er udført ved at observere spirings-raten for unge radise frø. Petriskåle med filterpapir og 50 unge radise frø blev tilført 10 ml 1,4-butandiol opløsning med en koncentration på henholdsvis 0,01 %, 0,1 %, 1 % og 5 %. Disse blev kultiveret i 6 dage ved 20 °C hvorefter spirings-raten blev undersøgt (Mal-Nam et al., 2001).



Figur 3.4 Phytotoksicitetstest af butandicarboxylsyre (SA), hexandicarboxylsyre (AA), 2-hydroxy-2-phenyleddikesyre (MA), 1,4-benzendicarboxylsyre (TA), 1,4-butandiol (1,4-B) markeret med gul, diethanol (EG), 1-phenyl-1,2-diethanol (SG) og 1,4-cyclohexandimethanol (1,4-C) set ud fra spirings-raten for unge radise frø. (Mal-Nam et al., 2001).



Figur 3.5 læses fra venstre mod højre. Fotografi af phytotoksicitetstest på spiringen af unge radise frø. Frøene blev behandlet med 1,4-butandiol i 6 dage. Koncentrationen er hhv. 5 %, 1 %, 0,1 %, kontrol (Man-Nam et al., 2001).

Det fremgår af figur 3.4, at 0,1 % 1,4-butandiol har en ubetydelig effekt på spirings-raten. Ved 1 % 1,4-butandiol bliver spirings-raten nedsat til 85 % og ved 5 % er spirings-raten 52 %. Figur 3.5 er en visualisering fra selve forsøget af figur 3.4. Blandt de kemikalier, der er undersøgt af forfatterne har 1,4-butandiol den mindste påvirkning på spirings-raten hos radise frø.

### **3.4 Delkonklusion**

*Er 1,4-butandiol miljøskadeligt? Nej, ikke umiddelbart.*

Det fremgår af tabel 3.1, at ved udledning af 1,4-butandiol vil 1,4-butandiol primært fordele sig i jord og vand. Det har derfor stor betydning for 1,4-butandiols øko-toksikologiske niveau, hvordan bio-nedbrydningen af 1,4-butandiol i jord og vand forløber og ikke mindst påvirker jord og vand.

Af tabel 3.2 kan det sluttes, at 1,4-butandiols øko-toksikologiske effekt på akvatiske organismer ikke er videre stor, da alle øko-toksikologiske data fra tabel 3.2 var højere end 85 mg/L for dafnier og fisk, eller 1000 mg/L for alger. Dette skyldes at  $PEC_{Local}$  i værste scenarie er beregnet til at være  $1,1 \times 10^{-3}$  mg/L, hvilket giver en RQ på  $1,29 \times 10^{-3}$ , som ligger langt under 1 og dermed udgør udledningen af 1,4-butandiol ikke nogen risiko for vandlevende organismer.

Figur 3.4 og 3.5, giver grundlag for konklusionen: Der er ikke nogen betydelig påvirkning på planterne der udsættes for 1,4-butandiol, da der selv ved koncentration på 5 % af 1,4-butandiol var en spirings-rate på 52 %.

På figur 3.1, 3.2, 3.3 samt tabel 3.3 ses det at 1,4-butandiol er et hurtigt bio-nedbrydeligt stof, idet det er 100 % nedbrudt efter blot 14 dage.

Med udgangspunkt i de refererede undersøgelser af 1,4-butandiols bio-nedbrydning og øko-toksikologi, kan det konkluderes at 1,4-butandiols miljøpåvirkning er minimal. Dette skyldes at det primært bliver fordelt i vand og jord, hvor det ikke har nogen videre skadesvirkning på dyr og planter og nedbrydes forholdsvis hurtigt.

## **Kapitel 4 Fysiologiske og neurologiske påvirkninger af 1,4-butandiol**

I dette kapitel behandles de forskellige fysiologiske og neurologiske påvirkninger af 1,4-butandiol og GHB. Der er lagt vægt på beskrivelsen af metabolismen i hjernen og leveren, samt hvilke stoffer der kan påvirke metaboliseringen. 1,4-butandiol er et stof der bruges i forskellige medicinske sammenhænge samt i produktionen af diverse plastprodukter. Der vil også blive gennemgået to tilfælde af 1,4-butandiolforgiftning hos børn der havde indtaget Bindeez Perler.

### **4.1 Tilfælde af 1,4-butandiolforgiftning**

Der har været flere tilfælde af børn der er blevet bragt til skadestuen med komalignende tilstande pga. indtagelse af 1,4-butandiol (Davies et al., 2008). Fælles for episoderne er, at børnene tidligere har leget med Bindeez Perler, som omtalt i indledningen. Derudover har de i større eller mindre grad mistet bevidstheden. Tests foretaget på skadestuen viste spor af GHB i urinen, og opkast fra samtlige børn indeholdt Bindeez Perler (Davies et al., 2008).

I 2007 var der to voldsomme tilfælde i Australien, med børn der kom på skadestuen på grund af 1,4-butandiolforgiftning, forårsaget af Bindeez Perler (Gunja et al., 2008).

Det ene barn var en toårig dreng, som blev kørt til skadestuen efter at have leget med sine søskende. Hans søskende havde konstateret at han ikke var ved fuld bevidsthed, han var svær at komme i kontakt med og svimmel. Desuden havde han en usikker gang og havde svært ved at rejse sig.

Ved ankomsten til skadestuen tjekkede lægerne hans blodtryk, som var lidt højere end normalt. Der blev også foretaget en række andre tests, som dog ikke viste noget unormalt. Han havde ikke tidligere haft tilfælde af bevidstløshed. Der blev også foretaget følgende laborietests; blood count\*, lever og nyre test, alle disse værdier lå inden for de normale grænser. En computer tomografi\* viste heller ingen unormalitet. Omkring syv timer efter ankomsten til skadestuen var drengen i bedring. Han var ved fuld bevidsthed og var samarbejdsvillig.

Da drengens bevidsthedsniveau nåede det normale, begyndte han at kaste op. I opkastene fandt man flere farvede perler, som senere blev identificeret som Bindeez Perler.

Det andet barn var en tiårig pige, hun blev kørt til skadestuen efter at hendes forældre var ude af stand til at vække hende. Umiddelbart efter ankomsten til skadestuen kastede pigen op mod 100 Bindeez Perler op. Tidligere på dagen havde hun været ved halv bevidsthed. Der var ikke tidligere set tilfælde af besvimelse eller ildebefindende hos pigen. Ved ankomst til skadestuen var pigen døsig, svær at komme i kontakt med og havde forhøjet puls. Andre foretagne fysiologiske tests var normale. Perler fra opkassen samt en urinprøve blev sendt til toxiologisk skanning. I urinen blev der fundet spor af GHB og perlerne blev testet positive for 1,4-butandiol. Fem timer efter ankomsten kom pigen til sig selv og var i stand til at kommunikere normalt. Hun blev indlagt til observation natten over og blev udskrevet dagen efter (Gunja et al., 2008). I afsnit 4.5 er der redegjort for metaboliseringen af 1,4-butandiol til GHB.

#### **4.2 Kliniske undersøgelser med dyr og mennesker**

I forskningen af 1,4-butandiol er der lavet en del forsøg, primært dyreforsøg. Der er også lavet enkelte humanforsøg. I det forsøg der er refereret til er der brugt 8 forsøgspersoner. Forsøget med mennesker adskiller sig fra dyreforsøgene ved at der er brugt forholdsmæssigt lavere doser til forsøgspersonerne end til forsøgsdyrene. Eftersom doserne der er givet til forsøgspersonerne er små, er det svært at konkludere noget om højere doser. Endvidere er der også kun foretaget forsøg på 8 personer, hvilket i sig selv medfører en stor usikkerhed (Thai et al., 2007).

I analysen af, hvilken dosis 1,4-butandiol og GHB der skal benyttes for at give en bestemt effekt, er der brugt mus. Under nøje kontrollerede forhold har musene levet i fangenskab. Musene blev injiceret med enten 1,4-butandiol eller GHB. Med 60-sekunders intervaller blev musene lagt om på ryggen. Til at starte med vender musene sig om på poterne.

På et tidspunkt ville nogle af musene, afhængig af dosis og mus, ikke være i stand til at komme op på poterne igen indenfor 60 sekunder. Tiden fra injiceringstidspunktet og til dette tidspunkt hvor de ikke var i stand til at komme op igen, "onset of rightning reflex"\*, blev målt. Evnen til at vende sig om bliver kaldt "rightning reflex"\*

Efter noget tid ville musene igen være i stand til at komme op på poterne, hvorefter musene to gange ville blive lagt om på ryggen igen. Hvis de var i stand til at komme på poterne begge gange i løbet af 60 sekunder, havde de opnået et kriterium der kaldes "recovery of rightning reflex"\*. Tiden fra "onset of rightning reflex" til "recovery of rightning reflex" blev defineret som "sleep time".

Doserne for hvornår musene mistede "rightning reflex" var 0,2 g 1,4-butandiol/kg kropsvægt eller fem gange så høj dosis GHB, 1 g GHB/kg kropsvægt (Carai et al., 2002). Dette er forklaret i afsnit 4.3.

Der er lavet forsøg gennem 45 dage med rotter. Den kortsigtede virkning var, at rotterne blev hyperaktive ved en dosis på 0,2 g 1,4-butandiol/kg. Der ses symptomer som immobilitet, mindsket evne til at holde sig oprejst samt mindsket appetit. Ved længerevarende påvirkning blev der observeret fald i kropsmasse i både muse- og rotteforsøg (Ishikawa, 2000).

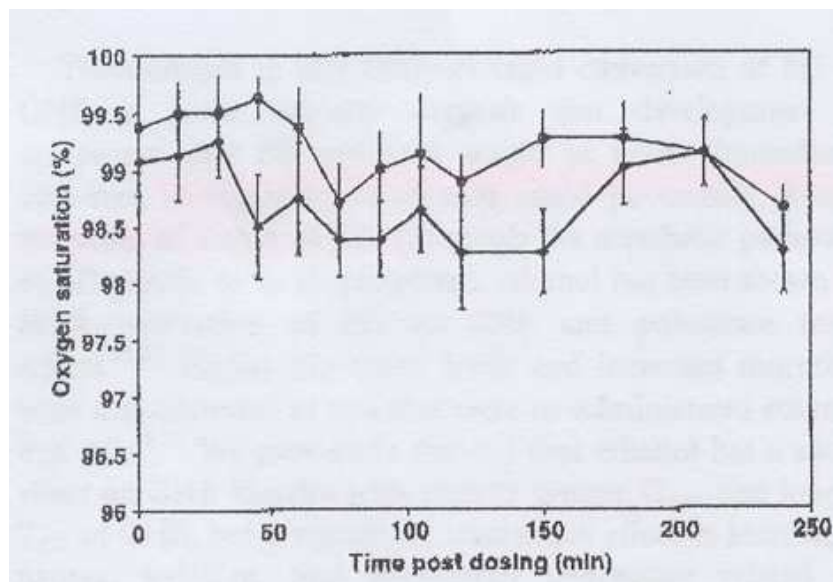
Under humanforsøget blev der registreret påvirkninger hos forsøgspersonerne. I disse forsøg blev der også udført kontrol for placeboeffekt\*. De personer der modtog placebo havde højere iltmætning i blodet end de personer der modtog 1,4-butandiol. Foruden iltmætning og puls blev forsøgspersonerne observeret ved visuel betragtning. Efter oral indtagelse gav nogle forsøgspersoner udtryk for hovedpine. Andre var i bedre humør, døsig og afslappede. Deres evne til at koncentrere sig blev mindre og de blev observeret som værende mere forvirrede og svimle. Disse effekter ligner tilnærmelsesvis effekterne ved indtagelse af ethanol, se tabel 4.1 (Thai et al., 2007).

**Tabel 4.1 viser effekterne af doseringen af GHB på en voksen person. (inspiration fra erowid.org; Persson et al., 2001).**

Dosis:	Effekt:
Små doser 0,5 - 1,5 g	Let svimmelhed, sløvende, muskelafslappende og søvnfremkaldende
Mellem doser 1,5 - 2,5 g	Meget muskelafslappende og opstemthed. I nogle tilfælde opleves kvalme og endda opkast.
Store doser > 2,5 g	Tungere åndedræt, eufori, desorientering, kraftig opkast, blackout og koma.

Det viser sig at der er målbar forskel ved de forsøgspersoner der blev administreret med 1,4-butandiol i forhold til placebo, se figur 4.1. Forsøgspersonerne der modtog 1,4-butandiol, havde lavere iltmætning af blodet end de forsøgspersoner der modtog placebo, se figur 4.1 (Thai et al., 2007). Dog er det kun en lille ændring og det er ikke usandsynligt at de forsøgspersoner der modtog placebo reagerede psykisk. Den lavere iltmætning vil sandsynligvis ikke have nogen betydning i praksis hvor iltrykket og atmosfæren ikke er varierende. Blodtrykket blev også påvirket ved en stigning hos forsøgspersoner der konsumerede 1,4-butandiol i forsøget.

Den maksimale blodkoncentration af GHB opnås gennemsnitligt 12 min efter injektion af 1,4-butandiol. Dette resultat er fra det tidligere omtalte forsøg med omdannelsen af 1,4-butandiol til GHB, hvor der blot har været otte forsøgspersoner (Thai et al., 2007). Derfor er det ikke nødvendigvis gældende for den generelle befolkning. Fordelingen af forsøgspersoner var fem mænd og tre kvinder, hvoraf tre var kaukasiere, fire af dem var asiater og en var afroamerikaner. Der blev observeret stor spredning af hvor meget GHB der syntetiseredes. Dette kan skyldes forskellige haplotyper\* af alkoholdehydrogenasegenet, ADH-IB G143A. Haplotypen, ADH-IB G143A, er årsag til alkoholintolerans, der betyder at forskellige alkoholer nedbrydes langsommere og forøger derved effekten. Alkoholintolerans har indvirkning på nedbrydningen af 1,4-butandiol, da de forsøgspersoner der har det homozygote\* gen får højere koncentration af GHB i blodet (Thai et al., 2007).



Figur 4.1 viser  $O_2$ -mætning<sub>blod</sub> efter indtagelse af 1,4-butanediol og placebo. Den øverste kurve er for forsøgspersoner der er administreret med placebo og den nederste for 1,4-butanediol (Thai et al., 2007).

#### 4.3 Metabolismen af 1,4-butanediol

1,4-butanediol er en precursor\* for GHB. GHB bruges til bedøvelse og som sovemiddel i behandling af flere former for søvnproblemer. Foruden dette kan det virke motorisk forstyrrende, hypnotisk og i store doser bedøvende (Carai et al., 2008).

GHB er et meget polært stof og det er derfor sværere for GHB end for 1,4-butanediol at passere lipidlaget i blod-/hjernebarrieren. 1,4-butanediol har på grund af lavere polaritet, se tabel 2.1, lettere ved at passere blod-/hjernebarrieren, hvilket gør at der hurtigere kan overføres 1,4-butanediol til hjernen. 1,4-butanediol er en precursor til GHB og derfor vil der kunne produceres mere GHB i hjernen ved indtagelse af 1,4-butanediol. Formodentlig af denne årsag skal der indtages fem gange mere GBH end 1,4-butanediol for at opnå samme virkning. Dette er vist i forsøget med mus (Carai et al., 2002; Struys et al., 2006).

Der er overordnet to muligheder for at opnå en koncentration af 1,4-butanediol i blodet, den ene er oral indtagelse og den anden er ved intravenøs injicering.

Der er brugt injicering i de i dyreforsøg hvor kortsigtet virkning er undersøgt. I medicinsk sammenhæng er begge former for indtagelse interessante.

Forskellen på de to måder at indtage stoffet på er, hvordan det optages. Hvis 1,4-butandiol administreres oralt, bliver det optaget til blodet fra tarmen, hvorfra det kan transporteres til hjernen. Optagelsestiden fra tarmen til blodet afhænger af tarmens indhold. Ved intravenøs injicering vil stoffet øjeblikkeligt findes i blodet. Fra dette tidspunkt er det kun blod-/hjernebarrieren og kroppens enzymer, der afgør hvor meget GHB der syntetiseres i hjernen. Ud fra vores case er det mest relevant at undersøge den virkning oral indtagelse forårsager.

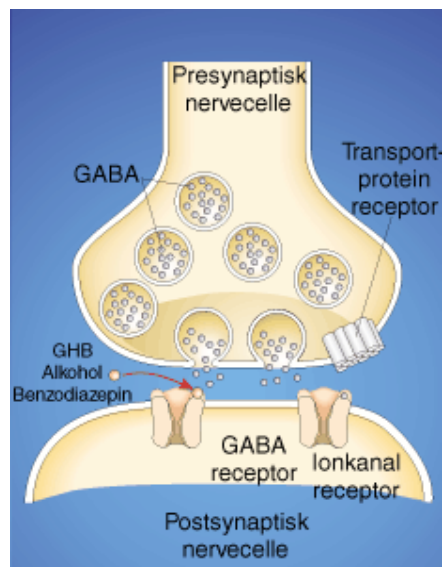
Som nævnt kan omdannelsen af 1,4-butandiol til GHB ske både i hjernen og i leveren.

Hvis 1,4-butandiol indtages under samtidig påvirkning fra et andet stof, kan metaboliseringen blokeres. Afhængig af det stof der indtages, blokeres metaboliseringen enten i hjernen eller i leveren.

Nogle stoffer virker ved at påvirke de enzymer der katalyserer de enzymatiske processer i kroppen.

Ethanol og pyrazol\* har vist sig at være inhibitorer\* for alkoholdehydrogenases konvertering af 1,4-butandiol til GHB i lever, men ikke i hjernen. Det betyder at hvis spiritus eller pyrazol indtages sammen med 1,4-butandiol vil rusvirkningen være betydeligt stærkere.

Et andet medikament, disulfiram, virker også som inhibitor, men blokerer metaboliseringen i hjernen. Indtages 1,4-butandiol sammen med disulfiram, vil dannelsen af GHB i hjernen være meget lille og ruspåvirkningen vil derfor være tilsvarende mindre. Den primære metabolisering af 1,4-butandiol, ved hjælp alkoholdehydrogenase, finder sted i leveren. Hvis denne metabolisering blokeres, vil 1,4-butandiol stadig metaboliseres i hjernen (Carai et al., 2002).



Figur 4.2 Viser en synapsekløft\* hvor der findes GABA-receptorer på den postsynaptiske nervecelle (Rindom, 2004).

Når 1,4-butandiol findes i hjernen, vil det som nævnt være precursor for GHB. Dette er interessant, da det er GHB og ikke direkte 1,4-butandiol der forårsager en virkning. GHB påvirker hjernens GABA-receptorer\*. GHB kan binde sig direkte til GABA<sub>B</sub>-receptorerne, eller blive konverteret til GABA-transmitter som så kan binde sig til GABA<sub>B</sub>-receptorerne, se figur 4.2.

GABA-receptorerne findes i bestemte hjernecentre, og GHB har som skrevet, mulighed for at påvirke disse (Carai et al., 2008). Der findes GABA-receptorer i hippocampus\*, som har forbindelse til hukommelsen, i truncus encephali\* som har forbindelse til respirationen, blodtrykket og evnen til at holde sig vågen samt i cerebellum\*, der styrer balancen og kropstilling (Rindom, 2004).

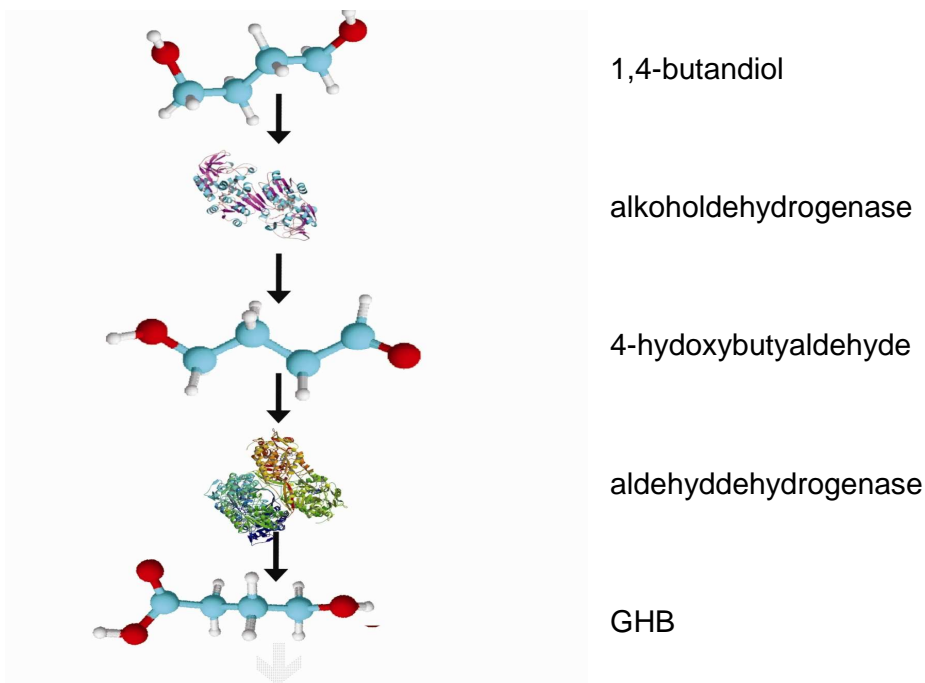
Metaboliseringen af 1,4-butandiol kan som beskrevet, aktivt påvirkes ved indtagelse af andre stoffer. Ved at indtage nogle GABA-antagonister, kan virkningen af 1,4-butandiol samt GHB blokeres (Carai et al., 2008). Alt efter hvilket stof der indtages, kan metaboliseringen, som nævnt, blokeres enten i hjernen eller i leveren.

En påvirkning af GHB vil kun forekomme hvis 1,4-butandiol metaboliseres i hjernen. Det er muligt aktivt at forhindre metabolismen af 1,4-butandiol i hjernen. Derved vil 1,4-butandiol metaboliseres i leveren og der vil ikke forekomme nogen påvirkning (Carai et al., 2002).

Hvis kroppen ikke havde enzymer til at metabolisere 1,4-butandiol, ville 1,4-butandiol forblive i kroppen og kun langsomt blive udskilt via luftveje, sved og i urin. De fleste mennesker har dog enzymer der kan metabolisere 1,4-butandiol.

Metaboliseringen af 1,4-butandiol kan foregå ved forskellige hastigheder grundet menneskelig variation, hvilket kan være faktorer som alder og køn og enzymatisk sammensætning. Ved samtidig indtagelse af andre medikamenter, er det muligt, at forskydningen af metaboliseringen mellem leveren og hjernen ændres (Carai et al., 2002; Maxwell and Roth, 1971).

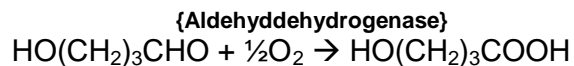
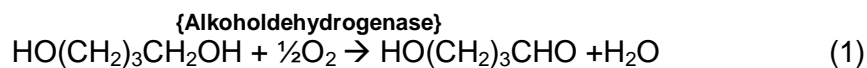
1,4-butandiol er en alkohol og metaboliseres derfor fuldstændigt til vand og kuldioxid. Det formodes, at det er de samme typer enzymer der nedbryder 1,4-butandiol som ethanol (Struys et al., 2006).



Figur 4.3 viser en skematisk opstilling af metabolismen af 1,4-butandiol til GHB (Inspiration fra Struys et al., 2006).

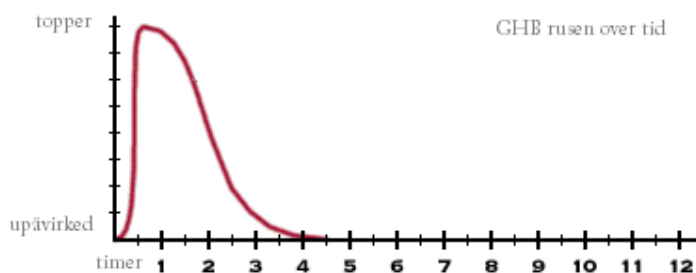
På figur 4.3 ses en skematisk opstilling af metaboliseringen for 1,4-butandiol. Som det ses af figur 4.3 metaboliseres 1,4-butandiol til GHB via to trin (Carai et al., 2002; Thai et al., 2007). Ligning (1) viser reaktionsskema for metaboliseringen af 1,4-butandiol.

Metaboliseringen er en oxidationsproces, og enzymerne alkoholdehydrogenase og aldehyddehydrogenase katalyserer denne oxidation.



Første trin er oxidationen af 1,4-butandiol til gamma-hydroxybutyraldehyd som katalyseres af enzymet alkoholdehydrogenase. Næste trin er oxidationen til GHB som katalyseres af enzymet aldehyddehydrogenase. Dette metaboliseres videre til 3-oxo-4-hydroxybutansyre hvilket katalyseres af en fedtsyre. Det endelige slutprodukt er CO<sub>2</sub> og H<sub>2</sub>O (Struys et al., 2006).

#### 4.4 Påvirkningen af GHB



Figur 4.4 viser rusvirkningen målt ved koncentrationen af GHB i blodet efter indtagelse af GHB over tiden. Y-aksen repræsenterer påvirkningen (inspiration fra erowid.org).

Figur 4.4 viser påvirkningen over tid efter oral indtagelse af GHB. Ved oral indtagelse af GHB går der 15-30 min. før påvirkningen indtræder. De første symptomer ses 10-20 min. efter indtagelse. Påvirkningen kan vare 45-90 min. Når virkningen har toppet, går der 15-30 min før påvirkningen forsvinder. Hele virkningen varer 1,5-2,5 timer. Der kan opleves eftervirkninger i op til 4 timer efter indtagelse, som vist i figur 3 (Morgenthaler og Joy, 1994).

GHB forårsager øget frigørelse af dopamin i hjernen, hvilket medfører den karakteristiske påvirkning (Chin et al., 1992). Tabel 4.1 viser en skematisk opstilling af effekterne ved doseringen af GHB. Effekten kan svinge meget afhængig af faktorer som alder, køn og kropsvægt.

Ved mindre doser på 0,5-1,5 g minder påvirkningen af GHB meget om påvirkningen af ethanol. Det virker sløvende, muskelafslappende, søvnfremkaldende og svimmelhed kan opleves.

Ved lidt større doser på 1,5-2,5 g er virkningen i større grad en følelse af afslappethed og opstemthed. I nogle tilfælde opleves kvalme og endda opkast.

Ved store doser på 2,5 g og opefter, øges blodsukkeret og kolesterolindholdet i blodet sænkes, åndedrættet bliver dybere og tungere. Der kan opleves alt lige fra eufori til desorientering og kraftig opkastning, afhængigt af vedkommendes kropsvægt (Persson et al., 2001; Erowid.org).

Som forventet ses det af tabel 4.1 at mange af effekterne af GHB minder om effekterne af ethanol. Udover svimmelhed og kvalme som opleves ved indtagelse af begge stoffer, opleves kraftig døsigthed, blackouts, tab af bevidsthed og i ekstreme tilfælde komalignende tilstande ved indtagelse GHB.

#### **4.5 Dødelig dosis af 1,4-butandiol**

LD<sub>50</sub> for 1,4-butandiol er ca. 1,8 g/kg kropsvægt (Ishikawa, 2000). Til sammenligning er LD<sub>50</sub> for GHB, 2 g/kg kropsvægt (erowid.com). Altså er 1,4-butandiol mere toksisk end GHB, da 1,4-butandiol har en lavere LD<sub>50</sub>. Dette stemmer overens med det faktum, at 1,4-butandiol lettere kan passere blod-/hjernebarrieren og derved danne GHB i hjernen.

Forskellen i LD<sub>50</sub> er dog, indenfor biologisk usikkerhed, så lille at stofferne ville regnes for identiske indenfor toksicitet.

Ved oral indtagelse af én Bindeez Perle frigøres der 0,01 g 1,4-butandiol i løbet af de første 48 timer (Davies et al., 2008). For at udregne hvor mange Bindeez Perler der skal indtages for at opnå LD<sub>50</sub> udregnes først hvor meget 1,4-butandiol der skal indtages for at opnå LD<sub>50</sub>.

Bindeez Perler er mærket uegnede for børn mellem 0-3 år. Derfor betragtes en pige på fire år. En 4-årig pige vejer typisk 17 kg (Alexander, 2004).

Da LD<sub>50</sub> for 1,4-butandiol er 1,8 g/kg kropsvægt, vil den dødelige dosis for denne pige være 30,6 g 1,4-butandiol. Frigøres der 0,01 g pr. perle, vil det kræve et indtag af 3060 perler for at opnå LD<sub>50</sub> for en pige på 4 år.

Som beskrevet er dette dog ikke tilfældet. Ligning (2) er brugt for at udregne antallet af perler for LD<sub>50</sub> for en person der vejer 17 kg:

$$LD_{50(1,4\text{-butandiol})} \cdot \text{kropsvægt} = \text{dødelig mængde 1,4-butandiol}$$

$$1,8 \frac{\text{g}}{\text{kg}} \text{kropsvægt} \cdot 17\text{kg} = 30,6\text{g 1,4-butandiol}$$

$$\frac{\text{Dødelig mængde 1,4-butandiol}}{0,01\text{g 1,4-butandiol pr. perle}} = \text{antal perler for } LD_{50(1,4\text{-butandiol})} \quad (2)$$

$$\frac{30,6\text{g}}{0,01\text{g}} = 3060 \text{ perler}$$

Udregningen er baseret på følgende antagelser: perlerne ligger enkeltvis i tarmen, således at der ikke sker en sammenklumpning. Hvis perlerne skulle klumpe sammen, ville det samlede overfladeareal af perlerne mindskes og dermed vil diffusionen af 1,4-butandiol foregå langsommere end ellers.

Det antages ydermere, at perlerne afgiver hele deres indhold af 1,4-butandiol, og at dette metaboliseres 100 % til GHB. Disse antagelser er gjort for at nå frem til "worst case".

Under normale omstændigheder er det under halvdelen af 1,4-butandiol, der når at blive metaboliseret til GHB (Carlsen, 2008, personlig kilde). I løbet af 48 timer vil der udskilles mindst 0,01 g 1,4-butandiol per perle (Davies, 2007).

#### **4.6 Delkonklusion**

I dette kapitel er det beskrevet at både 1,4-butandiol og GBH kan forårsage påvirkninger i hjernen. Når 1,4-butandiol findes i blodet, er der mulighed for at det kan syntetiseres til GHB, hvilket er det stof, der forårsager rusvirkningen. 1,4-butandiol har pga. lavere polaritet lettere ved at passere blod-/hjernebarrieren, og er derfor mere potent og toksisk end GHB.

Der er lavet forsøg med både dyr og mennesker. I forsøgene med mennesker er der kun brugt en lille dosis af 1,4-butandiol og GHB. Det er derfor ikke muligt at konkludere noget om højere doser, som eksempelvis ved forgiftning. Desuden er der kun brugt 8 forsøgspersoner, hvilket også giver stor usikkerhed.

I forsøgene med dyr er der ved 45 dages tvangsfodring observeret vægttab og mindsket appetit hos mus og rotter. Der er også observeret tab af "rightning reflex" ved doserne: 0,2 g 1,4-butandiol pr. kg kropsvægt og ved 1 g GHB pr. kg kropsvægt.

For at opnå forgiftning er det betydelige mængder af 1,4-butandiol, der skal indtages, men når 1,4-butandiol findes i legetøjsperler til børn, er der grund til opmærksomhed. Det er naturligt at børn putter genstande i munden, og da perler er små og farvestrålende, er der en reel risiko for, at børn spiser flere end blot enkelte perler, og i så fald vil det kunne forårsage en forgiftning.

Overordnet er 1,4-butandiol sundhedsskadeligt. Det er vist, at dyr har udvist ændret adfærd, og at det er muligt at opstille LD<sub>50</sub> for 1,4-butandiol. I relation til den sundhedsmæssige risiko kan det diskuteres, hvor farligt stoffet er. Den aktuelle eksponering af 1,4-butandiol er overordnet kun ringe, med undtagelse af tilfælde af børn, der har spist store mængder perler.

Vores udregning viser, at der skal flere end 3000 perler til for at opnå LD<sub>50</sub>. I udregningen er der kalkuleret med 100 % optagelse og metabolisering på 100 %, hvilket er høje procentsatser. Med forbehold for fejlkilder i udregningen vil det mere realistiske antal perler sandsynligvis være omkring dobbelt så stort.

De børn der har spist store mængder perler er blevet påvirket og har kastet op. 1,4-butandiol i blodet kan have haft en vis betydning, men deres maver har i høj grad været fyldt med ufordøjeligt plastic, hvilket kan være en anden årsag til opkastning. Dette forklarer dog ikke børnenes dødsrigdom.

## Kapitel 5 Diskussion, konklusion og perspektivering

### 5.1 Diskussion

Som nævnt i kapitel 1, er problemformuleringen for dette projekt følgende:

*"Hvilke miljø- og sundhedsmæssige risici er der ved brugen af 1,4-butandiol?"*

Gennem kapitel 2 til 4 er de forskellige relevante faktorer samt eksisterende forsøgsresultater både indenfor humantoksikologi og øko-toksikologi, blevet behandlet så problemstillingen kan besvares.

#### ***Fysisk/kemiske egenskabers relevans***

Kapitel 2 har fremhævet relevante fysisk/kemiske egenskaber der har betydning for hvorledes 1,4-butandiol metaboliseres i kroppen. Ligeledes er der også blevet fremhævet de fysisk/kemiske egenskaber der har betydning for 1,4-butandiols skæbne i miljøet. Som det fremgår af tabel 2.1 og som uddybet i kapitel 3, har 1,4-butandiol et lavt damptryk og et højt kogepunkt, hvilket gør at det ikke er et særlig flygtigt stof, derfor vil 1,4-butandiol kun meget sjældent befinde sig i atmosfæren.

Som det bliver nævnt i kapitel 2, bliver 1,4-butandiol først og fremmest anvendt indenfor industrien i fremstillingen af opløsningsmidler, samt til fremstilling af plastprodukter.

Eftersom 1,4-butandiol både indgår i forbrugerprodukter samt i industriel fremstilling af opløsningsmidler, vil mennesker, dyr og miljø blive eksponeret for 1,4-butandiol.

Mennesker og dyr bliver eksponeret via de plastikprodukter der benyttes. Miljøet vil, i form af udledning af spildevand fra fabrikker, blive eksponeret for 1,4-butandiol. Et eksempel på dette er den case, der ligger til grund for ideen bag dette projekt, hvor 1,4-butandiol var tilsat legetøjs-perler til børn. Det egentlige stof der skulle have været tilsat legetøjs-perlerne var dog 1,5-pentandiol, som nævnt i kapitel 2 og 4. Desuden vil denne udskiftning af kemiske stoffer også blive berørt i perspektiveringen.

1,4-butandiol og 1,5-pentandiol er begge alkoholer, hvor de to funktionelle grupper, hydroxyl-grupperne, sidder på det første og det sidste carbon-atom, som vist på figur 2.1.

Da molekylerne ligner hinanden så meget, må det forventes at de har fysisk/kemiske egenskaber der er meget lig hinanden. Eftersom der indgår en CH<sub>2</sub>-gruppe mere i 1,5-pentandiol er der dermed flere intermolekylære vekselvirkninger, hvilket må formodes at skabe et højere kogepunkt. Dette stemmer overens med kogepunktet på 235 °C for 1,4-butandiol og 242 °C for 1,5-pentandiol.

Generelt når en carbon-kæder bliver længere, stiger kogepunktet, men hvis molekylet indeholder OH-grupper, vil der være carbonkæde-længder hvor smeltepunktet vil være lavere. Altså kan 1,5-pentandiol have et lavere smeltepunkt end 1,4-butandiol. Dette vil betyde at det er flydende ved stuetemperatur ligesom 1,4-butandiol. Dette stemmer overens med smeltepunktet på 20,1 °C for 1,4-butandiol og -18 °C for 1,5-pentandiol. Fra tabel 2.1 og kapitel 2, vides det at 1,4-butandiol, ligesom ethanol, er fuldstændig vandopløseligt, hvilket gør at det vil fordele sig og blive fortyndet i et akvatisk miljø. 1,4-butandiol har en log K<sub>ow</sub> på 0,5 som omtalt i kapitel 2, hvilket betyder stoffet har et lavt akkumuleringspotentialer og der vil derfor ikke ske en ophobning af stoffet i hverken fisk eller sediment, hvilket også bliver bekræftet i kapitel 3.

### ***Øko-toksikologi***

I kapitel 3 er de øko-toksikologiske faktorer samt forsøgsresultater blevet behandlet nærmere. Dette er blevet gjort, med henblik på at belyse den mulige miljømæssige risiko 1,4-butandiol udgør.

### **Udledning af 1,4-butandiol**

Fra tabel 3.1 ses det generelt at 1,4-butandiol kun meget sjældent vil befinde sig i atmosfæren grundet det lave damptryk, samt at kun en meget lille del vil fordele sig i sediment, hvilket K<sub>ow</sub> også viser.

Udledning af 1,4-butandiol til vand vil, som uddybet i kapitel 3, primært forblive i vandet. Dette betyder at det har stor betydning for det akvatiske miljø, hvor stor en skade 1,4-butandiol gør, da 1,4-butandiol ved forskellige former for udledning vil blive fordelt til vand. Når 1,4-butandiol udledes til jord eller luft, vil det fordele sig til jord og vand. Dette betyder at det også er relevant at vide hvor øko-toksisk 1,4-butandiol er for planter, når skadesvirkningen på miljøet skal bedømmes.

## Det akvatiske miljø

For at bestemme skadesvirkningen i det akvatiske miljø, er det vigtigt at se på hvordan koncentrationen af et stof påvirker de forskellige organismer i det akvatiske miljø. Da 1,4-butandiol har en lav  $K_{ow}$ , vil der ikke ske nogen ophobning af stoffet i fisk, det er derfor ikke relevant at komme ind på akkumulationsskadesvirkninger, da disse er ikke-eksisterende. Påvirkningen af organismer i det akvatiske miljø, såsom fisk, kan bedømmes ud fra  $LC_{50}$ . Som det ses af tabel 3.3 og som uddybet i kapitel 3, så blev  $LC_{50}$  i det forsøg vi har refereret bestemt til  $> 100$  mg/L. Dog var der ingen observerede toksiske symptomer eller dødsfald ved denne koncentration, det er derfor en lidt misvisende  $LC_{50}$ , der udelukkende vidner om at der skal tilføres store koncentrationer for at opnå toksiske effekter på fisk. Når der ses på andre organismer i det akvatiske miljø, eksempelvis alger og dafnier, undersøger man  $EC_{50}$ . Som det bliver omtalt i kapitel 3, og fra data på tabel 3.3, er den laveste  $EC_{50}$  blevet bestemt til  $> 85$  mg/L, ud fra det forsøg på dafnier hvor der ses på kronisk toksikologisk effekt på reproduktionsevnen.

Da der ikke er fundet NOEC for fisk, blev NOEC fra forsøget med dafnier brugt til at finde PNEC. NOEC er, som det fremgår af tabel 3.3,  $> 85$  mg/L, det ses dermed igen at meget store koncentrationer kræves for at opnå toksiske effekter.

Vores reference har brugt NOEC fra forsøget med dafnier og tilføjet en værdiansættelsesfaktor på 100 for at finde PNEC. Dette har givet en PNEC på  $> 0,85$  mg/L.

For at kunne vurdere hvorvidt 1,4-butandiol udgør en reel risiko, i det omfang det bruges, beregner man en  $PEC_{Local}$ . Dette er et udtryk for den højest mulige miljø-koncentration i "worst case". I vores reference er denne, som beskrevet i kapitel 3, blevet beregnet til  $1,1 \times 10^{-3}$  mg/L.

Som det er beskrevet i kapitel 3, kan  $PEC_{Local}$  og PNEC sammenlignes, og det kan dermed vurderes hvorvidt 1,4-butandiol er skadeligt for miljøet i det omfang det bruges. Da PNEC er  $> 0,85$  mg/L og  $PEC_{Local}$  er  $1,1 \times 10^{-3}$  mg/L, vil 1,4-butandiol, i den mængde det bruges, ikke udgøre nogen risiko for det akvatiske miljø, idet  $PEC_{Local}$  er meget lavere end PNEC. Dette vises også med RQ, som i dette tilfælde er  $1,29 \times 10^{-3}$ , da dette er langt under 1, vil udledning af 1,4-butandiol ikke forårsage nogen risiko for vandlevende organismer.

## **Jordmiljøet**

Eftersom 1,4-butandiol også kan befinde sig i jordmiljøet, er det relevant at se på påvirkningen af organismer i jordmiljøet, når skadesvirkningen bedømmes. Da der ikke vil ske nogen ophobning af 1,4-butandiol i sediment, pga. den lave  $K_{ow}$ , er det ikke relevant at se på bioakkumulationsskadesvirkninger.

Som det fremgår af kapitel 3, og som vist på figur 3.1, 3.2 og 3.3, nedbrydes 1,4-butandiol meget effektivt af forskellige jordbakterier ved udledning til jord. Ydermere er 1,4-butandiol klassificeret som et hurtigt bio-nedbrydeligt stof, der er nedbrudt 100 % efter 14 dage ved optimale betingelser.

Da det er muligt at 1,4-butandiol fordeler sig til jordmiljøet, er det relevant at se på hvorledes koncentrationen af stoffet påvirker de planter der gror i jorden. Som det ses på figur 3.4 og 3.5, er der kun en ubetydelig påvirkning på væksten af radise frø helt op til en koncentration på 1 %, og selv ved en koncentration på 5 % er vækstraten over 50 %.

Sammenlignet med de andre nedbrydningsprodukter af plastik fra den brugte reference, er 1,4-butandiol det eneste stof hvor vækstraten ikke er 0 % ved en 5 % opløsning.

Dette viser at 1,4-butandiol ikke har stor toksisk virkning på planter, da der skal meget høje koncentrationer til før en betydelig effekt, i form af hæmning på vækst, opnås.

## ***Humantoksikologi***

I kapitel 4 beskrives de fysiologiske/neurologiske påvirkninger, samt metabolismen af 1,4-butandiol behandlet. Dette er relevant at gennemgå, da 1,4-butandiol findes i forbrugerprodukter såsom plastik. Casen, der er valgt i dette projekt, viser relevansen for at vurdere hvorledes indtagelse af 1,4-butandiol påvirker mennesker.

## **Metabolisering**

Som beskrevet i kapitel 2 og 4, er 1,4-butandiol en alkohol og metaboliseres i samme trin og af de samme typer enzymer som ethanol. Først metaboliseres 1,4-butandiol til en aldehyd, derefter metaboliseres det videre til carboxylsyren, GHB. Det endelige slutprodukt af metaboliseringen vil, ligesom for ethanol, være  $CO_2$  og  $H_2O$ , som beskrevet i kapitel 4.

Metaboliseringen af 1,4-butandiol, kan som uddybet i kapitel 4, ske via to forskellige metaboliseringsveje. Én vej fra blodet til leveren, hvor det herefter metaboliseres som beskrevet i kapitel 4.

Den anden vej er fra blodet, henover blod-/hjernebarrieren og ind i hjernen hvor det metaboliseres som beskrevet i kapitel 4.

Begge metaboliseringsveje danner på et stadie GHB, men kun metabolisering i hjernen forårsager en påvirkning.

Eftersom metaboliseringen bliver styret af enzymer, er det muligt at blokere metaboliseringen, enten i leveren eller i hjernen, med andre kemiske stoffer der agerer som inhibitorer.

Ethanol og pyrazol virker som inhibitorer for metabolismen der foregår i leveren, og dermed vil den primære metabolisering ske i hjernen.

Disulfiram agerer derimod som inhibitor for metaboliseringen i hjernen, og dermed vil den primære metabolisering foregå i leveren.

### **Neurologisk effekt af GHB**

I hjernen interagerer GHB med GABA-receptorerne, som omtalt i kapitel 4. Dette medfører en påvirkning af de nervecentre hvor der findes GABA-receptorer dvs hippocampus, hjernestammen og cerebellum. Disse nervecentre har forbindelse til hukommelse, respiration, vågenhed, blodtryk samt balanceevne.

En koncentration af GHB i hjernen vil derfor påvirke disse kropsfunktioner, påvirkningen vil tiltage desto højere koncentrationen er.

1,4-butandiol er, som nævnt i kapitel 2 og 4, mindre polært end GHB, hvilket gør at 1,4-butandiol lettere kan passere blod-/hjernebarrieren. Konsekvensen af dette er at der skal være en større koncentration af GHB end af 1,4-butandiol for at opnå den samme koncentration i hjernen. Dette tydeliggøres ved sammenligning af LD<sub>50</sub> for hhv. GHB og 1,4-butandiol. Som nævnt i kapitel 4, er LD<sub>50</sub> for 1,4-butandiol 1,8 g/kg kropsvægt, hvorimod LD<sub>50</sub> for GHB er 2 g/kg kropsvægt. Dette betyder også at 1,4-butandiol, udelukkende bedømt ud fra LD<sub>50</sub>, er mere humantoksisk end GHB.

Til sammenligning skal en voksen mand på 80 kg indtage 144 g 1,4-butandiol for at opnå LD<sub>50</sub>, mens han skal indtage 160 g GHB for at opnå LD<sub>50</sub>. Indenfor den biologiske usikkerhed, er disse værdier imidlertid identiske, da forskellen er minimal.

Eftersom 1,4-butandiol er et neurotoksisk stof, der bliver brugt i forbrugerprodukter, er det relevant at se på om den aktuelle eksponering for stoffet er skadelig.

### **Case sammenholdt med forsøgsresultater**

I dette projekt har vi, som førnævnt, taget udgangspunkt i en case hvor eksponeringen af 1,4-butandiol kom fra legetøjsperler, Bindeez Perler. Da børn vil være eksponeret for disse perler, er der en risiko for at børnene vil indtage perlerne. Som nævnt i kapitel 1, skal Bindeez Perlerne ikke stryges, børn vil derfor kunne lege med disse perler uden opsyn af voksne.

Af kapitel 4 vides det at der frigives 0,01 g 1,4-butandiol i løbet af de første 48 timer, ved indtagelse af 1 Bindeez Perle.

Det er især nødvendigt at se på hvor mange perler der skal indtages for at opnå LD<sub>50</sub>, for at finde frem til om den aktuelle eksponering af 1,4-butandiol er sundhedsskadelig. Da 1,4-butandiol som skrevet har en lavere LD<sub>50</sub> end GHB, vil det være nok at se på den mængde perler der skal indtages for at opnå denne LD<sub>50</sub>. Eftersom perlerne er markeret som uegnede for børn under 3 år, tages der i denne rapport udgangspunkt i et barn på 4 år. Som beskrevet i kapitel 4, er gennemsnitsvægten for en pige på 4 år 17 kg. LD<sub>50</sub> er som nævnt 1,8 g/kg kropsvægt, altså skal et barn indtage 30,6 g 1,4-butandiol. Da der frigives 0,01 g pr. perle, skal barnet altså indtage 3060 perler for at opnå LD<sub>50</sub>. Dette er et meget stort antal perler, dermed er risikoen for at den aktuelle eksponering af 1,4-butandiol fra legetøjsperlerne vil forårsage dødsfald yderst lille. LD<sub>50</sub> er dog blot et mål for hvornår 50 % er døde, allerede ved LD<sub>1</sub> er der 1 % personer der er døde.

Ud fra museforsøgene, beskrevet i kapitel 4, var der ved 0,2 g 1,4-butandiol pr. kg kropsvægt, tab af "rightning reflex". Dog er det ikke sikkert at de samme forhold vil være gældende for mennesker.

Hvis dette overføres til et 4-årigt barn på 17 kg, vil dette svare til et indtag af 3,4 g 1,4-butandiol. Denne koncentration af 1,4-butandiol opnås, som beskrevet i kapitel 4, ved indtagelse af 340 perler.

Dette er stadig et stort antal perler, men sammenholdt med den case der er valgt til dette projekt, stemmer det til dels overens med journalerne fra hospitalerne. Som beskrevet i kapitel 4, kastede begge børn op mod 100 perler op.

Det kunne dog diskuteres hvorvidt 1,4-butandiolen i Bindeez Perler er den største fare ved perlerne. Eftersom perlerne klumper sammen ved kontakt med vand, en anden sundhedsmæssig risici være sammenklumpning af perler i hals, tarme eller mave. Det ville kræve langt færre perler for at opnå kvælning eller forstoppelse, end de 340 perler der skal til for at opnå en forgiftning. Derfor ville et dødsfald forårsaget af 1,4-butandiol være endnu mindre sandsynligt, da der formodentlig ville ske en kvælning eller forstoppelse lang tid inden.

## **5.2: Konklusion**

Hvis man udelukkende ser på LD<sub>50</sub> for 1,4-butandiol og GHB, er de to stoffer indenfor en biologisk usikkerhed identiske. Der skal dog indtages meget høje doser 1,4-butandiol for at opnå en toksisk effekt, hvilket gør at stoffet ikke er videre toksisk.

I miljøet udgør 1,4-butandiol ikke nogen risiko, da det er hurtigt bio-nedbrydeligt, ikke flygtigt og ikke umiddelbart har nogen toksiske effekter på akvatiske organismer i den mængde 1,4-butandiol anvendes.

Ud fra vores undersøgelser af litteraturen vedrørende den aktuelle eksponering af 1,4-butandiol giver den manglende miljø- og sundhedsmæssige risiko ved brugen af 1,4-butandiol ikke anledning til at forslå ændringer i praksis. Dog viser de få tilfælde af forgiftninger hos børn at der er grund til opmærksomhed.

### **5.3 Perspektivering**

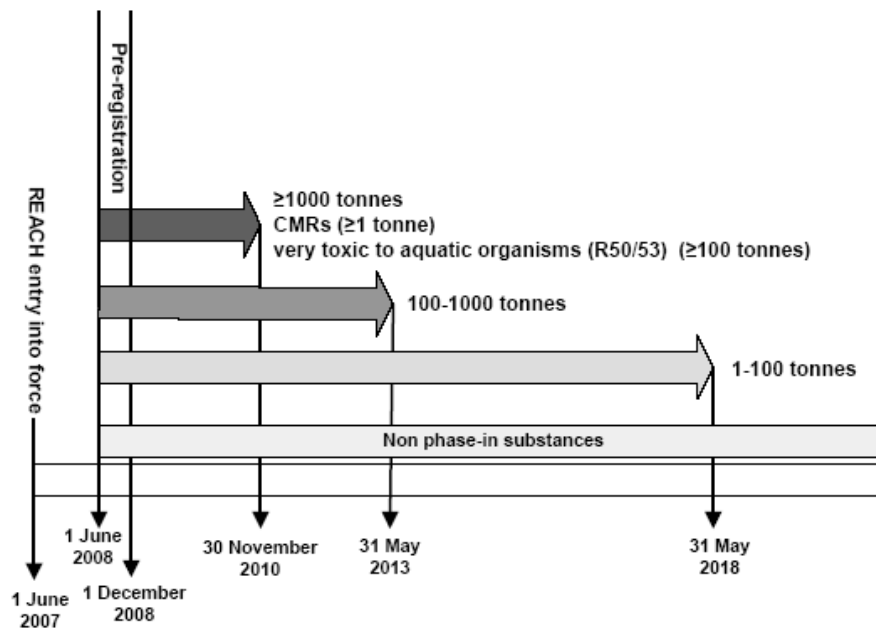
Vores interesse for at arbejde med netop 1,4-butandiol blev vakt af en populistisk artikel i et dansk tabloid. Artiklen beskrev med rædsel, at den velkendte legetøjsforretning Fætter BR solgte "narko-perler" til børn. Producentens respons var, at det var en uheldig fejl, der var sket på fabrikken i Kina. Der skulle aldrig have været 1,4-butandiol i perlerne, det skulle have været 1,5-pentandiol. 1,5-pentandiol har de samme kemiske egenskaber som 1,4-butandiol. De virker begge som blødgørere i perlerne, men i metaboliseringsprocessen for 1,5-pentandiol forekommer GHB ikke som mellemprodukt.

Uden de store anstrengelser fandt vi dog hurtigt frem til, at 1,4-butandiol med en pris på 226 kr/L er væsentlig billigere end 1,5-pentandiol med en pris på 600 kr/L (Sigma-aldrich, 2007). Dette mener vi, giver grundlag for at sætte spørgsmålstegn ved, om det nu egentlig var en ubevidst fejl.

Et nyligt tegn på en mindre ubevidst "fejl," som også er i sket i Kina, er i mejeribranchen, hvor store mængder melamin endte i mælkepulver. Producenterne havde bevidst tilsat melamin til mælkepulver for at opnå en højere proteinprocent, og således få et dårligt produkt til at fremstå bedre. Samtidig afregnes mælkepulveret efter proteinprocenten, så dermed tjente de flere penge ved kunstigt at hæve proteinindholdet. (Primdal, 2008)

I takt med øget opmærksomhed på kemikaliers skadesvirkning, sættes der større fokus på at finde en effektiv metode til at undersøge, kontrollere og lovgive omkring kemikalier. Det seneste tiltag indenfor lovgivning er: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances, REACH.

REACH er et kemisk register og lovgivning, som bygger på information fra producenter og importører. I REACH opdeler man kemikalier i forskellige kategorier, alt efter hvor store mængder der bruges, og i samme rækkefølge bliver de prioriteret til analyse, som vist i figur 5.1 herunder.



Figur 5.1 viser inddelingen af kemikalier i forhold til REACH, hvor kemikalier bliver inddelt alt efter hvor store mængder der bruges (Banta, 2008).

Det ses af figur 5.1, at idet man vælger at analysere de kemikalier der bruges i størst mængde, så bliver de kemikalier vi bliver eksponeret mest for, analyseret først. Udover dette, har man også valgt, at analysere de kemikalier der er meget farlige for akvatiske organismer, på trods af at de ikke bliver brugt i lige så store mængder. Man undersøger også kemikalier, der kan give kræft, mutationer eller som interfererer med kroppens reproduktionsfunktion, CMR'er, i så lave mængder som 1 ton/år.

I arbejdet med lovgivningen vedrørende kemikalier, arbejdes der med det såkaldte forsigtighedsprincip: "Better safe than sorry". Et eksempel på denne politik er phthalater, der først blev anset som ufarlige, da de ikke har nogen akut giftvirkning. Senere EU-risikovurderinger har dog vist, på baggrund af dyreforsøg, at visse phthalater har kroniske giftvirkninger (Miljøstyrelsen, b).

Derfor er der nu restriktioner på brugen af phthalater.

Der laves altså restriktioner baseret på "worst case" scenarier og indicier. Dette betyder i bedste fald, at vi undgår at gentage fortidens synder, men der kan være risiko for, at man forbyder stoffer, der reelt ikke udgør nogen risiko for mennesker eller miljø.

Som forbruger er der ingen diskussion om hvorvidt tvivl vedrørende et kemikalie altid skal resultere i restriktioner, skadeligt indtil bevidst uskadeligt. Mens der for producenter altid er profitten og dermed en tilbøjelighed til at arbejde med ideen:

Uskadeligt indtil bevidst skadeligt. I artikler som den om "narko-perler" til børn, er den samme dobbelthed til stede. På den ene side hensynet til forbrugerne, på den anden side hensynet til muligheden for innovation. På den ene side er det nødvendige artikler, men samtidig er det også artikler, der kan være med til at skabe ubegrundet nervøsitet omkring brugen af kemikalier.

Verden omkring os består af kemi. Det vigtige at huske er, at kemi langt fra kun er "væmmelig", men at der findes kemiske stoffer, der gør langt mere ondt end godt. Netop derfor er det utrolig vigtigt, at der konstant holdes øje med udviklingen i syntetiske kemiske stoffer, og ikke mindst brugen af disse. Det er på den måde yderst positivt, at der bliver reageret ved det mindste tegn på, at et stof kan udgøre en miljø- eller sundhedsmæssig risiko. Men det er præcis lige så vigtigt at anerkende, at denne risiko til tider kan vise sig at være så minimal, at det ikke giver grundlag for yderligere tiltag. Dog er det, ligesom alt andet her i livet, vigtigt at bruge sin sunde fornuft.

I tilfældet med Bindeez Perler er risikoen for en reel livsfarlig 1,4-butandiolforgiftning meget lille, mens det må formodes at risikoen for at perlerne klumper sig sammen i hals og svælg er større. Der er derved større risiko for kvælning end forgiftning.

Vi er som før nævnt omgivet af kemikalier, og hvis disse bruges forkert, kan det få miljø- eller sundhedsmæssige konsekvenser. Vi kan undersøge og teste fra nu af og til dommedag uden nogensinde at finde frem til, om et stof er 100 % sikkert for mennesker og miljø. Det er det evige dilemma; vi kan intet bevise, kun forsøge at modbevise det modsatte. Netop derfor er det vigtigt, at man altid vælger det sikreste alternativ. Med hensyn til Bindeez

Perler kan man sagtens argumentere for, at risikoen for forgiftning med 1,4-butandiol er så lille, at det i realiteten ikke er et problem; men når der nu er et alternativ, 1,5-pentandiol, som ikke udgør nogen risiko for forgiftning overhovedet, er det et bedre alternativ end 1,4-butandiol. Det helt centrale ved denne form for risikominimering er, at man sørger for at foretage en tilbundsgående analyse af hele problemet, før man begynder at optimere de enkelte dele. I det konkrete eksempel vil kemikerens løsning være at anvende 1,5-pentandiol i stedet. En mere facetteret analyse af perlerne ville muligvis have ført til, at det i virkeligheden er selve virkningsmekanismen, at perlerne klæber sammen ved kontakt med vand, der er det centrale problem.

Hvis perlerne risikerer at kvæle børn, der sluger et antal på én gang, er dette muligvis en langt større risiko, end muligheden for forgiftning ved enkeltvis indtagelse af et stort antal perle, og dermed skal hele produktet nytænkes.

## Referenceliste

Alexander, J., S. A. Anderssen, A. Aro, W. Becker, M. Fogelholm, N. Lyhne, H. M. Meltzer, A. N. Pedersen, J. I. Pedersen og I. Þórsdóttir (2004): "Nordic Nutrient Recommendations 2004" (4. udgave). Scanprint, Nordic Council of Ministers, København.

Banta, G.: "Environmental Health, Pollution, and Ecotoxicology". Roskilde Universitet, Roskilde. PP-show til forelæsning (set den 13.11.08).

Carlsen, L. (2008) vejleder, personlig meddelelse, professor ved Roskilde Universitet.

Botkin, D. B., E. A. Keller: "Environmental Science Earth as a Living Planet" (6. udgave). John Wiley & Sons Ltd, Chichester.

Carai, M. A. M., G. Colombo, R. Reali, S. Serra, I. Mocci, M. P. Castelli, G. Cignarella og G. L. Gessa (2002): "Central effects of 1,4-butanediol are mediated by GABA<sub>B</sub> receptors via its conversion into  $\gamma$ -hydroxybutyric acid". *Eur. J. Pharmacol.*, **441**, 157.

Carai, M. A. M., C. Lobina, P. Maccioni, C. Cabras, G. Colombo og G. L. Gessa (2008): " $\gamma$ -Aminobutyric Acid<sub>B</sub> (GABA<sub>B</sub>)-Receptor Mediation of Different In Vivo Effects of  $\gamma$ -Butyrolactone". *J. Pharmacological Sci.*, **106**, 199.

Chin M., R. Kreutzer og J. Dyer (1992): "Acute poisoning from gamma-hydroxybutyrate in California". *West J. Med.*, **156**, 380.

Davis, S., J. Botton, P. I. Dargan, H. Ovaska, J. Ramsey, W. D. Holt og D. M. Wood (2007): "Analysis of Biological Samples and Beads from a Case of Bindeez Beads". *Clinical Toxicology*, **45**, 31.

Ekstrabladet.dk (2007): "BR solgte narko-perler til børn".  
<http://ekstrabladet.dk/kup/forbrug/article445034.ece> (set den 02.12.08).

Erowid.org (2007): "GHB Vault".

[http://www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb\\_chemistry.shtml](http://www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb_chemistry.shtml) (set den 16.10.08).

Gunja, N., E. Doyle, K. Carpenter, O. T. Chan, S. Gilmore, G. Browne og A. Graudins (2008): "γ-Hydroxybutate poisoning from toy beads". *Med. J. Australia*, **188**, 54.

HELM AG (2007): "EC safety data sheet". <http://www.helm.com.tr/images/ch3.pdf> (set den 28.09.08).

Hort, E. V. og P. Taylor (2000): "Acetylene-Derived Chemicals". *ECR* (4. udgave), **1**, 195.

Hughes, J. (2004): "Slowing down and reversing the clock with G.H.B":  
<http://www.rajeun.net/ghb.html> (set den 12.12.08).

The Human Metabolome Project: "Showing metabocard for 4-Hydroxybutyric acid (HMDB00710)". <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB00710> (set den 29.10.08).

ICIS news: "Ethanol CAS No: 64-17-5".

<http://www.icis.com/v2/chemicals/9075284/Ethanol.html> (set den 23.10.08).

Ishikawa, K. (2000): "SIDS Initial Assessment Report 1, 4-butanediol", SIDS.

J M Loveridge plc (2002): "Safety Data Sheet Ethanol".

<http://www.jmlloveridge.com/cosh/Ethanol.pdf> (set den 23.10.08).

Kohen, A. (2007): "Introduction to Organic Molecules and Functional Groups". University of Iowa, Iowa City, Iowa. [http://www.uiowa.edu/~c004121/notes/ch03\\_2.pdf](http://www.uiowa.edu/~c004121/notes/ch03_2.pdf) (set den 02.12.08).

Mal-Nam, K., L. Boo-Young, L. Han-Sup og Y. Jin-San (2001): "Toxicity and biodegradation of products from polyester hydrolysis". *J. Environ. Sci. Health*, **36**, 447.

Maxwell, R. og R. H. Roth (1971): "Conversion of 1,4-butanediol to  $\gamma$ -hydroxybutyric acid in rat brain and peripheral tissue". *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 1521.

Miljøstyrelsen, a: "Massestrømsanalyse af glykolethere"

<http://www2.mst.dk/common/Udgivramme/Frame.asp?http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2003/87-7972-487-6/html/kap03.htm> (set den 17.12.08)

Miljøstyrelsen, b: "PVC og ftalater".

<http://www.mst.dk/Kemikalier/Fokus+paa+saerlige+stoffer/PVC+og+ftalater/> (set den 03.12.08).

Morgenthaler, J., D. Joy (1994): "Better Sex Through Chemistry". Smart Publications, Petaluma, CA.

Mxbom.dk: "Udvalgte R og S sætninger". <http://www.mxbom.dk/rs.pdf> (set den 04.12.08).

OECD (1984a): "Alga, Growth Inhibition Test", report 201.

OECD (1984b): "Daphnia sp., Acute Immobilisation Test and Reproduction Test", report 202.

OECD (1992): "Fish, Acute Toxicity Test", report 203.

Publikationskontoret for EU (2002): "Kommissionens beslutning af 11. juli 2001 om en fusions forenelighed med fællesmarkedet og EØS-aftalen". *EF-Tidende*, **132**, 45.

Persson, S., A. Eriksson, N. Hallgren, A. Eklund, A. Berkowicz og H. Druid (2001): "GHB – farlig, beroendeframkallande och svårkontrollerad »partydrog«". *Läkartidningen*, **98**, 4026.

Primdal, A. M. (2008): "Tusindvis af spædbørn er ramt af kinesisk mælkepulverskandale". *Ingeniøren*. <http://ing.dk/artikel/91293-tusindvis-af-spaedboern-er-ramt-af-kinesisk-maelkepulverskandale?highlight=melamin+i+m%E6lkepulver> (set den 03.12.08).

Rindom, H. (2004): "Rusmidlernes biologi" (3. udgave). Scanprint, Sundhedsstyrelsen, København.

Sigma-aldrich (2006): "Aldrich – Advancing Science, Handbook of the Chemicals".  
Produktkatalog

Struys, E. A., N. M. Verhoeven, E. E. W. Jansen, H. J. T. Brink, M. Gupta, T. G. Burlingame, L. S. Quang, T. Maher, P. Rinaldo, O. C. Snead, A. K. Goodwin, E. M. Weerts, P. R. Brown, T. C. Murphy, M. J. Picklo, C. Jakobs og K. M. Gibson (2006): "Metabolism of  $\gamma$ -hydroxybutyrate to D-2-hydroxyglutamate in mammals: further evidence for D-2-hydroxyglutarate transhydrogenase". *Metabolism Clinical and Experimental*, **55**, 353.

Syracuse Research Corporation: <http://esc.syrres.com/interkow/webprop.exe?CAS=110-63-4> (set den 30.11.08).

Thai, D., J. E. Dyer, P. Jacob og Haller (2007): "Clinical Pharmacology of 1,4-Butanediol and Gamma-hydroxybutyrate After Oral 1,4-Butane Administration to Healthy Volunteers". *Nature*, **81**, 178.

Weast, R. C., (2006): "CRC Handbook of Chemistry and Physics" (87. udgave). CRC Press, Boca Raton, Florida.

3DMET – A three-dimensional-structure database of natural metabolites: "3DMET: B00216". [http://www.3dmet.dna.affrc.go.jp/bin2/show\\_data.e?acc=B00216](http://www.3dmet.dna.affrc.go.jp/bin2/show_data.e?acc=B00216) (set den 29.10.08).

## Appendiks

### Ordliste

**Analog:** Som ligner noget andet på et el. flere punkter.

**Blood count/complete blood count:** En test hvor lægen får informationer om antallet af celler i en patients blod. Selve testen udføres ved at en blodprøve sendes til et laboratorium, hvor en laborant laver en hemogram over prøven. Hemogram er et diagram over hvor mange blodlegemer, der findes i blodet og fordelingen af de forskellige typer blodlegemer.

**Cerebellum:** Lillehjernen.

**Computer Tomography:** En scanning der giver 3D af hjernen vha. røntgenstråler. Kaldes også CT- og CAT scanning.

**EC<sub>50</sub>, effective concentration:** Effektiv koncentration, dvs. den koncentration, der medfører at 50 % af den udsatte population opnår den ønskede effekt, det værende enten positiv eller negativ alt efter forsøget.

**Elektrofil:** Et molekyle som er i stand til at modtage en elektron i en kemisk reaktion.

**GABA-receptor:** En receptor der findes i hjernen. Kan påvirkes af et af kroppens transmitterstoffer. Receptoren kan også påvirkes af andre udefra kommende stoffer. GABA-receptorer findes primært i hippocampus, truncus encephali og cerebellum.

**Haplotype:** Et kromosom der ikke fungerer på samme måde ved én gruppe mennesker som ved resten af befolkningen.

**Hippocampus:** En del af det limbiske system

**Homozygot** Et individ, hvor de allele gener for en bestemt arveegenskab er ens, siges at være homozygot. Det skrives fx med genotypen AA eller aa.

**Inhibitor:** Et stof der hæmmer biologiske processer. Fx hæmmer enzymeres evner til at katalysere reaktioner.

**LC<sub>50</sub>, lethal concentration:** Dødelig koncentration, dvs. den koncentration, der medfører at 50 % af den udsatte population dør.

**LD<sub>50</sub>, lethal dose:** Dødelig dosis for 50 % af den udsatte population, dvs. den dosis, der medfører at 50 % af populationen dør.

**NOEC:** No Observed Effect Concentration. Den mindste koncentration, hvorved der ikke blev set nogen effekt.

**Nukleofil:** Et molekyle som er i stand til at donere en elektron i en kemisk reaktion.

**”Onset of rightning reflex”:** Er defineret som tidspunktet hvor musene/rotterne mister ”rightning reflex”.

**PEC<sub>local</sub>:** Local Predicted Environmental Concentration. Den forventede koncentration i det lokale miljø, i ”worst case”.

**Phytotoksisitetstest:** Test af hvor giftigt eller hæmmende på vækst et stof er.

**Placeboeffekt:** Den psykologiske effekt ved bevidst indtagelse af medikamenter.

**PNEC:** Predicted No Effect Concentration. Den forventede koncentration af et stof, hvorved der ingen påvirkning sker.

**Precursor:** Et stof der ved en reaktion kan syntetisere et andet stof som stoffet selv er precursor til.

**”Recovery of rightning reflex”:** Når musene/rotterne genvinder evnen til at kunne rejse 3 gange i løbet af 60 sekunder.

**”Rightning reflex”:** Angående dyr som mus og rotter: Evne til at rejse sig på mindst tre ben fra liggende tilstand på ryggen.

**RQ:** Risikokoefficienten, et udtryk for den potentielle risiko for vandlevende organismer ved udledning af et stof.

**”Sleep time”:** Er den tid der går fra ”onset of rightning reflex” til ”recovery of rightning reflex”

**Synapsekløft:** Det mellemrum hvor der kan sendes signaler mellem 2 nerveceller.

**Trofiske niveauer:** Trin i fødekæde.

**Truncus encephali:** Hjernestammen.

**Værdiansættelsesfaktor:** En faktor der tilføjes, for at være sikker på at opnå en tilpas lav PNEC, da der ikke var data tilgængelige for kronisk toksikologiske effekter på fisk.