

- 1978: 1. **Ingvar Lundberg:**
Antimon. En litteraturstudie över medicinska och toxikologiska erfarenheter.
2. **Anders Jansson:**
Bestämning av infångningsförmåga – punktutslag till en slagborrmaskin.
3. Exposition för xylene
Irma Åstrand, Jörgen Engström och Per Övrum:
I. Upptag, distribution och elimination hos människa
Jörgen Engström och Rasmus Bjurström:
II. Koncentration i underhudsfett
Francesco Gamberale, Görel Annwall och May Hultengren:
III. Effekter på centralnervösa funktioner.
4. **Lars Olander:**
Dragskåp. Funktion-Installation – Handhavande
5. **Åsa Kilbom:**
Lungfunktion och arbetsförmåga hos dammexponerade individer med och utan silikos i tidigt stadium.
Åsa Kilbom, Olof Vesterberg och Alf Askergren:
Alfa-1-antitrypsin i serum och rökvanor hos dammexponerade individer med och utan silikos.
6. Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 4. Gasbägs svetsning i aluminium och aluminiumlegeringar.
Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Tom Bellander och Hans Hayenhjelm:
I. Kartläggning av luftföroreningar.
Bengt Sjögren och Åke Swensson:
II. Medicinsk undersökning.
7. **Sven Alenius, Per Höjerdal:**
Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga-mätmetod och resultat.
8. Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 5. Svetsning i rostfritt stål med metallbägs svetsning och gasbägs svetsning.
Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne och Tom Bellander:
I. Kartläggning av luftföroreningar.
Bengt Sjögren och Åke Swensson:
II. Medicinsk undersökning av svetsare. Metallbägs svetsning i rostfritt material.
9. **Carl-Johan Göthe:**
Fibros damm och dess biologiska effekter.
10. **Francesco Gamberale, Bengt Knave, Sven Bergström, Elisabeth Birke, Anders Iregren, Birgitta Kolmodin-Hedman och Arne Wennberg:**
Exposition för elektriska fält.
11. **Jörgen Engström, Rasmus Bjurström, Irma Åstrand och Per Övrum:**
Exposition för styren.
Upptag, distribution och elimination.
Koncentration i underhudsfett.
Jörgen Engström, Irma Åstrand och Ewa Wigaeus:
Exposition för styren i plastindustri.
Upptag i kroppen och koncentration i underhudsfett.
12. **Sven Carlsöö, Jan-Erik Hansson och Magnus Uppsäll:**
Optimala arbetsområden vid manövrering av handreglage.
13. **Åsa Kilbom:**
Kliniskt-fysiologiska undersökningsmetoder vid utredning av pneumoconios
14. **Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Björn Bergström, Bengt-Olov Hallberg och Sigvard Lantz:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 6. Bägs svetsning av järnvägsräler vid statens järnvägar, kartläggning av luftföroreningar.
15. **Tohr Nilsson:**
Effekten på olika fysiologiska parametrar av manuellt arbete med arbetsobjekt placerat på olika höjd över golvet.
16. **Inger Söderberg, Berit Calissendorff, Stig Elofson, Bengt Knave och Karl Gösta Nyman:**
Mikroskoparbete. I. Utredning av ögonbesvär hos mikroskopoperatörer på en elektronisk industri.
17. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
18. **Lars Jansson:**
Bestämning av infångningsförmåga – Partikelstorleksfördelningar och -koncentrationer vid svetsning med och utan olika punktutslag samt funktion hos några avskiljare och ventilations-system.

10.

Xylen

Helsingfors september 1979

ISBN 91-7464-068-2
ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Nils Lundgren
Redaktionskommitte: Francesco Gamberale, Gösta Lindstedt,
Åke Swensson, Ulf Ulfvarson och Irma Åstrand

Nordiska Ministerrådet beviljade, efter förarbete av en arbetsgrupp från år 1977 anslag för ett projekt att ta fram och värdera föreliggande litteratur till ett dokumentationsunderlag för fastställande av hygieniska gränsvärden. För att leda detta arbete bildades en expertgrupp med följande medlemmar:

Åke Swensson, ordf.	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetskyddsstyrelsen Stockholm
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Hellerup
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet København
Ulf Ulfvarsson	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetskyddsstyrelsen Stockholm
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen skulle vara att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om ett hygieniskt gränsvärde. Expertgruppen skulle däremot inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid arbetsmedicinska avdelningen, Arbetskyddsstyrelsen, Stockholm.

Värderingen av det insamlade materialet och utarbetandet av ett preliminärt dokumentutkast, som utgjort underlag för expertgruppens ställningstaganden, har utförts på expertgruppens uppdrag vid instituten i de olika länderna på gruppdeltagarnas ansvar.

Endast sådana artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av med dr Vesa Riihimäki, Institutet för Arbetshygien och fil kand Kerstin Engström, Åbo Regioninstitut för Arbetshygien.

Dokumentförslaget diskuterades vid expertgruppens möte 1978-12-7--8 och antogs efter bearbetning vid gruppens möte 1979-04-18--19 i sin nuvarande form.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	Sida
BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	8
TOXIKOLOGI	8
1. METABOLISK MODELL	8
1.1. Upptag	9
1.1.1. Andningsorgan	9
1.1.2. Mag-tarmkanal	9
1.1.3. Hud	9
1.2. Distribution	10
1.3. Biotransformation	10
1.4. Eliminering	12
1.4.1. Andningsorgan	12
1.4.2. Njurar	13
1.4.3. Andra utsöndringsvägar	13
1.5. Biologiska halveringstider	13
1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen	14
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	16
3. ORGANEFFEKTER	16
3.1. Hud och slemhinnor	17
3.2. Andningsorgan	17
3.3. Lever	17
3.4. Njurar	18
3.5. Blod och blodbildande organ	18
3.6. Mag-tarmkanal	19
3.7. Hjärta och blodkärl	19
3.8. Centrala nervsystemet	19
3.9. Perifera nervsystemet	20
3.10. Reproduktionsorgan	21
3.11. Foster	21
3.12. Övriga organ	21

4.	ALLERGI	22
5.	GENOTOXISKA EFFEKTER	22
6.	CANCEROGENA EFFEKTER	22
7.	EXPONERINGSINDIKATORER	23
7.1.	Lufthalter	23
7.2.	Biologiska indikatorer	23
8.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	24
8.1.	Effekter av korttidsexponering	26
8.2.	Effekter av långtidsexponering	26
9.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	26
10.	SAMMANFATTNING	28
11.	SUMMARY	28
12.	LITTERATURFÖRTECKNING	29
Appendix I.	Hygieniska gränsvärden för xylen i olika länder	39
Appendix II.	Analysmetoder	40
Appendix III.	Provtagning	41

BAKGRUND

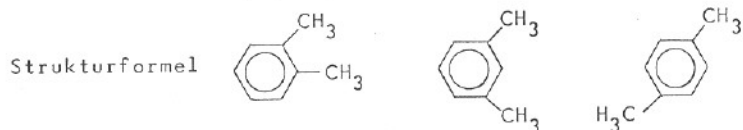
Xylen härstammar huvudsakligen från petroleum men också till en liten del från stenkol. Teknisk xylen är en blandning av olika isomerer samt etylbensen. En stor del (70 %) av totalproduktionen av xylen går till framställning av rena isomerer medan resten används som blandning ("mixed xylens") (106). Denna typ av blandad xylen är ett av våra vanligaste lösningsmedel i färger och lacker i blandning med andra kolväten (46). Xylen förekommer i en mängd olika typer av lacker och dess andel i lacket varierar från 5 - 60 % beroende på typen (98). Förutom som lösningsmedel används blandad xylen inom måleribranschen även i stora kvantiteter som förtunningsmedel. Blandad xylen förekommer också som lösningsmedel i lim, tryckfärger samt i spritpennor. Xylen används i gummi- och läderindustrin samt i histologiska laboratorier. Xylen ingår ofta som komponent i rengöringsmedel (97). När xylen används som utgångsmaterial för kemisk produktion är det främst rena isomerer som utnyttjas; p-xylen går till framställning av tereftalsyra, o-xylen till ftalsyraanhydrid- och m-xylen till isoftalsyraframställning (106).

Exponeringen vid målning med xylenhaltiga färger kan bli rätt avsevärd. Arbetsmetoden påverkar exponeringsgraden. Sålunda ger sprutmålning högre halter än rullning och penselstrykning, medan elstatsprutning och elektroddoppning ger möjligheter till ännu bättre arbetsförhållanden (46). Också limning, speciellt mattläggning, kan innebära avsevärd exponering. Man har i alla fall under senaste år inom industrin kunnat i allt högre grad ersätta de lösningsmedelsburna färgerna och limmen med vattenbaserade, vilket fört med sig en minskad lösningsmedelsexponering.

En bransch där exponering även förekommer är behandlingen av histologiska preparat, vilken dock sysselsätter rätt få arbetstagare.

FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn	orto-xylen	meta-xylen	para-xylen
Systemnamn	1,2-dimetyl- bensen	1,3-dimetyl- bensen	1,4-dimetyl- bensen
Synonymer	orto-xylol	meta-xylol	para-xylol
CAS-nummer	95-47-6	108-38-3	106-42-3
Molekylformel	$C_6H_4(CH_3)_2$		



Färglös vätska vid rumstemperatur

Molekylvikt	106,16	106,16	106,16
Kokpunkt	144 °C	139 °C	138 °C
Ångtryck	0,91 kPa	1,12 kPa	1,18 kPa
Andel i teknisk xylen	10 - 15 %	45 - 70 %	15 - 25 %

Den tekniska produkten innehåller oftast 6 - 10 % etylbensen. Eventuell förekomst av bensen är mindre än 0,001 %.

Omräkningsfaktorer för luftkoncentrationer vid 20 °C,
101,3 kPa:

$$1 \text{ mg/m}^3 = 0,231 \text{ ppm}$$

$$1 \text{ ppm} = 4,33 \text{ mg/m}^3$$

TOXIKOLOGI

METABOLISK MODELL

Följande information avser bara xylenisomerer eller tekniskt "blandade xylen" som kan innehålla avsevärda (mer än 10 %) mängder etylbensen. Etylbensens specifika toxicologi behandlas inte här. De toxicologiska egenskaperna hos de tre xylenisomererna är förmodligen rätt likartade.

1.1. Upptag

I arbetsmiljön upptas xylen huvudsakligen via lungorna. Om hudkontakt med xylen i vätskeform sker i större utsträckning under en längre tid kan markant upptag genom huden ske, vilket dock är rätt sällsynt. Som ett synnerligen fettlösligt ämne absorberas xylen med all sannolikhet via mag-tarmkanalen.

1.1.1. Andningsorgan. I experimentella försök har retentionen av xylen vid vila beräknats till ca 60 % (5, 72) och visat sig vara konstant under loppet av en hel arbetsdag (82). Fysisk arbetsbelastning vid exponering av storleksordningen 433 - 866 mg xylen/m³ luft (100 - 200 ppm) tenderar emellertid att i viss mån minska den upptagna mängdens andel (93).

1.1.2. Mag-tarmkanal. Upptaget av xylen via mag-tarmkanalen är troligen så gott som hundra procentigt (10). Den relativt ringa skillnaden i akut toxicitet som erhållits hos råttor efter intraperitoneal och oral administration av xylen (intraperitonealt LD₅₀ är 3,8 ml/kg för p-xylen (37); oralt LD₅₀ är 10,0 ml/kg för en blandning av isomererna (39) tyder även på att xylen med lätthet absorberas via mag-tarmkanalen.

1.1.3. Hud. Perkutant upptag av xylen i vätskeform via oskadad hud sker med en hastighet av cirka 19 nmol/cm²/min (27, 51). Den via huden upptagna mängden, då båda händerna är nedsänkta i xylen motsvarar i stort sett det pulmonära upptaget av en inhalerad koncentration på 433 mg xylen m³ (100 ppm) under samma tidsperiod (27). Troligen är upptaget av xylen i ångform via huden (hela kroppsytan) inte av någon betydelse ens vid relativt höga koncentrationer i luften (71). Det bör i alla fall poängteras att upptaget kan avsevärt påskyndas om den naturliga skyddsbarriären är förstörd på grund av sjukdom eller annan form av skada (71).

1.2. Distribution

Jämfört med de flesta vanliga lösningsmedel är xylene rätt lösligt i blod (fördelningskoefficienten fett/luft är cirka 40) och fett (fördelningskoefficienten fett/luft är cirka 3 600) (74,85). Den totala distributionsvolymen för xylene i kroppen kan indelas i tre kompartment, såsom tidigare föreslagits för narkosgaser (22), bensen (30) och toluen (75). Dessa kompartment är följande: parenkymatösa organ (rika på blodkärl), muskler och fettvävnad. Distributionen av xylene i olika vävnader är beroende på lösligheten (distributionskoefficienten vävnad/blod) samt vävnadens volym och perfusion. Distributionen modifieras av xylenens metabolism. Genom inhalationsförsök med kanin har man efter full jämvikt funnit de högsta xylenkoncentrationerna i binjuror, benmärg, mjälte, hjärna, blod, njurar, lever (i avtagande storleksordning) (29). Tydligt är att jämviktkoncentrationerna är förknippade med fettmängden hos de ovannämnda välperfuserade vävnaderna. Engström och medarbetare (25) har beräknat att 5 - 10 % av det dagliga upptaget av xylene distribueras till fettvävnaden, där ackumulering i någon mån kan antas fortskrida några veckor framåt vid ny daglig exponering (30).

1.3. Biotransformation

Biotransformation sker för alla isomererna hos däggdjur i första skedet genom en oxidation av den ena metylgruppen varvid en organisk syra bildas, metylbensoesyra. Där efter sker en koppling till glycin varvid metylhippursyra bildas (10). Hos några arter som kanin (10) och råttan (56) utsöndras emellertid oralt tillförd o-xylene huvudsakligen som glukuronidkonjugat av metylbensoesyra och endast en mindre del som glycinkonjugat.

Hydroxyleringen av den aromatiska ringen sker i liten grad varvid xylenoler (dimetylfenoler) uppkommer vilka i sin tur kopplas till glukuronsyra och sulfat (4). Av den absorberade dosen av xylenisomerer omvandlas hos människa cirka 95 % till motsvarande metylhippursyror och mindre än cirka 2 % till motsvarande xylenoler (0,9 % av orto-xylene till 2,3 och 3,4-xyleneol; 2,0 % av m-xylene till 2,4-xyleneol och 0,1 % av p-xylene till 2,5-xyleneol) (83).

Mikrosomer i lung- och levervävnaden hos råttan och kanin hydroxylerar p-xylene till p-metylbensoesyra om en cytosolfraktion från lever eller någon annan källa för aldehyddehydrogenas och lever-alkoholdehydrogenas är närvarande (17,37). Hos råttan utgörs mindre än 1 % av de metaboliter som bildas av mikrosomer i lever och lunga av 2,5-xyleneol (37). Xylenmetabolismen sker huvudsakligen i levern, men också i lungorna. Carlone och Fouts (17) har uppskattat att hos kanin sker mikrosomal hydroxylering av p-xylene i 25 gånger större omfattning i lever än i lunga. Lungvävnaden hos råttan saknar enzymer för omvandling av p-metylbensylalkohol till p-metylbensoesyra (38).

Den maximala kapaciteten hos kaninlever att metabolisera p-xylene till p-metylbensoesyra har uppskattats till 7 200 nmol/min (17). Om man antar att humanlever har förmåga att metabolisera xylene med samma hastighet, så ger en uppskattning för humanlever ett värde på 200 μ mol/min.

Det bör dock anmärkas att detta är en mycket osäker uppskattning beroende på att man stöder sig på en in vitro metod och att det ofta är betydande skillnader i metabolism hos olika djurarter.

Den maximala utsöndringen av hippursyra via urinen är cirka 130 - 190 $\mu\text{mol}/\text{min}$ hos människa (2, 78). Denna hastighet är begränsad av glycin-konjugeringen, vilken i sin tur begränsas av glycinmobiliseringen (2, 42) eller aktiveringen av bensoesyra (42). Det förefaller som om människan skulle ha relativt stor kapacitet att metabolisera xylen och det första steget som möjligen begränsas är glycin-konjugeringen. I så fall skulle emellertid den metaboliska mellanprodukten, metylbensoesyra, kunna konjugeras med glukuronsyra vilket är fallet med bensoesyra (10, 78).

Om vi antar att den maximala kapaciteten för glycin-konjugering hos en 70 kg välnärd människa är 190 $\mu\text{mol}/\text{min}$, att hans lungventilation är 10 l/min (lätt arbete) och att xylenretentionen är omkring 60 % av den inhaleda mängden, närmar sig upptaget av xylen i lungorna den fulla metaboliska kapaciteten vid en inhaled koncentration av ungefär 3 330 mg/m^3 (770 ppm).

1.4. Eliminering

Huvuddelen av det xylen som absorberas utsöndras som metaboliter via njure hos såväl experimentdjur (10, 32, 56) som hos människa (65, 83). Under förhållanden som motsvarar exponering i arbetsmiljö utsöndras hos människa omkring 95 % av absorberat xylen som metaboliter i urinen, och cirka 70 % utsöndras inom 18 - 24 timmar efter exponering (65, 83). Små mängder icke metaboliserat xylen utsöndras via lungorna (83, 93).

1.4.1. Andningsorgan. Ungefär 4 - 5 % av absorberat xylen utsöndras oförändrat i utandningsluften (83, 93).

1.4.2. Njuror. Den huvudsakliga xylenmetaboliten, metylhippursyra, utsöndras snabbt via njurarna (84) förmodligen genom den tubulära transportmekanismen för organiska syror. Den renala utsöndringen är troligen inte hastighetsbegränsande för xylenets elimination. Den maximala tubulära sekretionshastigheten för p-aminohippursyra är 335-402 $\mu\text{mol}/\text{min}$ hos människa (90).

1.4.3. Andra utsöndringsvägar. Uppgifter saknas i den tillgängliga litteraturen.

1.5. Biologiska halveringstider

Halveringstiderna för xylen i blod och i utandningsluft samt metaboliten metylhippursyra i urin under utsöndringsfasen styrs av en kinetik som är vanlig för många flyktiga lösningsmedel och narkosgaser. Verksamma faktorer är elimineringen av xylen från olika kompartment med olika tidskonstanter och den jämviktsnivå som uppnåtts i olika vävnadskompartment.

Eliminationen av xylen i blod och utandningsluft visar en följd av olika, delvis överlappande halveringstider. Efter en exponeringstid av 7 - 8 timmar är eliminationen snabb under de första 2 timmarna efter exponeringen med en halveringstid av 0,5 - 1 timme (fas I). Därefter sker en gradvis förlängning av halveringstiden upp till cirka 5 timmar efter exponeringen (fas II). Efter detta är eliminationen mycket långsammare och halveringstider på mellan 12 och 24 timmar kan observeras (fas III) (83). Om xylenexponeringen endast varar 2 timmar minskar xylenkoncentrationen i blod och utandningsluft snabbare än som nämnts ovan omedelbart efter exponeringen (93), troligen beroende på redistributionen av xylen i vävnaderna.

Utsöndringen av metylhippursyra i urinen följer synbarligen ett mönster med två på varandra följande faser. Under 4 - 5 timmar omedelbart efter exponeringen är halveringstiden cirka 1 - 3 timmar både för utsöndringshastigheten i urinen och metylhippursyrakoncentrationen

i urinen (65, 83, 84) även efter yrkesmässig exponering (28). Under en senare tidsperiod efter exponeringen är urinutsöndringen långsam och halveringstider på mellan 17 och 48 timmar har observerats (28). Detta tyder på att xylen frigörs från olika kroppsdepåer i olika faser, och sist från fettvävnad. Utsöndringen av metylhippursyra under denna senare tidsperiod motsvarar fas III vid xylenelimination i blod och utandningsluft.

På basen av uppskattad mängd xylen i subkutan fettvävnad efter exponering är utsöndringen långsam i denna vävnad (24). Man kan förmoda att halveringstiden för eliminationen av xylen från fettvävnaden är ungefär som för styren, 2 - 4 dagar (25).

1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen

Man bör beakta faktorer som kan påverka distribution, biotransformation och utsöndring av metaboliter. Distribution i vävnader påverkas bland annat av vävnadernas volym och perfusion (blodgenomströmning). Fettvävnaden utgör cirka 10 % av kroppsvikten och ofta mer hos människor. Då fett/blod distributionskoefficienten för xylen är hög, är det troligt att distributionen kan ändras till förmån för fett under fysiologiska förhållanden då en större proportion av blodflödet dirigeras till fettvävnaden liksom också då volymen fett är stor. I förra fallet kan fysisk aktivitet vara involverad (15); i det senare fallet har Engström och Bjurström (24) antagit att feta försökspersoner som exponerats för xylen hade större upptag även om deras subkutana fett visade lägre xylenkoncentration.

Människokroppens kapacitet att metabolisera xylen är relativt stor och det är inte troligt att den överskrids vid de halter xylen som är vanligt förekommande i arbetsmiljöer. Många främmande ämnen kan tävla med xylen och

dess metaboliter vid olika enzymatiska reaktioner, t ex vid glyckinkonjugation som förmodas vara hastighetsbestämmande, d v s om dosen är tillräckligt stor. Bland exponering för toluen och xylen vid relativt låga koncentrationer interfererar inte med xylenets biotransformation eller utsöndring (65). Å andra sidan, då stora doser tetrakloretylen (13 mmol/kg) gavs till råttor minskades och fördröjdes utsöndringen av metylhippursyra i urinen vid tillförsel av xylen. Detta förklaras av en hämning av biotransformationen av xylen (32).

Förbehandling av kaniner med fenobarbital (17) och råttor med fenobarbital och 3-metylcholantren (37) inducerade den mikrosomala hydroxyleringen i levern av p-xylen cirka tre gånger. Daglig inhalation av teknisk xylen 1 300 mg/m³ (300 ppm) under två veckor ökade aktiviteten av mikrosomalt etoxikumarin-O-deetylas cirka 1,5 gånger hos råttor (76). Då kaniner och råttor gavs p-xylen via olika administrationsätt, vilket inkluderade en inhalation av 4 330 mg/m³ (1 000 ppm) under 4 timmar, minskades den mikrosomala hydroxyleringshastigheten i lungorna med mer än hälften (men ej i levern), förmodligen beroende på ackumulering i lungorna av den toxiska metaboliten p-metylbensaldehyd (66, 67).

Även om det inte finns något direkt bevis, är det troligt att xylens huvudmetabolit, metylhippursyra, utsöndras effektivt i njurarna via en tubulär transportprocess. Den aktiva tubulära transportkapaciteten för metylhippursyra och dess analoger t ex p-aminohippursyra, är tillräckligt stor för att om en tävlan med andra organiska syror för transportfunktion föreligger, det inte är sannolikt, att utsöndringen av metylhippursyra blir påverkad. Metylhippursyra är polär och tillräckligt stark som syra (pKa = 2,9) för att den till största delen skall föreligga dissocierad vid normala pH-värden i urinen och den reabsorberas därför inte.

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Mycket litet är känt om mekanismen för xylens toxiska verkan. I höga koncentrationer är det irriterande och anestetisk, men dessa effekter orsakas troligen av ospecifika mekanismer. Xylens huvudsakliga slutmetabolit, metylhippursyra, är troligen en sann detoxikationsprodukt. Av p-xylens intermediära metaboliter anses p-metylbensaldehyd vara ganska toxisk om den ackumuleras i vävnaderna (66).

Alkoholdehydrogenas katalyserar bildandet av metylbensaldehyd från metylbensalkohol. Aldehyden ombildas vidare till metylbensoesyra av aldehyddehydrogenas. Cytosolen i lungvävnad hos kanin och råttor har en mycket låg alkohol- och aldehyddehydrogenasaktivitet, vilket medför en partiell inaktivering av mikrosomal p-xylenhydroxylering och en sänkning av cytokrom P-450-koncentrationen. Detta beror på en ackumulering av den toxiska aldehydintermediären som transporteras dit från levern (68). Man har också observerat att p-xylens inhalationstoxicitet minskade (LC_{50} ökade (37); mindre inaktivering av pulmonal p-xylenhydroxylas (66)) genom förbehandling med fenobarbital, vilket i lever inducerar mikrosomal hydroxylering av p-xylen och aldehyddehydrogenasaktivitet men inte alkoholdehydrogenasaktivitet (66).

Det är troligt att xylenoler (som är fenoler) eller intermediärerna i den aromatiska hydroxyleringen är reaktiva och toxiska (44). Dessa metaboliter produceras hos människa endast till en liten del (83) och torde ha föga betydelse.

3. ORGANEFFEKTER

I detta avsnitt behandlas främst xylens effekter på humana organ. Djurdata tas upp endast då humandata saknas eller uppvisar ett särskilt relevant modellsystem.

3.1. Hud och slemhinnor

Xylen anses vanligen verka irriterande på hud och slemhinnor (13). Då försökspersoner exponerades för 2000 mg/m^3 (460 ppm) xylen i 15 minuter erfor de flesta en lindrig ögonirritation och en av sex kände ett lätt obehag i näsan och svalget (18). Då xylen appliceras på hud orsakar det en stickande känsla och ökad kapillär genomsläpplighet på grund av frisättning av histamin och 5-hydroxitryptamin (19). Enstaka applikationer på hud lämnar i motsats till vissa andra lösningsmedel, stratum corneum ganska intakt (79). Upprepade applikationer leder till hudirritation och inflammation liksom de flesta lösningsmedel.

3.2. Andningsorgan

Lungorna skulle kunna vara ett målorgan för xylen (jämför toxikologiska mekanismer ovan). Allvarliga akuta xylenförgiftningar som leder till anestesi kan ge pulmonala symptom, pneumonitis, intraalveolära blödningar och ödem (59). Liknande fynd gjordes hos råttor som exponerades för letala xylenkoncentrationen $43\,000 \text{ mg/m}^3$ (9 900 ppm) (18). Inandning (aspiration) av xylen i vätskeform kan orsaka allvarlig lipidpneumoni (35). Det har antytts att exponering för kolväteångor kan associeras med proliferativ glomerulonefrit efter en kemisk skada på njurarnas basala membran eller sekundärt efter en skada på lungor (6, 23), men xylen kan inte utpekas som det specifika ämnet som orsakat skadan.

3.3. Lever

Vid akuta svåra xylenförgiftningar har en lätt till måttlig ökning av serumtransaminaser påvisats vilket tolkats som tecken på en lätt leverskada (59).

En begränsad bekräftelse på en låg levertoxicitet erhöles vid ett försök varvid marsvin injicerades intraperitonealt med nära letala doser xylen (9,4 - 18,8 mmol/kg) (21). Vid båda dessa doser ökade ornitinkarbamyltransferas i serum och fettinnehållet i lever, men ingen nekros observerades.

3.4. Njurar

Vid svår akut xylenförgiftning med medvetslöshet har övergående njurskada iakttagits (59). Då kaniner exponerades för 3 000 - 5 000 mg/m³ (690 - 1 150 ppm) xylen upp till 130 dagar utvecklade djuren en njurpatologi som karakteriserades som subakut (kronisk) glomerulonefrit (29). I andra djurförsök som även inkluderar ett 13 veckor långt försök med råttor och hundar (18) har något liknande inte påvisats. Det finns ingen klinisk bekräftelse på att xylen skulle orsaka glomerulonefrit hos människa. Det finns däremot några fallstudier (6, 23) och epidemiologiska observationer (49, 92) som antyder att det finns ett samband mellan exponering för målarfärg (inkluderande xylen), avfettningsmedel och liknande produkter och proliferativ glomerulonefrit hos människa förmodligen orsakad av en autoimmun process. Xylen kan emellertid inte utpekas som den huvudsakliga verksamma faktorn.

3.5. Blod och blodbildande organ

Man trodde tidigare att xylen hade samma myelotoxiska egenskaper som bensen, men detta berodde på att de ifrågavarande exponeringarna också innefattade bensen (13). Det har klart visats i djurförsök att xylen skiljer sig från bensen ifråga om benmärgstoxicitet (9, 18, 29, 43, 87). Det har inte rapporterats att exponering för enbart xylen har orsakat fall av benmärgsaplasi hos människa. Hos några djurarter kan emellertid xylen orsaka en tillfällig minskning av antalet cirkulerande röda och vita blodkroppar samt hyperplasi i benmärgen.

3.6. Mag-tarmkanal

Vid förtäring orsakar xylen lokal irritation, en brännande känsla i mun och mage, kväljningar och kräkningar (35).

3.7. Hjärta och blodkärl

Enligt en fallbeskrivning kan hjärtfunktionen störas vid en allvarlig xylenförgiftning (89). Detta kan jämföras med en skada hos andra parenkyma organ med hög energiförbrukning. Inhalation av xylenkoncentrationer som gav narkos orsakade andningsförlamning följt av bradyarytmi och asystoli hos råttor. Bensen framkallar däremot andningsförlamning och ventrikelflimmer (60). Xylen är inte känt att kunna sensibilisera hjärtat som bensen (35).

3.8. Centrala nervsystemet

I höga koncentrationer verkar xylen som anestetikum på centrala nervsystemet (CNS). Då stora doser xylen tillförs (oralt, intraperitonealt, via hudapplikation eller inhalation) blir djuren okoordinerade och ataxiska, de kan få tremor och spasmer för att slutligen utmattade falla i koma (39). Detta tyder på att det förekommer en viss rening innan CNS utmattas. Minsta effektiva anestetiska xylenkoncentrationen är troligen cirka 22 000 mg/m³ (5 000 ppm). Letal koncentration (LD₅₀) vid en 4 timmars exponering är för råttor 22 000 - 37 000 mg/m³ (5 100 - 8 500 ppm) (18). Utvecklande av xylenanestesi var mycket långsammare och anestesi varade längre än för bensen och toluen (81) förmodligen beroende på xylenets större löslighet i vävnaderna.

Xylen verkar deprimerande på centrala nervsystemet vid tillräckligt låga inhalationskoncentrationer. Ogata och Nagao (61) observerade att reaktionstiden förlängdes för en av fem försökspersoner vid exponering för xylen vid 870 mg/m³ (200 ppm) under en hel arbetsdag. Vid 15 minuters exponering för koncentrationer av 1 000 till 3 000 mg/m³ erfors känslor av

yrsel och upprymdhet hos några försökspersoner och vid den högsta koncentrationen även balanssvårigheter (18). Exponering i 70 minuter vid 1300 mg/m^3 (300 ppm) under fysiskt arbete som ökade absorptionen orsakade störningar på kognitiva funktioner (additionsförmåga, korttidsminne) medan en liknande exponering i vila inte gav denna effekt (33).

Xyleninjektion orsakade lägenystagmus hos kaniner när xylenkoncentrationen i blodet var $94 \text{ } \mu\text{mol/l}$ till $283 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (3). Försämring av balansen observerades hos försökspersoner som exponerats en hel dag för xylen vid en tidvägd medelkoncentration av 870 mg/m^3 (200 ppm) med toppar på $1\,740 \text{ mg/m}^3$ (400 ppm) då xylenkoncentrationen i blodet var cirka $30 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (77). Xylens effekt på det vestibulära systemet är emellertid inte unik; flera andra industriella lösningsmedel har samma egenskaper (50).

Arbetare som exponerats för högre xylenkoncentrationer har rapporterat dåsigheit, yrsel, onormal trötthet, huvudvärk och oro i magen som övergående subjektiva symptom (13). Ett fall har rapporterats då exponeringen för xylen och metylglykolacetat associerades med manifestation av en synbarligen latent epilepsi (34). Man kan också misstänka att en lång tids xylenexponering kan jämte andra industriella lösningsmedel orsaka de kroniska rubbningar av centralnervösa funktioner som man kan finna hos populationer som exponerats för blandningar av lösningsmedel (52), hos målare (36), billackerare (41), tillverkare av målarfärg (8) och tillverkare av xylen (88).

I ett försök märkte 8 försökspersoner av 12 lukten av xylen vid en koncentration av $6,1 \text{ mg/m}^3$ (1,4 ppm) (18).

3.9. Perifera nervsystemet

Uppgifter saknas

3.10. Reproduktionsorgan

Uppgifter saknas

3.11. Foster

Det har framkastats att industriella lösningsmedel kan orsaka sakral agenesi hos människa och försök med kycklingembryon som exponerats för xylen synes understödja detta påstående (48). Då hönsägg inokulerades med olika lösningsmedel i doser med cirka 30 % överlevnad, interfererade xylen i likhet med de flesta andra lösningsmedel inte med embryogenesen på annat sätt än genom en allmän hämning av tillväxten (55). Gravida råttor som exponerats kontinuerligt för 500 mg/m^3 (115 ppm) p-xylen visade inga defekter hos foster under utvecklingen (47). I den senaste undersökningen exponerades gravida råttor från dag 9 till dag 14 för $1\,000 \text{ mg/m}^3$ (230 ppm) xylen (40). Avkomman hade inga missbildningar men utvecklingen av skelettet var försenad och ökad frekvens av skelettanomalier tydde på en embryotoxisk effekt.

Eftersom xylen är en liten fettilöslig molekyl kan den passera placentabarriären och påverka den embryonala organismen (40). Det har också framhållits att xylen skulle kunna störa embryots näringsförsörjning genom interferens med placentans cirkulation och utarmning av glycin (40).

3.12. Övriga organ

Möbelpolerare som exponerats för flera organiska lösningsmedel inklusive xylen besvärades av ögonirritation och fotofobi. En närmare undersökning avslöjade små vakuoler i hornhinnans epitel (80). Författaren kunde också åstadkomma skador vid experiment på katter med xylen, toluen och flera acetater. Matthäus (54) har beskrivit uppkomsten av vakuoler i hornhinnan hos en grupp arbetare som skötte

en maskin för sprutlockering och använde ett förtunningsmedel som bestod av nästan rent xylén. Avdunstningen av xylén från stora lackerade ytor gav höga luftkoncentrationer. En del patienter hade bara lätta subjektiva symptom. Skador på hornhinnan läkte inom 2 - 4 veckor och lämnade inga ärr.

4. ALLERGI

Endast en rapport om överkänslighet för xylén föreligger i den tillgängliga litteraturen. Akut urtikariell kontaktdermatit efter exponering för xylén förekom på ett histologiskt laboratorium (1). Det var ett fall med ansiktsdermatit, som blev sämre under arbetsveckans gång, minskade under helgerna och som blev bra under semestrarna. Lapp-tester visade positivt utslag endast för xylén.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

Tvärtemot bensen inverkar inte xylén på mitosen av primitiva erytroblastor från hönseembryon (55) och inte heller på DNA-syntesen i benmärgsceller från kanin (87). Ingenting har publicerats om xylénets mutagena egenskaper.

6. CANCEROGENA EFFEKTER

Xylén ökade antalet papillom då det applicerades på mushud före subkutan injektion av uretan (69). Då det applicerades tillsammans med benzo(a)pyren ökade inte antalet tumörer och enbart applikation av xylén gav inga papillom (7). Ökningen av uretans cancerogena effekt ansågs bero på xyléns lokala irritation. Andra ämnen och skarifikation som orsakade celltillväxt i huden hade en liknande effekt (69). Litteraturen om xylén kunde inte ge någon upplysning om cancerframkallande verkan av xylén som absorberats i kroppen (20).

7. EXPONERINGSINDIKATORER

Xylénexponeringen kan värderas genom mätningar i arbetsluften eller indirekt via biologiska prov.

7.1. Lufthalter

Xylénhalterna i luften på arbetsplatserna kan mätas med direktvisande instrument eller genom insamling av luftprov och efterföljande analys i laboratorium. Mätningmetoderna är beskrivna i Appendix II.

7.2. Biologiska indikatorer

Olika typer av biologiska indikatorer kan användas för att avspegla upptagen mängd xylén i kroppen, medan luftmätningarna ger en uppfattning om exponeringsnivån på arbetsplatsen. Xylénkoncentrationer i utandningsluften efter avslutad exponering har i experimentella försök använts för att värdera perkutant upptag av xylén (51). Xylénhalterna i utandningsluften hos arbetare under pågående exponering och i utandningsprov tagna med jämna tidsintervaller efter exponeringens slut har uppmätts (28). Stor interindividuell variation förekom vid försök att relatera koncentrationerna i utandningsluften till föregående exponering, vilket är naturligt med tanke på tidigare nämnda faktorer som kan påverka upptagets storlek.

Utvärdering av xylénexponering med hjälp av utsöndringen av metylhippursyra i urinen har föreslagits på basen av såväl experimentella (65, 82, 84) som arbetsplatsundersökningar (28). God korrelation förekom mellan metylhippursyrakoncentrationen i urinen och motsvarande föregående dags xylénhalter i luften, vilket innebär att medelxylénexponeringen för en dag kan uppskattas med urinprov.

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Sammandrag av effekter vid inhalation av xylen.
Enstaka (högst 7 timmar) exponering

Exponering	Människa	Djur
22 000 mg/m ³ (5 000 ppm)	Död av xylenanestesi som kan åtföljas av pneumonit, intraalveolära blödningar och ödem (59). Överlevande har haft lindriga skador på lever och njurar.	Tecken på irritation i ögon och andningsorgan (18). Gradvis utveckling av CNS depression med tremor och spasmer innan full anestesi (39) som åtminstone tar 10 - 20 minuter att utveckla (18, 81). Död genom andningsförlamning och därefter asystoli (60). LD ₅₀ (4 timmar) för råttor vid 5 000 - 8 500 mg/m ³ (18).
3 000 mg/m ³ (690 ppm)	Lindrig irritation i ögon, näsa och svalg. Känsla av upprymdhet och lätta balansstörningar (18).	
1 300 mg/m ³ (300 ppm)	Lätt försämring av högre nervösa funktioner hos försökspersoner med lätt arbete (33).	
1 740 och 870 mg/m ³ (400 och 200 ppm)	Försämring av balanssinnet (77).	
870 mg/m ³ (200 ppm)	Förlängning av reaktionstiden hos en försöksperson (61).	

- 24 -

Upprepade dagliga exponeringar

Exponering	Människa	Djur
3 000-3 500 mg/m ³ (690 ppm)		65 dagars exponering av råttor och hund framkallade inga effekter (18). 30 dagars exponering av råttor, marsvin och hund påverkade inte kroppstillväxt eller hematologi, ej heller observerades några patologiska förändringar i undersökta organ (43). 130 dagars exponering av råttor och kanin orsakade subakut (kronisk) glomerulonefrit (29).
Relativt höga lokala koncentrationer troligen 1 000-2 000 mg/m ³ (230 - 460 ppm)	Subjektiva symptom som huvudvärk, yrsel och oro i magen (13). Vakuoler på ögats hornhinna (54, 80).	Vakuoler på ögats hornhinna (54, 80).
1 000 mg/m ³ (230 ppm)		Lindriga embryotoxiska effekter på råttfoster (40).

- 25 -

Långtidsexponering

Exponering	Människa	Djur
435 - 870 mg/m ³ (100 - 200 ppm)	Ingen tillgänglig information som hänför sig till xylen. Blandexponering (som inkluderar xylen) orsakar toxicitet.	Ingen tillgänglig information.

8.1. Effekter av korttidsexponering

Samband mellan xylenexponering och effekt hos människa vad beträffar irritation och anestesi är rätt välkänt. Lukttröskeln är cirka $4,3 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) och lindrig ögonirritation inträffar vid $1\ 300\text{-}1\ 740 \text{ mg/m}^3$ (300 - 400 ppm) (18). Xylen orsakar anestesi vid ungefär $22\ 000 \text{ mg/m}^3$ (5 000 ppm) (39), men denna utvecklas långsammare än vad som är fallet med mindre fettlösliga lösningsmedel (81). Om sambandet mellan exponering och respons hos människa vad beträffar akuta effekter på nervsystemet av lägre än anestetiska xylenkoncentrationen är föga känt. Men exponering för koncentrationer på $870 - 1\ 740 \text{ mg/m}^3$ (200 - 400 ppm) kan störa vissa psykomotoriska funktioner (61), balanssinnet (77) och kognitiva funktioner särskilt om upptaget ökas genom fysiskt arbete (33).

8.2. Effekter av långtidsexponering

Mycket litet är känt om sambandet mellan exponering enbart för xylen och respons i arbetslivet. I alla rapporterade långtidsexponeringar för xylen är det fråga om blandexponeringar, där särskilt bensen, toluen och alifatiska kolväten ingår. Förutom benmærgstoxicitet som är speciellt utmärkande för bensen, kan man anta att xylen är involverat i den kroniska toxiciteten av nervsystemet som lösningsmedelblandningar orsakar hos målare (8, 36, 41, 52) och i den njurtoxicitet som orsakas av diverse kolväten (6, 23, 92). Dessa effekter kan vara gemensamma för många industriella lösningsmedel men i avsaknad av relevant information kan man inte uppskatta hur stor del xylen har vad beträffar dessa effekter.

9. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Om sambandet mellan exponering av xylen och respons är föga känt. Den tillgängliga informationen handlar om akuteffekter

och knappast någon information som är specifik för xylen är tillgänglig vad beträffar långtidseffekter. Kronisk försämring av centralnervösa funktioner har observerats hos arbetare som exponerats för blandningar av lösningsmedel vari xylen ingår. Eftersom xylens akuteffekter i experimentella studier och övergående subjektiva symptom hos personer som exponerats för xylen i sitt arbete huvudsakligen pekar på CNS-effekter, skulle det inte vara skäligt att avfärda xylen som en möjlig neurotoxisk faktor även vid långtidsexponering vid låga koncentrationer. Det mera osäkra sambandet mellan exponering för kolväten och glomerulonefrit är också intressant - inte minst på grund av att vissa tecken på njurskador orsakade av xylen i djurexperiment. Det finns även en biokemisk antydning om xylientoxicitet i lunga - men denna förmodan fordrar ytterligare studier för verifikation.

Det hygieniska gränsvärdet för xylen är satt vid 433 mg/m^3 (100 ppm) (tidvägt medelvärde) och 870 mg/m^3 (200 ppm) (takvärde) av NIOSH 1975, för undvikande av akuta irritations-effekter och akuta CNS-effekter. Tillgänglig information pekar på att xylen har en relativt liten irritationseffekt och välbefinnandet minskar inte förrän vid $1\ 300 - 1\ 740 \text{ mg/m}^3$ (300 - 400 ppm). Nyare undersökningar som innefattar akuta eller korttidsexponeringar för xylen vid $870 - 1\ 740 \text{ mg/m}^3$ (200 - 400 ppm) antyder att psykomotoriska prestationer, balans och högre nervösa funktioner kan försämrats åtminstone hos icke adapterade individer och under förhållanden då absorptionen ökas genom fysiskt arbete. Den praktiska betydelsen av dessa subtila effekter är inte helt klar även om det kan förmodas att förmågan att utföra de begärda uppgifterna under vissa ogynnsamma förhållanden troligen minskar och risken för olyckor i industrin kan öka.

Det hygieniska gränsvärdet för xylen i luft bör sättas så att det skyddar mot både kort- och långtidseffekter. Studier över xylens långtidseffekter på människa saknas för närvarande och det torde vara utomordentligt svårt att finna till-

räckligt stora grupper som är exponerade uteslutande för xylén för att studera sådana effekter. I en preliminär uppskattning av de kemiska hälsorisker som xylénexponering kan innebära kan det vara berättigat att utnyttja relevanta studier som är gjorda på xylénanaloger, särskilt på toluén, eftersom detta ämne har stora likheter med xylén vad beträffar många toxikologiska karakteristika. Då man skall sätta ett hygieniskt gränsvärde kan de akuta, tidiga centralnervösa effekterna orsakade av xylén användas som vägledning. Man vet tillsvidare mycket litet om xyléns möjliga teratogena eller mutagena verkan. På grund av enstaka tillgängliga djurexperiment kan man dock misstänka, att xylén påverkar fostrets utveckling vid relativt låga halter i luften.

10. SAMMANFATTNING

Xylén, Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde för xylén samt rekommendation av ett akuta, tidiga centralnervösa effekter lägges till grund för ett sådant ställningstagande.

Nyckelord: xylén, hygieniskt gränsvärde, exponering.

11. SUMMARY

Xylene, Nordic Expert Group.

Survey on literature on xylene to be used as background for discussion of occupational exposure limits. Acute, early central nervous effects are recommended to be used in this discussion.

In Swedish, 105 references.

Keywords: xylene, occupational exposure limits, occupational exposure.

12. LITTERATURFÖRTECKNING

1. ALTMAN, A.T.: Facial dermatitis. Arch. dermatol. 113:10 (1977) 1460.
2. AMSEL, L.P. & G. LEVY: Drug biotransformation interactions in man. II. A pharmacokinetic study of the simultaneous conjugation of benzoic and salicylic acids with glycine. J. pharm. sci. 58 (1969) 321-326.
3. ASCHAN, G., I. BUNNFORS, D. HYDEN, B. LARSBY, L. ÖDKVIST & R. THAM: Xylene exposure. Electronystagmographic and gaschromatographic studies in rabbits. Acta otolaryngol. 84 (1977) 370-376.
4. BAKKE, O.M. & R.R. SCHELINE: Hydroxylation of aromatic hydrocarbons in the rat. Toxicol. appl. pharmacol. 16 (1970) 691-700.
5. BARDODEJ, Z.: A study on absorption, metabolism and excretion of toxic vapours. Acta Univers. Carolinae med. suppl. 19 (1964) 47-54.
6. BEIRNE, G.J. & J.T. BRENNAN: Glomerulonephritis associated with hydrocarbon solvents. Arch. environ. health 25 (1972) 365-369.
7. BERENBLUM, I.: The cocarcinogenic action of croton resin. Cancer res. 1 (1941) 44-48.
8. BINASCHI, S., G. GASSANIGA & E. CROVATO: Behavioral toxicology in the evaluation of the effects of solvent mixtures. In: Horvath, M., ed. Adverse effects of environmental chemicals and psychotropic drugs. Vol. 2, Elsevier, Amsterdam 1976, pp. 91-98.
9. BRAIER, L.: A comparative study of icocyclic hydrocarbons in animals and in man. Haematologica 58 (1973):7-8, 491-500.
10. BRAY, H.G., B.G. HUMPHRIS & W.V. THORPE: Metabolism of derivatives of toluene--3. o-, m- and p-xylenes. Biochem. j. 45 (1949) 241-244.
11. BRAY, H.G., B.G. HUMPHRIS & W.V. THORPE: Metabolism of derivatives of toluene--5. The fate of the xylenols in the rabbit, with further observations on the metabolism of the xylenes. Biochem. j. 47 (1950) 395-399.

12. BRAY, H.G., W.V. THORPE & K. WHITE: Kinetic studies of the metabolism of foreign organic compounds. 1. The formation of benzoic acid from benzamide, toluene, benzyl alcohol and benzaldehyde and its conjugation with glycine and glucuronic acid in the rabbit. *Biochem. j.* 48 (1951) 88-96.
13. BROWNING, E.: Toxicity and metabolism of industrial solvents. Elsevier Publishing Co, New York, 1965, pp. 77-89.
14. BUCHET, J. & R. LAUWERYS: Measurement of urinary hippuric and m-methylhippuric acids by gas chromatography. *Brit. j. industr. med.* 30 (1973) 125-128.
15. BULOW, J. & J. MADSEN: Human adipose tissue blood flow during prolonged exercise II. *Pflügers arch.* 376 (1978) 41-45.
16. CAPEROS, J. & J. FERNANDEZ: Simultaneous determination of toluene and xylene metabolites in urine by gas chromatography. *Brit. j. industr. med.* 34 (1977) 229-233.
17. CARLONE, M.F. & J.R. FOUTS: In vitro metabolism of p-xylene by rabbit lung and liver. *Xenobiotica* 4 (1974) 705-715.
18. CARPENTER, C.P., E.R. KINKEAD, D.L. GEARY, Jr., L.J. SULLIVAN & J.M. KING: Petroleum hydrocarbon toxicity studies. V. Animal and human response to vapors of mixed xylenes. *Toxicol. appl. pharmacol.* 33 (1975) 543-558.
19. CREASEY, N.H., A.C. ALLENBY & C. SCHOCK: Mechanism of action of accelerants. The effect of cutaneously-applied penetration accelerants on the skin circulation of the rat. *Brit. j. dermatol.* 85:4 (1971) 368-380.
20. DEAN, B.J.: Genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. *Mutation res.* 47 (1978) 75-97.
21. DIVINCENZO, G.D. & W.J. KRASAVAGE: Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. *Amer. industr. hyg. ass. j.* 35 (1974) 21-29.
22. EGER, E.J.: Anesthetic uptake and action. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Maryland, 1974, pp. 77-96.

23. EHRENREICH, T., S.L. YUNIS & J. CHURG: Membranous nephropathy following exposure to volatile hydrocarbons. *Environm. res.* 14:1 (1977) 35-45.
24. ENGSTRÖM, J. & R. BJURSTRÖM: Exposition för xylene: II. Koncentration i underhudsfett. *Arbete och hälsa* 1978:3, 25-42.
25. ENGSTRÖM, J., R. BJURSTRÖM, I. ÅSTRAND & P. ÖVRUM: Exposition för styren. Upptag, distribution och elimination. Koncentration i underhudsfett. *Arbete och hälsa* 1978:11, 5-21.
26. ENGSTRÖM, K., K. HUSMAN & J. RANTANEN: Measurement of toluene and xylene metabolites by gas chromatography. *Int. arch. occup. environm. health* 36 (1976) 156-160.
27. ENGSTRÖM, K., K. HUSMAN & V. RIIHIMÄKI: Percutaneous absorption of m-xylene in man. *Int. arch. occup. environm. health* 39 (1977) 181-189.
28. ENGSTRÖM, K., K. HUSMAN, P. PFÄFFLI & V. RIIHIMÄKI: Evaluation of occupational exposure to xylene by blood, exhaled air and urine analysis. *Scand. j. work environm. health* 4 (1978) 114-121.
29. FABRE, R., R. TRUHAUT & S. LAHAM: Recherches toxicologiques sur les solvants de remplacement du benzène. IV. Etude des xylènes. *Arch. mal. prof.* 21 (1960) 301-313.
30. FISEROVA-BERGEROVA, V., J. VLACH & K. SINGHAL: Simulation and prediction of uptake, distribution and exhalation of organic solvents. *Brit. j. industr. med.* 31 (1974) 45-52.
31. FLEK, J. & V. SEDIVEC: Determination of toxic substances and their metabolites in biological fluids by gas chromatography. VII. Toluic and toluic acids in urine. *Coll. Czech. chem. commun.* 38 (1973) 1754-1759.
32. FUJII, T.: Metabolism of m-xylene in rats after administration of chlorinated hydrocarbons. *Jap. j. industr. health* 19 (1977) 499-503.
33. GAMBERALE, F., G. ANNWALL & M. HULTENGREN: Exposition för xylene. III. Effekter på centralnervösa funktioner. *Arbete och hälsa* 1978:3, 43-57.
34. GOLDIE, I.: Can xylene (xylol) provoke convulsive seizures? *Ind. med. surg.* 29 (1960) 33-35.

35. GOSSELIN, R.E., H.C. HODGE, R.P. SMITH & M.N. GLEASON: Clinical toxicology of commercial products. 4th ed. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1976, pp. 320-323.
36. HANE, M., O. AXELSON, J. BLUME, C. HOGSTEDT, L. SUNDELL & B. YDREBORG: Psychological function changes among house-painters. Scand. j. work environm. health 3:2 (1977) 91-99.
37. HARPER, C., R.T. DREW & J.R. FOUTS: Benzene and p-xylene: a comparison of inhalation toxicities and in vitro hydroxylations. In: Jollow, D.J., Kocsis, J.J., Snyder, R. and Vainio, H. (eds.), Biological reactive intermediates. Formation, toxicity and inactivation. Plenum Press, New York, 1977, pp. 302-311.
38. HARPER, C.: p-xylene metabolism by rat pulmonary and hepatic microsomes. Fed. proc. 34:3 (1975) 785.
39. HINE, C.H. & H.H. ZUIDEMA: The toxicological properties of hydrocarbon solvents. Ind. med. surg. 39 (1970) 215-220.
40. HUDAK, A. & G. UNGVARY: Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. Toxicology 11 (1978) 55-63.
41. HÄNNINEN, H., L. ESKELINEN, K. HUSMAN & M. NURMINEN: Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. Scand. j. work environm. health 4 (1976) 240-255.
42. IRJALA, K.: Synthesis of p-aminohippuric, hippuric, and salicylic acids in experimental animals and man. Ann. Acad. sci. Fenn. ser. A, V, 154, 1972.
43. JENKINS, Jr., L.J. R.A. JONES & J. SIEGEL: Long-term inhalation screening studies of benzene, toluene, o-xylene, and cumene on experimental animals. Toxicol. appl. pharmacol. 16 (1970) 818-823.
44. KAUBISCH, N., J.W. DALY & D.M. JERINA: Arene oxides as intermediates in the oxidative metabolism of aromatic compounds. Isomerization of methyl-substituted arene oxides. Biochemistry 11 (1972) 3080-3088.
45. KIRA, S.: Measurement by gas chromatography of urinary hippuric acid as indices of toluene and xylene exposures. Brit. j. industr. med. 34 (1977) 305-309.

46. KJELLIN, A.: Vad består färg av. I: Hälsorisker i samband med färger och lacker - referat från två konferenser. Sveriges färgfabrikanters förening, Stockholm, 1975, pp. 2-8.
47. KROTOV, I.A., N.A. CHEBOTAR: Study of the embryotoxic and teratogenic action of certain industrial substances formed during the production of dimethylterephthalate. Gig. tr. prof. zabol. 16 (1972) 40-43 (Rus).
48. KUČERA, J.: Exposure to fat solvents--A possible cause of socal agensis in man. J. pediatr. 72 (1968) 857-859.
49. LAGRUE, G.: Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis. Lancet 1 (1976) 1191.
50. LARSBY, B., L. ÖDKVIST, D. HYDEN & C. LIEDGREN: Disturbances of the vestibular system by toxic agents. Acta physiol. Scand. suppl. 440 (1978) 8.
51. LAUWERYS, R.R., T. DATH, J.-M. LACHAPPELLE, J.-P. BUCHET & H. ROELS: The influence of two barrier creams on the percutaneous absorption of m-xylene in man. J. Occup. med. 20 (1978) 17-20.
52. LINDSTRÖM, K.: Psychological performance of workers exposed to various solvents. Work environm. hlth. 10 (1973) 151-155.
53. MATSUI, H., M. KASAO & S. IMAMURA: Quantitative determination of hippuric and m-methylhippuric acids in urine by high-speed liquid chromatography. Brit. j. industr. med. 34 (1977) 310-313.
54. MATTHÄUS, W.: Beitrag zur Hornhauterkrankung von Oberflächenarbeitern in der Möbelindustrie. Klin. Mbl. Augenheilk. 144 (1964) 713-717.
55. MAUGERI, S.: The cytotoxic action of certain solvents. In: Benzene, user, toxic effects, substitutes. ILO, Geneva, 1968, pp. 83-85.
56. MIKULSKI, P. & R. WIGLUSZ: Comparison of metabolism of benzene and its methyl derivatives in the rat and stimulatory effect of phenobarbital. Biul. inst. med. morsk. Gdansk 23:3/4 (1972), 153-160.
57. MIKULSKI, P., R. WIGLUSZ, A. BUBLEWSKA & J. USELIS: Investigation of exposure of ship's painters to organic solvents. Brit. j. industr. med. 29 (1972) 450-453.

58. MØLHAVE, L. & M. LAJER: Organiske opløsningsmidler i bygningsmalers inåndningsluft. Ugeskr. læg 138 (1976) 1230-1237.
59. MORLEY, R., D.W. ECCLESTON, C.P. DOUGLAS, W.E.J. GREVILLE, D.J. SCOTT & J. ANDERSON: Xylene poisoning--A report on one fatal case and two cases of recovery after prolonged unconsciousness. Brit. med. j. 3 (1970) 442-443.
60. MORVAI, V., A. HUDAK & U.B. VARGA: ECG changes in benzene, toluene and xylene poisoned rats. Acta Med. acad. sci. Hung. 33:3 (1976), 275-286.
61. OGATA, M. & I. NAGAO: Urinary m-methyl hippuric acid excretion and physiological changes in persons exposed to 200 ppm m-xylene in an exposure chamber. Jap. j. industr. health 10:2 (1968), 75-79.
62. OGATA, M., R. SUGIHARA & S. KIRA: Quantitative determination of urinary hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid as indices of toluene and m- or p-xylene exposure by high performance liquid chromatography. Int. arch. occup. environm. health 39 (1977) 199-206.
63. OGATA, M., Y. TAKATSUKA & K. TOMOKUNI: Excretion of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene in an exposure chamber and in workshops, with specific reference to repeated exposures. Brit. j. industr. med. 28 (1971) 382-385.
64. OGATA, M., K. TOMOKUNI & Y. TAKATSUKA: Quantitative determination in urine of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid, metabolites of toluene and m- or p-xylene. Brit. j. industr. med. 26 (1969) 330-334.
65. OGATA, M., K. TOMOKUNI & Y. TAKATSUKA: Urinary excretion of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test of exposure. Brit. j. industr. med. 27 (1970) 43-50.
66. PATEL, J.M. & C. HARPER: The effect of rat liver alcohol and aldehyde dehydrogenase activities on the pulmonary toxicity of p-xylene. Fed. proc. 36:3 (1977), 990.
67. PATEL, J.M., C. HARPER & R.T. DREW: Inactivation of pulmonary cytochrome P-450 by p-xylene intoxication. The pharmacologist 18:2 (1976) 210.
68. PATEL, J.M., C. HARPER & R.T. DREW: The biotransformation of p-xylene to a toxic aldehyde. Drug metab. dispos. 6 (1978) 368-374.

69. POUND, A.W., H.R. WITHERS: The influence of some irritant chemicals and scarification on tumour initiation by urethane in mice. Brit. j. cancer 17 (1963) 460-470.
70. QUICK, A.J.: The conjugation of benzoic acid in man. J. biol. chem. 92 (1931) 65-85.
71. RIIHIMÄKI, V. & P. PFÄFFLI: Percutaneous absorption of solvent vapors in man. Scand. j. work environm. health 4 (1978) 73-85.
72. RÖMMELT, H. & K. DIRNAGL: Pulmonale Resorption von sechs Kohlenwasserstoffen in Abhängigkeit von der Konzentration in der Atemluft. Münch. med. Wschr. 119 (1977) 367-368.
73. ROOSMALEN, van, P. & I. DRUMMOND: Simultaneous determination by gas chromatography of the major metabolites in urine of toluene, xylenes and styrene. Brit. j. industr. med. 35 (1978) 56-60.
74. SATO, A., Y. FUJIWARA & T. NAKAJIMA: Solubility of benzene, toluene and m-xylene in various body fluids and tissues of rabbits. Jap. j. industr. health 16 (1974) 30-31.
75. SATO, A., T. NAKAJIMA, Y. FUJIWARA & K. HIROSAWA: Pharmacokinetics of benzene and toluene. Int. arch. arbeidsmed. 33 (1974) 169-182.
76. SAVOLAINEN, H., H. VAINIO, M. HELOJOKI & E. ELOVAARA: Biochemical and toxicological effects of short-term intermittent xylene inhalation exposure and combined ethanol intake. Arch. toxicol 41 (1978) 195-205.
77. SAVOLAINEN, K. & M. LINNAVUO: Effects of m-xylene on human equilibrium measured with a quantitative method. Acta pharmacol. toxicol. 44 (1979) 315-318.
78. SCHACHTER, D.: The chemical estimation of acyl glucuronides and its application to studies on the metabolism of benzoate and salicylate in man. J. clin. invest. 36 (1975) 297-302.
79. SCHEUPLEIN, R.J. & I.H. BLANK: Permeability of the skin. Physiol. rev. 51 (1971) 702-747.
80. SCHMID, E.: Die Hornhauterkrankungen der Möbelpolierer. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg. 15 (1956) 37-44.

81. SCHUMACHER, H., E. GRANDJEAN: Vergleichende Untersuchungen über die narkotische Wirksamkeit und die akute Toxizität von neun Lösungsmitteln. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg. 18 (1960) 109-119.
82. ŠEDIVEC, V. & J. FLEK: Exposure test for xylenes. Int. arch. occup. environm. health 37 (1976) 219-232.
83. ŠEDIVEC, V. & J. FLEK: The absorption, metabolism, and excretion of xylenes in man. Int. arch. occup. environm. health 37 (1976) 205-217.
84. SENCZUK, W. & J. ORLOWSKI: Absorption of m-xylene vapours through the respiratory tract and excretion of m-methylhippuric acid in urine. Brit. j. industr. med 35:1 (1978) 50-55.
85. SHERWOOD, R.J.: Ostwald solubility coefficients of some industrially important substances. Brit. j. industr. med. 33 (1976) 106-107.
86. SOLLENBERG, J. & A. BALDESTEN: Istotachoporetic analysis of mandelic acid, phenylglyoxylic acid, hippuric acid and methylhippuric acid in urine after occupational exposure to styrene, toluene and/or xylene. J. chromatography 132 (1977) 469-476.
87. SPECK, B. & S. MOESCHLIN: Die Wirkung von Toluol, Xylol, Chloramphenicol und Thiouracil auf das Knochenmark. Schweiz. med. Wschr. 98:42 (1968) 1684-1686.
88. SUHANOVA, V.A., L.M. MAKAR'EVA & V.I. BOIKO: Investigation of functional properties of leukocytes of workers engaged in manufacture of xylene. Hyg. sanit. 34 (1969) 448-450.
89. TOMASZEWDKI, R., P. GANDURSKI & J. CHMIELEWSKI: Junctional rhythm in xylene poisoning. Wiad. lek. 31:3 (1978) 193-194 (Pol.).
90. WESSON, Jr., L.G.: Physiology of human kidney. Grune & Stratton, New York, 1969, p. 173.
91. WHITE, L., G. TAYLOR & R. KUPEL: A convenient optimized method for the analysis of selected solvent vapors in the industrial atmosphere. Amer. industr. hyg. ass. j. 31 (1970) 225-232.
92. ZIMMERMAN, S.W., K. GROEHLER & G.J. BEIRNE: Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis. Lancet 2 (1975) 199-201.

93. ÅSTRAND, I., J. ENGSTRÖM & P. ÖVRUM: Exposition för xylene: I. Upptag, distribution och elimination hos människa. Arbete och hälsa 1978:3, 7-23.
94. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Direktoratet for arbeidstilsynet, nr 361, 1978.
95. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænsevaerdier. Bilag til publikation nr 62: Hygiejniske grænsevaerdier. 1978.
96. Arbetarskyddsstyrelsen Hygieniska gränsvärden Arbetarskyddsstyrelsens anvisningar nr 100, 1978.
97. Hygienic guide series. Xylene. Amer ind hyg assoc j 32 (1971) 702-705.
98. Institutet för verkstadsforskning Några vanliga lackmaterial - sammansättning och hälso-risker. Göteborg, 1976, 12 p.
99. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1978.
100. NIOSH. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to xylene. U.S. Department of Commerce. National Technical information services, 1975.
101. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No 37, ILO, Geneva, 1977.
102. Organic solvents in air. In: NIOSH manual of analytical methods. U.S. Department of health, education and welfare, Cincinnati, Ohio, 1974, pp 127-138.
103. Summary of NIOSH recommendations for occupational health standards, 1978.
104. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1978. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati 1978.

105. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuudet
Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors 1972.
106. Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie.
Band 18. 3. Auflage. Urban & Schwarzenberg, Wien, 1967,
pp. 733-744.

APPENDIX I

Hygieniska gränsvärden för xylene i olika länder

Land	mg/m ³	ppm	År	Anm	Ref
Australien	435	100	1973		101
Belgien	435	100	1973	H	101
Bulgarien	50		1971		101
Danmark	435	100	1978	H	95
Finland	435	100	1972		105
Italien	400		1975		101
Japan	670	150	1975		101
Jugoslavien	50	12	1971		101
Nederländerna	435	100	1976		101
Norge	435	100	1978	H	94
Polen	100		1976		101
Rumänien	300 400		1975	H T	101
Schweiz	435	100	1976	H	101
Sovjetunionen	50		1977		101
Sverige	350	80	1978	H	96
Tjeckoslovakien	200 1000		1954	T	101
Tyska demokratiska republiken	200 600		1973	T	101
Tyska förbunds- republiken	870	200	1978		99
Ungern	50		1974		101
USA (ACGIH)	435	100	1978	H	104
(OSHA)	435	100	1975	(8h)	101
(NIOSH)	435 870	100 200	1978 1978	T	103

H = kan upptas genom hud

T = takvärde

APPENDIX II. ANALYSMETODER

Xylen i arbetsplatsluft

Momentanhalter i arbetsplatsluften kan uppskattas med direktvisande analysampuller (63). Luftprov som uppsamlats på arbetsplatsen fordrar efterföljande analys i laboratorium. Xylen adsorberat på kolrör desorberas med kolsvavla (91, 102) eller dimetylformamid (28, 58) och analyseras gaskromatografiskt. Den gaskromatografiska bestämmningens variationskoefficient är 8 % och känsligheten 2 mg xylen/m³ luft för ett 10 liters luftprov (102). Prov uppsamlat i absorptionslösning (etanol) analyseras UV-spektrofotometriskt (84). Xylen förekommer i arbetsmiljö vanligen i blandning med andra kolväten vilket försvårar bestämningen i synnerhet vad beträffar specificitet och precision. Med tanke på ovan nämnda faktorer är därför gaskromatografi att föredra framför UV-spektrofotometri.

Metylhippursyra i urin

Analys av metylhippursyra i urin kan utföras kolorimetriskt. Metoden är enkel, men ospecifik och för att skilja metylhippursyra från hippursyra måste bestämningen kombineras med papperskromatografi, vilket gör metoden synnerligen arbetsdryg (64). Detekterbarhetsgränsen uppges vara 0,02 mmol (0,4 mg) metylhippursyra/l urin. Separering är lättare att åstadkomma med metoder som baserar sig på gaskromatografi. Före själva gaskromatografiska analysen måste förbehandling av provet ske vilket innebär bland annat derivivering av själva syran, för vilket såväl metylering (14, 16, 31, 45) som silylering har använts (26, 73). Metodens känslighet är 0,02 - 0,03 mmol (4 - 5 mg) metylhippursyra/l urin. Variationskoefficienter från 1 - 5 % har rapporterats. Analys av metylhippursyra utan föregående derivivering är möjlig med metoder som baserar sig på isotachofores (86) och vätskekromatografi (52, 62). Detektionsgränsen för isotachoforesmetoden uppges vara 0,05 mmol metylhippursyra/l urin (86).

APPENDIX III. PROVTAGNING

Provtagning i arbetsplatsluft

Provtagning av luft från arbetsplatser kan ske i gastöta sprutor (57), impingerflaskor (84) eller kolrör (28, 91, 102). Till impingerproven används som absorptionslösning etanol (84). För provtagning i kolrör används glaströr fyllda med aktivt kol (kornstorlek 20/140 mesh). Kolröret och absorptionslösningen har begränsad kapacitet att adsorbera xylen vilket medför att rören (lösningarna) måste utbytas om mätningar utförts under hel arbetsdag. För att kunna värdera hela dagens exponering bör ett tidvägt medelvärde från resultaten av de olika rören beräknas. Provtagning med kolrör är i allmänhet att föredra på grund av att rören är lätt transportabla och ger möjlighet till personlig provtagning.

Biologisk provtagning

Uppskattning av exponeringsgraden med hjälp av biologiska prov är i hög grad beroende av själva tidpunkten för provtagningen. De krav man härvid ställer är att tiden lämpar sig för rutinändamål och att resultaten möjligast tillförlitligt ger uppfattning om exponeringsgraden. Sålunda är av praktiska skäl urinprov tagna efter arbetsdagens slut eller följande morgon att föredra framför prov samlade från en längre tidsperiod (t ex 24 h) (28,84) eftersom resultaten visat sig rätt tillförlitligt avspegla föregående dags xylenexponering.