

ARBETE OCH HÄLSA

- 1976: 1. **Staffan Krantz och Jan Scullman:**
Infrarödspektrometrisk analys av kvarts.
2. **Lars Olander och Staffan Krantz:**
En metod att bedöma punktut-sugningssystemets infångningsförmåga.
3. **Irma Åstrand och Francesco Gamberale:**
Effekter på människa av lösningsmedel i inandningsluften. Ny metod för skattning av upp-tag i organismen.
4. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Marianne Håkansson, Ester Randma, Bengt Sjögren och Åke Swensson:**
Yrkesmedicinsk kontroll vid be-handling och plantering av lin-danbesprutade tall-ochgranplan-tor.
5. **Ulf Hallne och Arne Erlandsson:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning
2. Kartläggning av svetsning, skär-ning och lödning inom svensk till-verkningsindustri.
6. **Jan-Erik Hansson, Lars Klusell, Gerd Svensson och Bengt-Olov Wikström:**
Arbetsmiljön i lastbilshytter.
7. **Fördelning av lösningsmedel mel-lan blod och luft**
Ulf Ulfvarson och Per Övrum:
I. Bestämning av fördelningskoefficienten mellan blod och luft för några lättflyktiga lösningsmedel.
Ulf Ulfvarson:
II. Upptag av gasformiga luftföro-reningar hos exponerade människor som funktion av fördelningskoefficienten mellan blod och luft. Prövning av en modell.
8. **Third Swedish-Yugoslavian Symposium on Occupational Health, Stockholm May 6th-11th, 1975**
9. **Ulf Ulfvarson, Henrik Janbell och Gunnar Rosén:**
Fysikaliska och kemiska faktorer i hotell- och restauranganställdas arbetsmiljö.
10. **Carl-Johan Göthe, Per Övrum och Börje Hallén:**
Exposition för narkosgaser och etanol vid arbete i operationssalar.
11. **Anders Carlsson och Thomas Lind-qvist:**
Exposition av djur och människa för toluen.
12. **Irma Åstrand, Per Övrum, Thomas Lindqvist och May Hultengren:**
Exposition för butanol. Upptag och distribution hos människa.
13. **Bo Holmberg och Margareta Winell:**
Hygieniska gränsvärden — en inter-nationell jämförelse.
14. **Jan-Erik Hansson och Bengt-Olov Wikström:**
Skogsmaskinförarens exponering för helkroppsvibrationer.
- 1977: 1. **Lars Olander:**
Dimensionering av återluftförings-system med hänsyn till förorenings-alstring.
2. **Åke Swensson:**
Experimentella undersökningar över fibrogenetiska effekten av kromit.
3. **Styrenexposition i plastbåtsindustri**
Karin Bergman
I. Teknisk-hygienisk studie
Erik Lindberg
II. Medicinsk undersökning
4. **Per Övrum, May Hultengren och Thomas Lindqvist:**
Exposition för toluen och upp-tag i kroppen vid arbete i ett djuptryckeri.
5. **Ulf G. Ahlberg, Birgitta Kolmodin-Hedman och Staffan Skerfving:**
TCDD — en studie av olyckan i Seveso 1976.
6. **Dag Resare och Åke Swensson:**
Enkätundersökning av hälsotill-ståndet hos anställda i hårdmetall-industri.
7. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Ma-rienne Håkansson, Ester Randma, Karin Bergman och Åke Swens-son:**
Yrkesmedicinsk kontroll av be-rörd personal vid lindan- resp DDT-behandling av barrträdsplan-tor. En jämförelse.
8. **Thomas Lindqvist:**
Fördelningskoefficienterna blod/luft och vatten/luft för några van-liga lösningsmedel.

ARBETE OCH HÄLSA

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

ARBETE och HÄLSA 1979:14

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

4.

STYREN

Stockholm i december 1978

ISBN 91-7464-047 X
ISSN 0346-7821

Nordiska Ministerrådet beviljade, efter förarbete av en arbetsgrupp fr o m 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 Arbetarskyddsstyrelsen Stockholm
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet Hellerup
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Riis Simonsen	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Ulf Ulfvarsson	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen 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 Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Värderingen av det insamlade materialet och utarbetande 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 återopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i $\mu\text{mol/l}$, lufthalter i mg/m^3 . Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Vid expertgruppens sammanträde 1978-05-11 beslöts att en värdering av underlaget för ett gränsvärde för styren skulle göras och att detta arbete skulle utföras vid Institutet för arbetshygien, Finland.

Värdering av det insamlade litteraturmaterialet och sammansättningen av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av K. Engström, F.K., Åbo regioninstitut för arbetshygien, H. Härkönen, M.D. och H. Vainio, M.D., Institutet för arbetshygien, Helsingfors.

Dokumentförslaget diskuterades och antogs vid expertgruppen möte 1978-09-05--06 i sin nuvarande form.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND	7
Användningsområden	7
Fysikalisk-kemiska data	7
TOXIKOLOGI	8
1. Metabolisk modell	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Lungor	8
1.1.2. Mag-tarmkanal	8
1.1.3. Hud och slemhinnor	8
1.2. Distribution	8
1.3. Biotransformation	9
1.4. Eliminering	9
1.4.1. Lungor	9
1.4.2. Njuror	10
1.4.3. Mag-tarmkanal	10
1.4.4. Andra utsöndringsvägar	10
1.5. Biologiska halveringstider	10
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	10
2. Toxikologiska mekanismer	11
3. Organeffekter	11
3.1. Hud och slemhinnor	11
3.2. Andningsorgan	12
3.3. Lever	12
3.4. Njuror	12
3.5. Centrala nervsystemet	12
3.6. Perifera nervsystemet	13
3.7. Foster	13
4. Allergi	14
5. Genotoxiska effekter	14
5.1. Mutationer i modellsystem	14
5.2. Kromosomskador	14
6. Cancerogena effekter	14


7.	Exponeringsindikatorer	15
7.1.	Lufthalter	15
7.2.	Biologiska indikatorer	15
8.	Samband mellan exponering, effekt och respons	16
8.1.	Effekt av höggradig kortvarig exponering	16
8.2.	Effekter av långvarig låggradig exponering	17
8.3.	Sammandrag av styrenets effekter	19
9.	Diskussion och värdering	21
10.	Sammanfattning	22
11.	Summary	22
12.	Litteraturförteckning	23
Appendix I Hygieniska gränsvärden i olika länder		
Appendix II Analysmetoder		
Appendix III Provtagning		

BAKGRUND

Användningsområden

Uppskattningsvis 90% av styrenförbrukningen i världen går till framställning av plaster och hartser, medan resterande 10% går till gummiindustrin. År 1976 användes 62% av den totala styrenmonomerproduktionen för framställning av polystyren (PS), 12% till framställning av akrylnitrilbutadien-styren (ABS) och styren-butadien-gummi (SBR) och latex. Av den totala styrenproduktionen används 7% för produktion av omättad polyesterharts, varvid styrenet fungerar som både lösningsmedel och bryggor mellan polyesterkedjorna (79). De olika polymererna används för tillverkning av en mängd olika artiklar, både durabla, såsom bilar, hushållsmaskiner, containers och varor för engångs bruk (t.ex livsmedelsförpackningar). Omättad polyesterharts används huvudsakligen för framställning av glasfiberarmerad plast. Exponeringen inom de förstnämnda arbetsbranscherna är obetydlig jämfört med tillverkningen av glasfiberarmerad plast (79).

Fysikalisk-kemiska data (24)

Kemiskt namn	styren (CAS nr 100425)
Systemnamn	etenylbensen
Synonymer	styrol, cinnamene, fenyletylene, vinylbensen
Molekylformel	$C_6H_5CH = CH_2$
Strukturformel	 -CH = CH ₂

Färglös till svagt gul vätska vid rumstemperatur

Molekylvikt	104,14
Kokpunkt (101,3 kPa)	145 - 146 °C
Ångtryck (25 °C)	0,86 kPa
Omräkningsfaktorer för luftkoncentration vid 20 °C, 101,3 kPa	
	1 mg/m ³ = 0,235 ppm
	1 ppm = 4,25 mg/m ³

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

Styren upptas i kroppen via lungorna. Vid förtäring kan styren absorberas via tarmkanalen. Styren i vätskeform kan även upptas via oskadad hud. Upptaget via huden av styrenånga från luften är obetydligt och kan förbises vid värdering av hälso-risken.

1.1.1. Lungor. Vid yrkesmässig exponering absorberas styren i kroppen huvudsakligen via lungorna. Av den inhalerade styrenmängden upptas 59 - 66% i kroppen (5, 22, 60, 93). Fernandez och Caperoz (21) exponerade i exponeringskammare frivilliga försöks-personer för 294 - 865 mg/m³ (70 - 206 ppm) styren och bestämde upptaget till 89%, som förhöll sig konstant under den 8 h långa exponeringen.

1.1.2. Mag-tarmkanalen. Styren kan absorberas via mag-tarmkanalen (91), men i arbetslivet är denna absorption utan betydelse.

1.1.3. Hud och slemhinnor. Styren i vätskeform kan absorberas via skadad hud (16). Från luft absorberas styrenånga via huden cirka 2% av den mängd som absorberas via lungorna (65).

1.2. Distribution

Som ett fettlösligt ämne har styren tendens att lagras i fett-rika vävnader. Vid djurförsök har man efter injektion av styren återfunnit de största mängderna i lever-, njur- och hjärnvävnad (14, 70, 88). Fettvävnad hos arbetare som exponerats för styren <42 mg/m³ (<10 ppm) har visats innehålla 2 - 9 nmol/g (0,2 - 1,0 ppm) styren så sent som 48 timmar efter exponeringens slut (90). Zlobina och medarbetare har funnit styren i fetalblod och i fostervatten hos dräktiga råttor som exponerats för 16 - 43 mg/m³ styren (92).

1.3. Biotransformation

Styren metaboliseras huvudsakligen i levern. Först oxideras styren till styrenoxid av det mikrosomala monooxygenas-sy-stemet (42). Styrenoxiden är en metaboliskt aktiv mellanpro-dukt, som kan bindas kovalent till makromolekyler i cellen (48, 86). Styrenoxiden hydreras sedan av mikrosomalt epoxid-hydratas till fenyletylglykol (57), eller konjugeras med glu-tation. Glutationreaktionen katalyseras av glutathion-S-trans-feras (8). Den bildade glutathionföreningen utsöndras huvudsak-ligen i gallan och endast obetydligt i urinen (67). Dessa reak-tioner kan även ske i tarmhinna, lung- och njurvävnader, efter-som dessa innehåller epoxidhydratas och glutathion-S-transfe-ras (38, 67).

Fenyletylglykolen kan konjugeras med glukuronsyra och utsönd-ras i urinen (17) eller oxideras till mandelsyra, som till en del oxideras vidare till fenylglyoxylsyra. Dessa är hos männi-skan de huvudsakliga metaboliska slutprodukterna som utsöndras i urinen. En liten del av styrenet kan också omvandlas till vinylfenol och fenyletanol (4).

1.4. Eliminering

Enligt djurförsök med ¹⁴C märkt (i β -ställning) styren utsönd-ras hos råttor inom loppet av 24 timmar 3% av den tillförda ak-tiviteten i feces, 12% i utandningsluften i form av koldioxid och 71% i urinen (14).

1.4.1. Lungor. Av den absorberade styrenmängden elimineras hos männi-ska 2 - 3% i oförändrad form via utandningsluften (21, 77).

Styrenkoncentrationen i alveolarluft samt i arteriellt och ve-nöst blod sjunker snabbt omedelbart efter avslutad exponering och därefter fortskrider elimineringen långsammare. Sålunda har Åstrand och medarbetare (93) funnit att alveolarlufthalten omedelbart efter exponeringens slut sjunker från 84 (40 ppm) till 4 mg/m³ (1 ppm) inom loppet av 10 minuter.

1.4.2. Njurar. Styren utsöndras efter biotransformation via njurarna som mandel- och fenylglyoxylsyra. På detta sätt elimineras ca 90% av den absorberade styrenmängden (5, 30).

1.4.3. Mag-tarmkanalen. Den biliära eliminationen är ofullständig känd liksom den fraktion, som eventuellt återupptas eller elimineras av tarmen.

1.4.4. Andra utsöndringsvägar. Andra utsöndringsvägar känner man inte till.

1.5. Biologiska halveringstider

Styrenets biologiska halveringstider ($T_{1/2}$) i olika media har beräknats från koncentrationsminskningen av själva ämnet eller dess metaboliter i ifrågavarande medium. Sålunda har hos styrenexponerade arbetare efter avslutad arbetsvecka halveringstiden för mandelsyra i urin bestämts till 7,9 h för de 16 första timmarna efter avslutad exponering och 16,6 h för de två efterföljande dyggen (19). Ikeda och medarbetare har i samband med exponeringskammarförsök erhållit $T_{1/2} = 7,8$ h för mandelsyra och $T_{1/2} = 8,5$ h för fenylglyoxylsyra (37). I experimentella undersökningar med 8 h exponering har Fernandez och medarbetare (21) visat att styrenets koncentration i alveolarluften minskar snabbt under de första 5 - 10 min efter exponeringens slut och sjunker till hälften under loppet av ca 3,5 h, varefter koncentrationsminskningen sker betydligt långsammare (beräknat efter data i undersökningen). Halveringstiden för styren i underhudsfett har beräknats till 2,2 - 4,0 dagar för 3 försökspersoner efter kortvarig exponering i kammar (94) och $T_{1/2} = 2,8 - 5,2$ dagar för 3 arbetare i styrenplastindustrin (18).

1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Ökad alveolar ventilation vid ökad fysisk arbetsbelastning leder till högre halter av styren i artärblod och till större totalt upptag (21, 93).

Större mängd underhudsfett hos styrenarbetare kan ge upphov till större totalt upptag av styren i kroppen (18). Oltramare (60) har hos fyra försökspersoner påvisat fördröjd utsöndring via utandningen hos feta personer i jämförelse med magra personer.

Styren har visats öka aktiviteten av såväl hydroxylerande som konjugerande enzymssystem i lever och njure i experiment på råttor (82). Ikeda och Hirayama (36) har funnit minskad utsöndring av metaboliter hos råttor efter samtidig injektion av styren och antingen toluen eller trikloretylen. Etylacetat, n-hexan, metylkloroform och aceton påverkade däremot inte metabolismen. Fenobarbital och även styren självt har visat sig kunna aktivera styrenmetabolismen hos råttor (59, 61, 68, 82).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Den primära metaboliten av styren, styrenoxid (fenyloxiran), är mera toxisk än styrenet självt (59, 61). Sålunda är LD_{50} vid intraperitoneal tillförsel till råttor 2,4 g/kg för styren och 0,5 g/kg för styrenoxid. Styrenoxiden är en reaktiv oxiran som kan bindas till makromolekyler, såsom proteiner och nukleinsyror, både *in vivo* och *in vitro* (48). Vad beträffar genetiska effekter, antar man fenyloxiran vara ansvarigt (80). Styrenoxid omvandlas till fenyletylglykol, som är mindre reaktiv och mindre toxisk.

3. ORGANEFFEKTER

Följande beskrivning av toxiska effekter upptar framför allt sådana som konstaterats hos människa. Data från djurexperiment har använts för att ge stöd där djurdata kan anses vara relevanta.

3.1. Hud och slemhinnor

Styren irriterar slemhinnorna i ögon, munhåla och andningsorgan. Styren i vätskeform kan vid upprepad kontakt orsaka

toxiskt eksem. Eksem orsakat av styren är dock sällsynt (27).

I ögat ger stänk av styren en lindrig hornhinneskada, som i allmänhet läks inom 48 timmar (28).

3.2. Andningsorgan

Styren ger irritation i de övre andningsvägarna (13, 33, 43, 47, 63, 66).

3.3. Lever

I djurförsök har man konstaterat, att styren i stora doser kan skada levercellerna (68, 82). Hos styrenexponerade arbetare har man i blodet funnit förhöjda gamma-GT-värden i 4,9% av undersökningsmaterialet (47) och transaminas-värden i 8 av 35 fall vid två tillfällena (2), vilket antagits bero på styrenexponeringen. Ingen korrelation har däremot kunnat påvisas mellan förhöjda värden för S-ALAT, S-ASAT, S-LD, S-AFOS, bilirubin och en relativt låg styrenexponering (12, 47).

3.4. Njurar

Data om av styren orsakade njurskador har inte publicerats. I urinen från 35 styrenexponerade laminerarare påträffades inga patologiska fynd vid cytologisk undersökning (33).

3.5. Centrala nervsystemet

Styren i höga koncentrationer har liksom lösningsmedel i allmänhet dämpande inverkan på centralnervösa funktioner (11, 44, 77). Efter 7 timmars exponering i 415 mg/m^3 (99 ppm) styren hade tre försökspersoner av sex balanssvårigheter vid utförandet av Rombergs test (77).

I psykologiska studier har styrenexponerade arbetare visats ha förlängd enkel reaktionstid vid halter överstigande 630 mg/m^3 (150 ppm) styren (31). Också vid experimentell exponering har styren visats ge förlängd enkel reaktionstid vid 1.470 mg/m^3 (350 ppm) efter 30 min (26).

Även den visuella perceptionsförmågan, vigilansen och psyko-motoriken har rapporterats försämrade hos styrenexponerade arbetare (44, 45).

Vissa författare har rapporterat en ökad frekvens av onormala EEG-fynd hos 24 - 70% av undersökta arbetare (15, 40, 72).

Lindriga neurologiska rubbningar, ofta av vegetativ karaktär, hos styrenexponerade arbetare har rapporterats (1, 40).

3.6. Perifera nervsystemet

Perifera nervskador har beskrivits hos arbetare utsatta för styren (43).

3.7. Foster

I en fall-kontrollundersökning i Finland har man konstaterat att bland mödrar (totalt 43 st) till barn med medfödda defekter i det centrala nervsystemet två fallmödrar hade arbetat i glasfiberarmerad plastindustri (32). Denna yrkesgrupp var starkt överrepresenterad i det undersökta materialet, men på grund av att materialet var så litet diskuterar författaren möjligheten av en ren tillfällighet.

Ragule (64) exponerade dräktiga råttor för styren i 4 h/dag under hela dräktighetstiden. Frekvensen av fosterresorption per kull var 0,2 för en grupp med låg exponering ($1,5 \text{ mg/m}^3$) och 1,3 för en grupp med högre exponering (5 mg/m^3).

Styren och styrenoxid i olivolja injicerat i luftrummet i befruktade hönsägg visade dos-respons samband mellan antalet döda embryon och administrerad dos. Både styren och styrenoxid förorsakade missbildningar av flera typer (81).

4. ALLERGI

Styrenets sensibiliserande förmåga är obetydlig (23). Vid epikutantester med styren har man sällan kunnat påvisa positiva reaktioner (51).

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

Styren har visat sig vara mutagen hos *Salmonella* efter metabolisk aktivering in vitro (49, 83, 85) och hos *Schizosaccharomyces pombe* in vivo (46).

5.2. Kromosomskador

Kromosomaberrationer förekommer i tydligt förhöjd frekvens hos lamineringsarbetare (25, 53, 54, 72 a). Hos råttor exponerade via inhalation för 1.260 mg/m^3 (300 ppm) styren under tre månaders tid (6 timmar dagligen, 5 dagar i veckan) kunde man efter 9 veckor påvisa en avsevärd ökning av antalet kromosomaberrationer i benmärgsceller (53).

6. CANCEROGENA EFFEKTER

Hittills finns endast preliminära studier av styrenets carcinogenicitet hos människa. I en mortalitetsstudie, där undersökningsmaterialet bestod av en grupp arbetare som tillverkat styren och polystyren fann man förhöjd frekvens av leukemi och lymfom (bland 104 dödsfall fanns 3 leukemier och 2 lymfom). Arbetarna hade dock tidigare förutom för styren varit utsatta för bensen vilket bör beaktas i synnerhet för leukemifallen (56). I styren-butadien exponerade yrkesgrupper har man funnit överdödlighet i tumörer från blodbildande och lymfoida organ, riskkvoten var 6,2, beräknat från 4 dödsfall i

en undersökning (74) och 8 i en annan (50). Styrenets roll, som potentiell riskfaktor är svår att bedöma eftersom även dessa yrkesgrupper samtidigt varit exponerade för utom styren även för bensen och andra kemikalier.

För närvarande vet man att styrenoxid är carcinogent hos djur (41, 84, 86), men det är tills vidare oklart i hur pass hög grad expoxider uppkommer vid styrenets biotransformation i organismen. Enligt en förhandsrapport utgiven av Manufacturing Chemists Association, har hos honråttor exponerade för styren $2.520 - 4.200 \text{ mg/m}^3$ (600 - 1.000 ppm) 6 h/dag 5 dagar/vecka i 2 år via inhalation påträffats en liten ökning av tumörer i lymfoida eller hematopoetiska vävnader (100).

7. EXPONERINGSINDIKATORER

Styrenexponering sker vid monomer- och polymerframställning, vid bearbetning av polymerer, samt vid transport och behandling av styren i vätskeform. Exponeringen inom ovan nämnda näringsgrenar är liten, medan rätt avsevärda halter i luften kan förekomma vid tillverkning av glasfiberarmerad plast. Styrenexponeringen kan uppskattas genom mätningar i arbetsluften eller indirekt via biologiska prov.

7.1. Lufthalter

Styrenhalterna i luften på arbetsplatserna kan mätas med direktvisande instrument eller genom insamling av luftprov och efterföljande analys i laboratorium.

7.2. Biologiska indikatorer

Stewart och medarbetare (77) och Fernandez och medarbetare (21) har i exponeringskammarförsök funnit god överensstämmelse mellan styrenhalten i utandningsluften och föregående exponering. Åstrand (93) däremot anser att den alveolara styrenkoncentrationen inte kan användas för tillförlitlig utvärdering av exponeringsgraden.

Möjligheten att bedöma exponeringen för styren med hjälp av utsöndringen av metaboliter i urinen har diskuterats i ett flertal arbeten. I detta syfte har man bestämt halten i urinen av mandelsyra (10, 19, 89), mandelsyra och fenylglyoxylsyra (31, 34, 58), summan av mandelsyra och fenylglyoxylsyra (30) och förhållandet mellan de båda metaboliterna (62).

En mandelsyrakoncentration i urinen om 7.000 µmol/l (1.200 mg/l) efter yrkesmässig exponering motsvarar en tidvägd styrenexponering för 233 mg/m³ (55 ppm) under 8 timmar. Författarna uppger som 95% konfidensintervall 106 (25 ppm) till 510 mg/m³ (120 ppm) (19, 35).

För uppskattning av retentionen under längre tid har fettbiopsiprov föreslagits (18, 90). För närvarande finns inte tillräckligt material för att bedöma detta provs användbarhet.

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Effekt av höggradig kortvarig exponering

Stewart och medarbetare (77) har rapporterat lindriga irritationssymtom hos försökspersoner efter exponering för 415 mg/m³ (99 ppm) styren i 6 timmar. Efter ovannämnda exponering hade tre personer av sex balanssvårigheter vid utförande av Rombergs test. Efter en halvtimmes exponering för 1.487 mg/m³ (350 ppm) styren har man funnit statistiskt signifikant förlängd enkel reaktionstid (26).

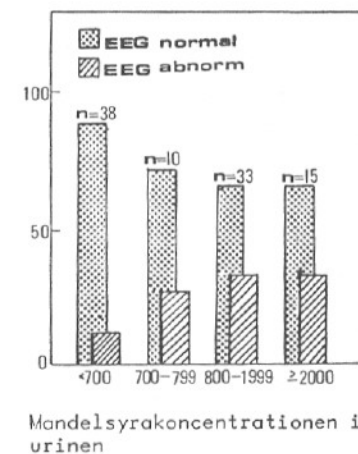
Också hos exponerade arbetare har man funnit en längre reaktionstid än hos en oexponerad grupp av samma ålder (exponeringsnivån 630 mg/m³ (150 ppm) eller högre) (31).

Ett klart dos-effekt samband mellan kortvarig 4 dagars exponering för 1.680 (400), 840 (200) och 420 mg/m³ (100 ppm) styren (6 tim/dag) och nedsatt fri glutathionhalt i röttlever omedelbart (0,5 tim) efter fjärde dagens exponering har konstaterats av Vainio och medarbetare (82).

8.2. Effekter av långvarig låggradig exponering

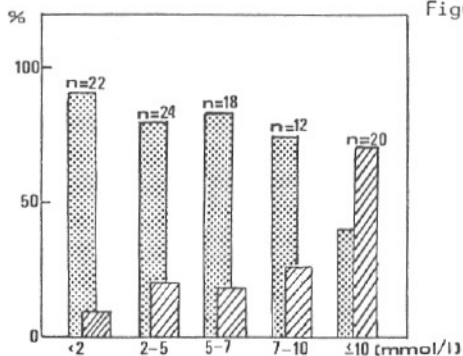
Endast få dos-respons samband finns rapporterade. Korrelation mellan prevalensen av abnormt klassificerade EEG-fynd och exponeringsnivå hos 96 undersökta laminarare har erhållits (fig. 1). I undersökningen användes som mått på exponeringen mandelsyrakoncentrationen i urinen (medelvärde av fem prov tagna olika arbetsdagar under fem på varandra följande veckor). EEG-mätningarna föregicks av en minst 20 timmar lång exponeringsfri period. Resultaten visar att prevalensen var 10% hos arbetarna med mandelsyrakoncentrationen 4 mmol/l (700 mg/l) urin och steg till över 30% vid stigande urinkoncentrationer (fig. 1) (35).

Figur 1. Procentuell frekvens av normala och abnorma EEG-fynd i förhållande till mandelsyrakoncentrationen i urinen (mmol/l)



För några psykofysiologiska funktioner såsom visumotorisk noggrannhet och psykomotorisk funktion har dos-respons samband kunnat påvisas. Värderingen av resultaten baserar sig på ett samband mellan erhållna normala testresultat och mandelsyrakoncentrationen i urinen (medelvärde av fem prov tagna olika arbetsdagar under fem på varandra följande veckor) (35). Resultaten är schematiskt presenterade i figur 2 för symmetri-ritning (fig. 2a), Bourdon-Wiersma Vigilance test (fig. 2b) och Mira test (fig. 2c). De psykologiska testresultaten har

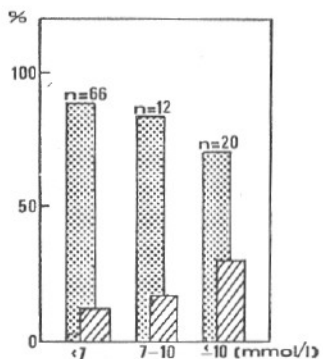
i undersökningen indelats i två grupper för analys av dos-respons sambandet och som gräns har man använt medeltalet av referensgruppens testresultat + 1 SD. Sålunda blir även ca 17% av testresultaten i referensmaterialet klassifierat som "normalt avvikande" och först när andelen av "normalt avvikande" tydligt överstiger detta värde kan fynden anses betydelsefulla (fig. 2).



Figur 2 a. Procentuell frekvens av normala och onormala testresultat för symmetri-ritning i förhållande till mandelsyrakonsentrationen i urinen (mmol/l).

••••• anger resultat som är bättre än genomsnittsvärdet
// // // // // anger resultat som är sämrre än genomsnittsvärdet

Mandelsyrakonsentrationen i urinen



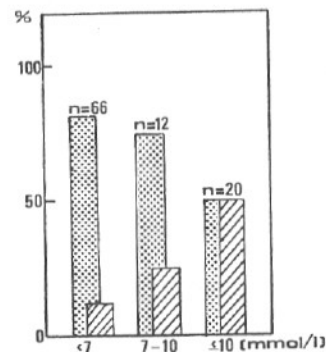
Figur 2 b. Procentuell frekvens av normala och onormala testresultat för Bourdon-Wiersma Vigilance test i förhållande till mandelsyrakonsentrationen i urinen (mmol/l).

••••• anger resultat som är bättre än genomsnittsvärdet
// // // // // anger resultat som är sämrre än genomsnittsvärdet

Mandelsyrakonsentrationen i urinen

Figur 2 c. Procentuell frekvens av normala och onormala testresultat för Mira test i förhållande till mandelsyrakonsentrationen i urinen (mmol/l).

••••• anger resultat som är bättre än genomsnittsvärdet
// // // // // anger resultat som är sämrre än genomsnittsvärdet



Mandelsyrakonsentrationen i urinen

Vid jämförelse med en kontrollgrupp föredde styrenarbetare med låga mandelsyrahalter i urinen, 300 - 600 µmol (50 - 100 mg) /l, ingen ökning i frekvensen av kromosomaberrationer, medan arbetare med större mandelsyrautsöndring, 600 ->9.000 µmol (100 ->1.500 mg) /l uppvisade förhöjd frekvens av kromosomaberrationer (25, 54, 72a).

8.3. Sammandrag av styrenets effekter

Effekter av styrenexponering på olika nivåer är sammanfattade nedan såväl, akuta och kroniska effekter redovisas. Resultaten är erhållna från såväl experimentella studier som arbetsplatsundersökningar.

Exponeringsnivån är angiven då exakta uppgifter förekommer (experimentella försök), eljest har exponeringsnivån rört sig inom det område som är angivet för respektive undergrupp.

>4.200 mg/m³ (>1.000 ppm)

Hos djur: Omedelbart kraftiga tecken på irritation i ögon och andningsorgan; död inträffade på grund av centralnervös hämning inom 3 h vid 46.400 mg styren/m³ luft och inom 40 h vid 6.000 - 6.300 mg/m³; vid 6.000 - 6.300 mg styren/m³ luft förekom tydliga tecken på lungirritation (76).

2.100 - 4.200 mg/m³ (500 - 1.000 ppm)

Hos djur: Inga patologiska förändringar efter upprepad 7 h:s exponering för 3.000 mg styren/m³ luft (76).

Hos människa: Omedelbart irritation i ögon, näsa och svalg, samt somnolens, försämrad kroppsbalans, muskulär svaghet och apati vid 3.360 mg/m³ (800 ppm) (11); icke adapterade personer kunde inte uthärda halter på 2.100 - 3.360 mg/m³ (500 - 800 ppm) längre än 1 - 2 minuter (31).

420 - 2.100 mg/m³ (100 - 500 ppm)

Hos djur: Förhöjd aktivitet av biotransformationsenzymer i lever och njure hos råttor efter 11 veckors exponering vid 1.260 mg/m³ (300 ppm) (82); större antal kromosomaberrationer i benmärgsceller (8 - 12%) än hos kontroldjur (1 - 6%) (53); ökad aktivitet av lysosomalt surt proteinas i hjärna hos råttor efter 9 veckors exponering för 1.260 mg styren/m³ luft (300 ppm) (69).

Hos människa: Irritation i ögon och näsa inom 20 minuter vid 918 mg styren/m³ luft (216 ppm) (77) och i andningsvägarna (31, 87); prestationsförsämring i psykofysiologiska funktioner såsom reaktionstid, koordination och finmotorik (26, 31, 77); perifera nervfunktionseffekter (oklart definierad exponeringsnivå) (43).

210 - 420 mg/m³ (50 - 100 ppm)

Hos djur: Inga försök rapporterade.

Hos människa: Prestationsförsämring i tester, som mäter visuell perceptionsförmåga, psykomotorik och vigilans (35, 45); större frekvens av abnorma EEG-fynd (33, 35).

85 - 294 mg/m³ (20 - 70 ppm)

Hos djur: Inga försök rapporterade.

Hos människa: Större frekvens av kromosomaberrationer i lymfocyter hos arbetare (25, 52, 54, 72a); prestationsförsäm-

ring i visuell perceptionsförmåga, psykomotorik och vigilans (35, 45); onaturlig trötthet och berusningssymtom i anslutning till arbetet uppgavs oftare än i kontrollgruppen (7).

<85 mg/m³ (<20 ppm)

Hos djur: Embryonala effekter hos råttor vid en exponeringsnivå på 1,5 - 5 mg styren/m³ luft (64).

Hos människa: Onaturlig trötthet och berusningssymtom i anslutning till arbetet uppgavs oftare än i kontrollgruppen (7).

9. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Nedannämnda värdering baserar sig på de i 8.3. sammanfattade effekterna, som förorsakats av styrenexponering på olika nivåer. Akuta subjektiva symtom såsom onaturlig trötthet och berusningssymtom i anslutning till arbetet har uppgetts oftare hos styrenexponerade arbetstagare än hos en referensgrupp t o m vid så låga halter som ≤ 85 mg/m³ (20 ppm). Vid en högre exponeringsnivå 85 - 420 mg/m³ (20 - 100 ppm) har förutom de ovannämnda besvären kroniska effekter såsom prestationsförsämring i visuell perceptionsförmåga, psykomotorik, vigilans och reaktionstid påvisats. Även större frekvens av abnorma EEG-fynd har rapporterats hos arbetstagare efter yrkesmässig långtidsexponering för 210 - 420 mg/m³ (50 - 100 ppm) styren. Vid korttidsexponering (30 min) i kamrarna har prestationsförsämringar i ovannämnda psykofysiologiska funktioner observerats först vid halter överstigande 420 mg/m³ (100 ppm).

Ökad frekvens av kromosomaberrationer har påvisats såväl vid styrenexponering i djurförsök som i styrenexponerade arbetargrupper.

Problemet om styren förorsakar cancer eller inte baserar sig på i hur hög grad styren i kroppen omvandlas till epoxider. Styrenoxid har nämligen visat sig vara carcino- gent hos djur, medan tillförlitliga experimentella data för styren saknas. Resultaten av epidemiologiska undersök- ningar är inte entydiga. I undersökningar av ringa omfatt- ning har en viss överfrekvens av tumörer framför allt från blodbildande organ påvisats, men dessa grupper har också varit exponerade för andra substanser med känd sådan ver- kan på dessa organ.

Förutom ovannämnda CNS- och kromosomala effekter har såväl långtids- som akutexponering visat sig förorsaka irritations- symtom i ögon, näsa och andningsorgan. Irritationen har dock visat sig uppkomma först vid rätt höga luftkoncentrationer, nämligen vid 420 - 2.100 mg styren/m³ luft (100 - 500 ppm).

10. SAMMANFATTNING

I föreliggande arbete har kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för fastställande av ett hygieniskt gränsvärde för styren utförts. Av de be- skrivna effekterna bör vid diskussion om ett hygieniskt gräns- värde följande effekter beaktas: subjektiva symtom, kromoso- mala effekter och CNS-effekter.

Nyckelord: Styren, hygieniskt gränsvärde, exponering.

11. SUMMARY

In this document relevant data are summarized from which valid criteria can be deduced for the development of a recommended standard for styrene. Of the effects described, the following should be taken into consideration in the establishment of a recommended standard: subjective symptoms, chromosomal and CNS effects.

Key words: Styrene, recommended standard, exposure.

12. Litteraturförteckning

1. Axelson, O., Fröbärj, G. och Wedefelt, U.: Kan styrenexposition orsaka cerebroläsionella tillstånd? *Läkartidningen* 71 (1974) 137-138.
2. Axelson, O. och Gustavson, J.: Some hygienic and clinical observations on styrene exposure. International Symposium on Styrene. Occupational and Toxicological Aspects. Helsinki 17-19 april 1978. *Scand. J. work environm. hlth* 4 (1978) supplement 2, 215-219.
3. Babina, M.D.: Spektrofotometriseskoe opredelenie stirola i bensaldegina pri sovmetnom prisutstvii v vozhide. *Gig. sanit* 34 (1969) 105-106.
4. Bakke, O.M. och Scheline, R.R.: Hydroxylation of aromatic hydrocarbons in the rat. *Toxicol. appl. pharmacol.* 16 (1970) 691-700.
5. Bardodej, Z. och Bardodejová, E.: The metabolism of ethylbenzene, styrene and alpha-methylstyrene. 15th International congress on occupa- tional health, Vienna 19-24 Sept. 1966. Vol. II-I. Wiener Medizinischen Akademie, Wien 1966, s. 457-460.
6. Barsotti, M., Parmeggiani, L. och Sassi, C.: Observations on occupa- tional pathology in a polystyrene resin factory. *Med. lav.* 43 (1952) 418-424.
7. Bergman, K. och Lindberg, E.: Styrenexposition i plastbåtsindustri. I. Teknisk-hygienisk studie. II. Medicinsk undersökning. *Arbete och hälsa* 1977:3, 1-40.
8. Boyland, E. och Williams, K.: An enzyme catalysing the conjugation of epoxides with glutathione. *Biochem. j.* 94 (1965) 190-197.
9. Buchet, J.P., Lauwerys, R. och Roels, H.: Evaluation de l'exposition des travailleurs au styrène par le dosage de ses métabolites urinaires: les acides mandélique et phénylglyoxylique: I. Technique de dosage des métabolites par chromatographie en phase gazeuse. *Arch.mal.prof.med. tra.secur.soc.* 35 (1974) 511.

10. Burkiewicz, C., Rybkowska, J. och Zielinska, H.: Ocena ekspozycji na styren u ludzi w warunkach przemysłowych. *Medycyna pracy* 3 (1974) 305-310.
11. Carpenter, C.P., Shaffer, C.B., Weil, C.S. och Smyth, H.F.: Studies on the inhalation of 1:3-butadiene; with a comparison on its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. *J. industr. hyg.* 26 (1944) 69-78.
12. Chmielewski, J. och Hac, E.: Clinical and experimental research into the pathogenesis of toxic effects of styrene. IV. Estimation of liver functions in persons exposed to the action of styrene during their work. *Bull. inst. mar. trop. med. Gdynia* 27 (1976) 69-74.
13. Chmielewski, J. och Renke, W.: Clinical and experimental studies on the pathogenesis of toxic effects of styrene II. The effect of styrene on the respiratory system. *Bull. inst. mar. trop. med. Gdynia* 26 (1975) 299-302.
14. Danishefsky, I. och Willhite, M.: The metabolism of styrene in the rat. *J. biol. chem.* 211 (1954) 549-553.
15. Dolmierski, R., Kwiatkowski, S.R. och Nitka, J.: A preliminary evaluation of the studies on central nervous system in workers exposed to styrene. *Bull. inst. mar. med. Gdansk* 25 (1974) 399-406.
16. Dutkiewicz, T. och Tyras, H.: A study of the skin absorption of ethylbenzene in man. *Brit. j. industr. med.* 24 (1967) 330-332.
17. El Masri, A.M., Smith, J.N. och Williams, R.T.: Studies in detoxication. *Biochem. j.* 68 (1958) 199-204.
18. Engström, J., Åstrand, I. och Wigaeus, E.: Exposure to styrene in a polymerization plant. Uptake in the organism and concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand. j. work environm. hlth* 4 (1978) 324-329.

19. Engström, K., Härkönen, H., Kalliokoski, P. och Rantanen, J.: Urinary mandelic acid concentration after occupational exposure to styrene and its use as a biological exposure test. *Scand. j. work environm. hlth* 2 (1976) 21-26.
20. Engström, K. och Rantanen, J.: A new gas chromatographic method for determination of mandelic acid in urine. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 33 (1974) 163-167.
21. Fernández, J.G. och Caperos, J.R.: Exposition au styrène. I. Etude expérimentale de l'absorption et l'excrétion pulmonaires sur des sujets humains. *Int. arch. occup. environm. hlth* 40 (1977) 1-12.
22. Fiserova-Bergerova, V. och Teisinger, J.: Pulmonary styrene vapor retention. *Industr. med. surg.* 34 (1965) 620-622.
23. Fisher, A.: Contact dermatitis. 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1973. s. 182.
24. Fodor, G.: Styrol. I:Schädliche dämpfe. VDI-Verlag GmbH, Dusseldorf 1972, s. 137-138.
25. Fleig, I. och Thiess, A.M.: Mutagenicity study of workers employed in the styrene and polystyrene processing and manufacturing industry. International Symposium on Styrene. Occupational and Toxicological Aspects. Helsinki 17-19 april 1978. *Scand. j. work environm. hlth* 4 (1978) supplement 2, 254-258.
26. Gamberale, F. och Hultengren, M.: Exposition för styren. Psykofysiologiska funktioner. *Arbete och hälsa* 1973:3, 43-61.
27. Golewiowska-Podgorczyk, I.: I. Evaluation of the role of styrene in the occurrence of occupational dermatoses. *Bull. inst. mar. trop. med. Gdynia* 26 (1975) 289-297.
28. Grant, W.M.: Toxicology of the eye. 2nd ed. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA 1974, s. 946-948.

29. Guillemin, M. och Bauer, D.: Human exposure to styrene. II. Quantitative and specific gas chromatographic analysis of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids as an index of styrene exposure. *Int. arch. occup. environm. hlth* 37 (1976) 57-64.
30. Guillemin, M., Bauer, D., Hotz, P., Lob, M., Wendel, F. och Greuter, W.: Monitoring of styrene in the polyester industry. International Symposium on Styrene. Occupational and Toxicological Aspects. Helsinki 17-19 april 1978. *Scand. j. work environm. hlth* 4 (1978) supplement 2, 14-21.
31. Götell, P., Axelsson, O. och Lindelöf, B.: Field studies on human styrene exposure. *Work environm. hlth* 9 (1972) 76-83.
32. Holmberg, P.C.: Central nervous defects in two children of mothers exposed to chemicals in the reinforced plastics industry. *Scand. j. work environm. hlth* 3 (1977) 212-214.
33. Härkönen, H.: Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations. *Int. arch. occup. environm. hlth* 40 (1977) 231-239.
34. Härkönen, H., Kalliokoski, P., Hietala, S. och Hernberg, S.: Concentration of mandelic and phenylglyoxylic acid in urine as indicators of styrene exposure. *Work environm. hlth* 11 (1974) 162-165.
35. Härkönen, H., Lindström, K., Seppäläinen, A.M., Asp, S. och Hernberg, S.: Exposure-response relationship between styrene exposure and central nervous functions. *Scand. j. work environm. hlth* 4 (1978) 53-59.
36. Ikeda, M. och Hirayama, T.: Possible metabolic interaction between styrene and organic solvents. International Symposium on Styrene. Occupational and Toxicological Aspects. Helsinki 17-19 april 1978. *Scand. j. work environm. hlth* 4 (1978) supplement 2, 41-46.
37. Ikeda, M., Imamura, T., Hayashi, M., Tabuchi, T. och Hara, I.: Evaluation of hippuric, phenylglyoxylic and mandelic acids in urine as indices of styrene exposure. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 32 (1974) 93-101.

38. James, M.O., Fouts, J.R. och Bend, J.: Hepatic and extrahepatic metabolism in vitro, of an epoxide (β -¹⁴C-styrene oxide) in the rabbit. *Biochem. pharmacol.* 25 (1976) 187-193.
39. Kalliokoski, P. och Pfäffli, P.: Charcoal sampling method for determining the concentration of styrene in air. *Scand. j. work environm. hlth* 1 (1975) 193-198.
40. Klimková-Deutschová, E.: Neurologische Befunde in der Plastikindustrie bei Styrol Arbeitern. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 19 (1962) 35-50.
41. Kotin, P. och Falk, H.L.: Organic peroxides, hydrogen peroxide, epoxides, and neoplasia. *Radiat. research suppl.* 3 (1963) 193-211.
42. Leibman, K. och Ortiz, E.: Oxidation of styrene in liver microsomes. *Biochem. pharmacol.* 18 (1969) 552-554.
43. Lilis, R., Lorimer, W.V., Diamond, S. och Selikoff, I.: Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. *Environm. res.* 15 (1978) 133-138.
44. Lindström, K., Härkönen, H. och Asp, S.: Intellectual functions of workers occupationally exposed to styrene. First International meeting of occupational health 9-15 october 1977, Lisbon, Portugal.
45. Lindström, K., Härkönen, H. och Hernberg, S.: Disturbances in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene. *Scand. j. work environm. hlth* 3 (1976) 129-139.
46. Loprieno, N., Abbondandolo, A., Baralf, R., Baroncelli, S., Bonatti, S., Bronzetti, G., Camellini, A., Corsi, C., Corti, G., Frezza, D., Leporini, C., Mazzaccaro, A., Nieri, R., Rosellini, D. och Rossi, A.M.: Mutagenicity of industrial compounds: Styrene and its possible metabolite styrene oxide. *Mutat. res.* 40 (1976) 317-324.

47. Lorimer, W.V., Lilis, R., Nicholson, W.J., Anderson, H., Fischbein, A., Daum, S., Rom, W., Rice, C. och Selikoff, I.J.: Clinical studies of styrene workers: Initial findings. *Environm. hlth perspect.* 17 (1976) 171-181.
48. Marniemi, J., Suolinna, E-M., Kaartinen, N. och Vainio, H.: Covalent binding of styrene oxide to rat liver macromolecules in vivo and in vitro. I: Microsomes and drug oxidations. Proceedings of the third international symposium, Berlin, July 1976. Ed. by V. Ullrich et al. Pergamon Press, Oxford 1977. s. 698-701.
49. De Meester, C., Poncelet, F., Roberfroid, M., Rondelet, J. och Mercier, M.: Mutagenicity of styrene and styrene oxide. *Mutat. res.* 56 (1977) 147-152.
50. Meinhardt, T.J., Young, R.J. och Hartle, R.W.: Epidemiologic investigations of styrene-butadiene rubber production and reinforced plastics production. International Symposium on Styrene. Occupational and Toxicological Aspects. Helsinki 17-19 april 1978. *Scand. j. work environm. hlth* 4 (1978) supplement 2, 240-246.
51. Meneghini, C.L., Rantuccio, F. och Riboldi, A.: Klinisch-allergologische Beobachtungen bei verunreinigten ekzematösen Kontakt-Dermatosen. *Berufs-dermatosen* 11 (1963) 181-202.
52. Meretoja, T., Järventaus, H., Sorsa, M. och Vainio, H.: Chromosome aberrations in lymphocytes of workers exposed to styrene. International Symposium on Styrene. Occupational and Toxicological Aspects. Helsinki 17-19 april 1978. *Scand. j. work environm. hlth* 4 (1978) supplement 2, 259-264.
53. Meretoja, T., Vainio, H. och Järventaus, H.: Clastogenic effects of styrene exposure on bone marrow cells of rat. *Toxicol. lett.* 1 (1978) 315-318.
54. Meretoja, T., Vainio, H., Sorsa, M. och Härkönen, H.: Occupational styrene exposure and chromosomal aberrations. *Mutat. res.* 56 (1977) 193-197.

55. Milvy, P. och Garro, A.J.: Mutagenic activity of styrene oxide (1,2-epoxyethylbenzene), a presumed styrene metabolite. *Mutat res.* 40 (1976) 15-18.
56. Nicholson, W.J., Selikoff, I.J. och Seidman, H.: Mortality experience of styrene-polystyrene polymerization workers: Initial findings. International Symposium on Styrene. Occupational and Toxicological Aspects. Helsinki 17-19 april 1978. *Scand. j. work environm. hlth* 4 (1978) supplement 2, 247-252.
57. Oesch, F.: Mammalian epoxide hydrase: inducible enzymes catalyzing the inactivation of carcinogenic and cytotoxic metabolites derived from aromatic and olefinic compounds. *Xenobiotica* 3 (1973) 305-340.
58. Ohtsuji, H. och Ikeda, M.: A rapid colorimetric method for the determination of phenylglyoxylic and mandelic acids. Its application to the urinalysis of workers exposed to styrene vapour. *Erit. j. industr. med.* 27 (1970) 150-154.
59. Ohtsuji, H. och Ikeda, M.: The metabolism of styrene in the rat and the stimulatory effect of phenobarbital. *Toxicol. appl. pharmacol.* 18 (1971) 321-328.
60. Oltramare, M., Desbaumes, E., Imhoff, C. och Michiels, W.: Toxicologie du styrene monomere. *Recherches expérimentales et cliniques chez l'homme.* Editions Medecine et hygiène, Geneve 1974. 100 s.
61. Parkki, M.G., Marniemi, J. och Vainio, H.: Action of styrene and its metabolites styrene oxide and styrene glycol on activities of xenobiotic biotransformation enzymes in rat liver in vivo. *Toxicol. appl. pharmacol.* 38 (1976) 59-70.
62. Philippe, R., Lauwerys, R., Buchet, J.P. och Roels, H.: Evaluation de l'exposition des travailleurs au styrène par le dosage de ses métabolites urinaires: les acides mandélique et phénylgyoxylique: II. Application aux travailleurs fabriquant des polyesters. *Arch.mal.prof.med.tra.secur. soc.* 35 (1974) 631-640.

63. Ponomareva, N. och Zlobina, N.: Arbetsförhållanden och symptom i övre andningsvägarna hos arbetare som är sysselsatta med produktion av polystyren och dess copolymerer. *Gig. tr. prof. zabol.* 15 (1971) 22-26. (översatt från ryska).
64. Ragule, N.: Problem, som hänför sig till embrionala effekter av styren. *Gig. sanit.* 11 (1974) 65-66. (översatt från ryska).
65. Riihimäki, V. och Pfäffli, P.: Percutaneous absorption of solvent vapours in man. *Scand. j. work environm. hlth* 4 (1978) 73-85.
66. Rosensteel, R.E. och Meyer, C.R.: Health hazard evaluation determination. Report No. 15-150-318-Reinell Boats, Inc., Poplar Bluff, Mo., Cincinnati, US Dept. of Health, Education and Welfare, Center for Disease Control, NIOSH, 1977, 52 s.
67. Ryan, A.J., James, M.O., Ben-Zvi, Z., Law, F.C.P. och Bend, J.R.: Hepatic and extrahepatic metabolism of ¹⁴C-styrene oxide. *Environm. hlth perspect.* 17 (1976) 135-144.
68. Sandell, J., Marniemi, J., Parkki, M.G. och Vaahtoranta, K.: The effects of styrene inhalation on the drug metabolizing enzymes in rat. I: Abstracts of International conference on in vivo aspects of biotransformation and toxicity of industrial and environmental xenobiotics. September 13-15, 1977 Prague, Czechoslovakia, s. 81.
69. Savolainen, H. och Pfäffli, P.: Effects of chronic styrene inhalation on rat brain protein metabolism. *Acta neuropath.* 40 (1977) 237-241.
70. Savolainen, H. och Vainio, H.: Organ distribution and nervous system binding of styrene and styrene oxide. *Toxicology* 8 (1977) 135-141.
71. Schaller, K., Gossler, K., Bost, H. och Valentin, H.: Gaschromatographische Methoden zur Bestimmung von styrol im Blut sowie von Mandelsäure und Phenylglyoxilsäure im Urin. *Arbeits-, Sozial-, Präventivmedizin* 11 (1976) 63-64.

72. Seppäläinen, A.M. och Härkönen, H.: Neurophysiological findings among workers occupationally exposed to styrene. *Scand. j. work environm. hlth* 3 (1976) 140-146.
72. a. Skerfving, S., Hedner, K., Högstedt, B., Mark-Vendel, E., Mitelman, F. och Schütz, A.: Förhöjd frekvens kromosombrott hos individer exponerade för styren. Föredrag på Läkarstämman, Stockholm, 1978.
73. Slob, A.: A new method for determination of mandelic acid excretion at low level styrene exposure. *Brit. j. industr. med.* 30 (1973) 390-393.
74. Smith, A.H. och Ellis, L.: Styrene butadiene rubber synthetic plants and leukemia. *J. occup. med.* 19 (1977) 441.
75. Sollenberg, J. och Baldesten, A.: Isotachophoretic 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.
76. Spencer, H.C., Irish, D.D., Adams, E.M. och Rowe, V.K.: The response of laboratory animals to monomeric styrene. *J. ind. hyg. toxicol.* 24 (1942) 295-301.
77. Stewart, R.D., Dodd, H.C., Baretta, E.D. och Schaffer, A.W.: Human exposure to styrene vapor. *Arch. environm. hlth* 16 (1968) 656-662.
78. Stoltz, D.R. och Withey, R.J.: Mutagenicity testing of styrene and styrene epoxide in *Salmonella typhimurium*. *Bull. environm. contam. toxicol.* 17 (1977) 739-742.
79. Tossavainen, A.: Styrene use and occupational exposure in the industry. International Symposium on Styrene. Occupational and Toxicological Aspects. Helsinki 17-19 april 1978. *Scand. j. work environm. hlth* 4 (1978) supplement 2, 7-13.
80. Vainio, H.: Vinyl chloride and vinyl benzene (styrene) - metabolism, mutagenicity and carcinogenicity. *Chem.-biol. interactions.* 22 (1978) 117-124.

81. Vainio, H., Hemminki, K. och Elovaara, E.: Toxicity of styrene and styrene oxide on chick embryos. *Toxicology* 8 (1977) 319-325.
82. Vainio, H., Järvisalo, J. och Taskinen, E.: Adaptive Changes Caused by Intermittent Styrene Inhalation on Xenobiotic Biotransformation. *Toxicol. appl. pharmacol.*, i tryck.
83. Vainio, H., Pääkkönen, R., Rönholm, K., Raunio, V. och Pelkonen, O.: A study on the mutagenic activity of styrene and styrene oxide. *Scand. j. work environm. hlth* 3 (1976) 147-151.
84. Van Duuren, B.L., Nelson, N., Orris, L., Palmes, E.D. och Schmitt, F.L.: Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. *J. natl. Can. inst.* 31 (1963) 41-55.
85. Watabe, T., Isobe, M., Sawahata, T., Yoshikawa, K., Yamada, S. och Takabatake, E.: Metabolism and mutagenicity of styrene. *International Symposium on Styrene. Occupational and Toxicological Aspects. Helsinki 17-19 april 1978. Scand. j. work environm. hlth* 4 (1978) supplement 2, 142-155.
86. Weil, C.S., Condra, N., Haun, C. och Striegel, J.A.: Experimental carcinogenicity and acute toxicity of representative epoxides. *Am. ind. hyg. assoc. j.* 24 (1963) 305-325.
87. Wilson, R.H.: Health hazards encountered in the manufacture of synthetic rubber. *J. Amer. med. ass.* 124 (1944) 701-703.
88. Withey, J. och Collins, P.: Pharmacokinetics and distribution of styrene monomer in rats after intravenous administration. *J. toxicol. environm. hlth* 3 (1977) 1011-1020.
89. Vivoli, G.: Ricerche sulla escrezione urinaria di acido mandelico quale test di esposizione allo stirolo. *Lavaro umano* 26 (1974) 1-9.
90. Wolff, M., Daum, S., Lorimer, W. och Selikoff, I.: Styrene and related hydrocarbons in subcutaneous fat from polymerization workers. *J. toxicol. environm. hlth* 2 (1977) 997-1005.

91. Wolf, M.A., Rowe, V.K., McCollister, D.D., Hollingsworth, R.L. och Oyen, F.: Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Arch. industr. hlth* 14 (1956) 387-398.
92. Zlobina, N.S., Ragule, N.Y. och Smolyar, N.Y.: Upptag och eliminering av styren från kroppen. *Gig. sanit* 11 (1974) 105-106 (översatt från ryska).
93. Åstrand, I.: Upptag av lösningsmedel i blod och vävnader hos människa. *Arbete och hälsa* 1973:6, 5-30.
94. Engström, J., Åstrand, I., Ejurström, B. och Övrum, P.: Uptake, distribution and elimination of styrene in man. Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand. j. work environm. hlth* 4 (1978) 315-323.
95. -. Hygieniska gränsvärden. *Arbetarskyddsstyrelsens anvisningar nr 100* (1978) s. 26.
96. -. Liste over hygiejniske grænseværdier 1977. Bilag til publikation nr. 62. *Hygiejniske grænseværdier. Definition af og anvisninger om brugen af de hygiejniske grænseværdier. 1976. Arbejdstilsynet, København.*
97. -. Occupational Exposure Limits for Airborne Toxic Substances. A Tabular Compilation of Values From Selected Countries. *Occupational Safety and Health Series. No 37*. 1977. ILO, Geneva.
98. -. Organic solvents in air. I: NIOSH manual of analytical methods. U.S. Department of Health Education and Welfare. Cincinnati, Ohio 1974. s. 127-138.
99. -. OSHA, concentration limits for gases and vapors. 1978.
100. -. Toxicology of styrene investigated in two inhalation studies. *Industr. hygiene news report* 21 (1978) 3.

APPENDIX I HYGIENISKA GRÄNSVÄRDEN I OLIKA LÄNDER

Gränser som föreslagits av administrativa myndigheter i olika länder (95, 96, 97).

Land	mg/m ³	ppm	år	anm
Australien	420	100	1973	
Belgien	420	100	1973	
Bulgarien	5	1	1971	
Danmark	210	50	1978	
Finland	420	100	1972	
Italien	300	72	1975	
Japan	210	50	1975	
Jugoslavien	420	100	1971	
Nederländerna	420	100	1976	
Norge	50	210	1978	
Polen	100	24		
Rumänien	200	47	1975	
Schweiz	420	100	1976	
Storbritannien	420	100		
Sverige	170	40	1978	
Tjeckoslovakien	200 1000	47	1954 ¹⁾	T
Tyska demokratiska republiken	200 400	47	1972	T
Tyska förbundsrepubliken	420	100	1978	
Ungern	50	12	1974	
USA (ACGIH)	420	100	1978	
(ACGIH)	525	125	1978	T
(OSHA)	420	100	1974	
USSR	5	1	1977	

T = takvärde

¹⁾ uppdateras efter hand

APPENDIX II ANALYSMETODER

Styren i arbetsmiljö

Styren i arbetsplatsluften kan analyseras med direktvisande instrument eller genom uppsamling av luftprov och efterföljande analys i laboratorium. Direktvisande instrument som baserar sig på IR-spektrometri har använts (77). Momentanhalter i luft kan uppskattas med direktvisande analysampuller (31, 58).

Gasformiga luftprover analyseras direkt utan förbehandling med gaskromatograf (7). Metodens detekterbarhetsgräns är 0,4 mg/m³ (0,1 ppm) styren (99). Styren uppsamlat på aktivt kol desorberas från kolet med kolsvavla (98), dimetylformamid (39) eller etanol (34). Den så erhållna lösningen kan sedan analyseras gaskromatografiskt (39, 98) eller UV-spektrofotometriskt (34). Den gaskromatografiska bestämningens variationskoefficient är 8% och känslighet 0,4 - 8 mg/m³ (0,1 - 2 ppm) för ett 10 liters luftprov (39, 98). Prov av styren uppsamlat i absorptionslösning bestäms gaskromatografiskt (31) eller UV-spektrofotometriskt (3).

Styren i utandningsluft

Prov av styren från utandningsluft analyseras gaskromatografiskt (21, 31, 77, 93). Metodens känslighet är 0,4 mg/m³ (0,1 ppm) styren (99).

Styren i blod

Styrenkoncentrationen i blod har analyserats gaskromatografiskt med "Head-space" teknik (71, 88, 93) eller efter föregående extraktion med kolsvavla (77). För "head-space" tekniken uppges en variationskoefficient på 7% (93) och en detekterbarhetsgräns på 2 - 0,2 µmol/l (0,2 - 0,02 µg) styren/ml blod (71, 88).

Styren i underhudsfett

Styrenkoncentrationen i underhudsfett har av Engström och medarbetare analyserats medelst en modifierad "head-space" teknik (18). Wolff och medarbetare använder sig av en extraktionsmetod vars känslighet är 0,4 nmol (40 ng) styren/g fett för ett 10 mg:s fettprov (90).

Mandel- och fenylglyoxylsyra i urin

Analys av mandel- och fenylglyoxylsyra har utförts kolorimetriskt (58) och polarografiskt (5).

Nyare metoder baserar sig vanligen på gaskromatografi (9, 20, 29, 71, 73, 89). Före själva den gaskromatografiska analysen sker en förbehandling av prover vilket innebär bl a derivivering av själva syrorna. I detta avseende har både metylering (9, 71, 89) och silylering använts (20, 29). För de olika gaskromatografiska procedurerna har rapporterats detekterbarhetsgränser från 6 (1) till 128 μ mol (20 mg) mandelsyra/l urin (20, 71, 73) och variationskoefficienter från 2 till 5% (9, 20, 73).

Analys av mandel- och fenylglyoxylsyra utan föregående derivivering är möjlig med en metod som baserar sig på isotachofores (75). Författarna uppger en detekterbarhetsgräns på 32 μ mol (5 mg) mandelsyra/l urin.

APPENDIX III PROVTAGNING

Provtagning i arbetsmiljön

Provtagning av luft från arbetsmiljön kan ske i gaspipetter (77), motordrivna gastöta sprutor (7), impingerflaskor (31, 34) eller kolrör (39, 98). Till impingerproven används som absorptionslösning etanol (31, 34). För provtagning i kolrör används glaströr fyllda med aktivt kol (kornstorleken 20/40 mesh) (39, 98). Luft sugas genom kolröret medelst personburna pumpar. Lämplig sughastighet är 0,2 - 1 liter/min (39, 98). Kolröret och absorptionslösningen har begränsad kapacitet att adsorbera styren, vilket medför att rören (lösningen) måste bytas om mätningar utförs under en hel arbetsdag (98). För att kunna värdera hela dagens exponering, bör ett tidsvägt medelvärde från resultaten av de olika rören (lösningarna) beräknas.

Biologisk provtagning

Prov av alveolarluft tas i gastöt spruta, glaströr eller "Saran" påse (31, 77, 93). Urinprov tas som engångsprov efter arbetsdagens slut (19, 31, 34, 62), eller som morgonprov följande dag (30).

Uppskattning av exponeringsgraden på basen av biologiska prov är i hög grad beroende av tidpunkten för själva provtagningen. Detta är i synnerhet fallet om styrenkoncentrationen i arbetsmiljön varierar mycket under dagens lopp. Sålunda ger ett enstaka utandningsprov taget efter arbetsdagens slut enbart uppfattning om styrenhalten i luften under den närmast föregående tidpunkten. Däremot kan exponeringens storlek för en längre tidsperiod bedömas ur utsöndringskurvor "Decay curves" (21, 77). Urinprov taget efter arbetsdagens slut avspeglar dagens styrenexposition rätt tillförlitligt (19, 34). Bedömning av styrenmängden i kroppen är inte möjlig med ovannämnda biologiska prov, medan fettbiopsi har visat lovande resultat i denna riktning (18, 90).