

- 1980: 1. Gösta Lindstedt och Jan Sollenberg: Polyaromater i arbetsmiljön.
 2. L.M. Ödkvist, I. Åstrand, B. Larsby och C. Käll: Ger styren störningar i människans balansapparat?
 3. Per Höjerdal och Sven Alenius: Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga — II Provresultat för sex-ton avskiljare.
 4. Karl Gunnar Lövstrand och Sven Bergström: Exposition för elektriska fält. En kartläggning av den elektrofysikaliska arbetsmiljön i ställverk.
 5. Rolf Alexandersson, Birgitta Kolmodin-Hedman, Göran Hedenstierna och Moje Magnusson: Diisocyanater — HDI. Lungfysiologiska undersökningar av billackerare.
 6. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 11. Klor Klordioxid.
 7. Samuel W Glass and Sten Sundin: Factors effecting vibration levels in impact drills.
 8. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 12. Kolmonoxid.
 9. Rolf Alexandersson och Jan-Henrik Atterhög: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VII. Hjärteffekter av exposition i svensk hårdmetallindustri.
 10. Birgitta Kolmodin-Hedman, Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna: Diisocyanater — MDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i plastindustri.
 11. Ewa Wigaeus, Stina Holm och Irma Åstrand: Exposition för aceton. Upptag och elimination hos människa.
 12. Göran Blomquist, Erik Johansson, Bengt Söderström och Svante Wold: Karaktärisering och identifiering av mögelsvamp med pyrolys-gaskromatografi — Pattern-Recognition (Py-Gc-Pr).
 13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 13. Borsyra och Borax.
 14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 14. Etylenglykol.
 15. Sven Carlsöö: Vibrationers inverkan på skelett, leder och muskler. Litteraturstudie.
16. Per Höjerdal och Sven Alenius: Stoftavskiljare med rensbart mikrofilter. Prov med kvartsdamm, svetsrök och oljedimma.
 17. Lars Friberg: Kriteriedokument för gränsvärden. Kadmium.
 18. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 15. Isopropanol.
 19. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 16. Hexan.
 20. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 17. 1-Butanol.
 21. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 18. Koppar.
- 1981: 1. Ingvar Lundberg: Serumenzymnivåer hos plastbåtsarbetare exponerade för styren.
 2. Ingvar Lundberg: Medicinsk undersökning av färgindustriarbetare långvarigt exponerade för en blandning av organiska lösningsmedel.
 3. Maths Berlin och Anders Tunek: Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen.
 4. P C Elmes and J C Wagner: Criteria document for swedish occupational standards: Man Made Mineral Fibres.
 5. Alf Askergren: Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.
 6. Lars Ehrenberg, Tore Hällström och Siv Osterman-Golkar: Kriteriedokument för gränsvärden. Etylenoxid.
 7. Ann-Sofie Ljungberg och Francesco Gamberale: Lyft i sidled — fysiologiska och psykologiska reaktioner.
 8. Eva Lydahl, Bo Philipson, Mats Levin, Anders Glansholm, Bengt Knave och Björn Tengroth: Infraröd strålning och grå starr.
 9. Bengt Sjögren: Arbetsmiljöproblem vid svetsning.
 14. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning.
 10. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 19. Epiklorhydrin.

NORDISK EKSPERTGRUPPE
 FOR
 GRÆNSEVÆRDIDOKUMENTATION

20.

B E N Z E N

København, december 1980

ISBN 91-7464-101-8
 ISSN 0346-7821

Nordisk ministerråd bevilligede, efter forarbejde af en arbejdsgruppe, fra og med 1977 tilskud til et projekt at fremdrage og vurdere den foreliggende litteratur til et dokumentationsgrundlag for fastsættelse af hygiejniske grænseværdier. Til styring af dette arbejde nedsattes en ekspertgruppe med følgende sammensætning:

Åke Swensson, ordfører	Arbetsmedicinska avdelningen, Arbetskyddsstyrelsen, Stockholm
John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet, København
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt, Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet, København
Ulf Ulfvarson	Arbetsmedicinska avdelningen, Arbetskyddsstyrelsen, Stockholm
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien, Helsingfors

Målsætningen er med støtte i en gennemgang og vurdering af den foreliggende litteratur om muligt at opstille dosis-effekt og dosis-respons relationer, som kan lægges til grund for diskussionen om en hygiejnisk grænseværdi. Ekspertgruppen skal derimod ikke give direkte forslag til en hygiejnisk grænseværdi.

Litteratursøgning og indsamling af materiale besørger af et sekretariat ved dokumentalist G. Heimbürger. Sekretariatet er placeret ved arbejdsmedicinska afdelingen, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Vurderingen af det indsamlede materiale og udarbejdelse af prelimære dokumentudkast, som udgør grundlaget for ekspertgruppens stillingtagen, udføres i de enkelte lande af personer, der er udpeget af de respektive landes deltagere i ekspertgruppen.

I dokumentet er der kun medtaget litteratur, som er bedømt at være pålidelig og af betydning for grænseværdidiskussionen.

Biologiske koncentrationer er angivet i potenser af mol/l; luftkoncentrationer i mg/m³. Hvis koncentrationerne i de refererede arbejder ikke er udtrykt i disse enheder, er de regnet om, med angivelse af oprindelig værdi og enhed i parentes.

Vurdering af det indsamlede litteraturmateriale og sammenfatning af arbejdsudkastet, som ligger til grund for det foreliggende dokument, er udført af cand. scient. Karl-Heinz Cöhr, Arbejds miljøinstituttet, København og læge Henrik Høther Sørensen, Direktoratet for Arbejdstilsynet, København.

Dokumentforslaget blev diskuteret i ekspertgruppen ved mødet den 22.-23. august 1979. Efter bearbejdning blev dokumentet accepteret på ekspertgruppens møde den 16.-17. december 1980 i sin nuværende form.

INDHOLDSFORTEGNELSE.


BAGGRUND	7
FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	7
TOKSIKOLOGI	8
1. Metabolisk model	8
1.1. Optagelse	8
1.1.1. Lunger	8
1.1.2. Mave-tarm-kanal	8
1.1.3. Hud og slimhinder	8
1.2. Distribution	9
1.3. Biotransformation	10
1.4. Elimination	11
1.4.1. Lunger	11
1.4.2. Nyrer	12
1.4.3. Mave-tarm-kanal	12
1.4.4. Andre udskillelsesveje	12
1.5. Biologiske halveringstider	12
1.6. Faktorer, som påvirker den metaboliske model	13
1.6.1. Individrelaterede forhold	13
1.6.2. Miljøforhold	13
2. Toksikologiske mekanismer	13
3. Organeffekter	14
3.1. Hud og slimhinder	14
3.2. Åndedrætsorganer	15
3.3. Lever	15
3.4. Nyrer	15
3.5. Blod og bloddannende organer	16
3.5.1. Ikke-leukæmiske hæmopatier	16
3.5.2. Cellulære og biokemiske effekter	17
3.5.3. Effekt på den immunologiske reaktion	17
3.5.4. Sammenhæng mellem ikke-leukæmisk hæmopati og leukæmi	18
3.5.5. Leukæmi	18
3.6. Mave-tarm-kanal	22
3.7. Hjerte og blodkar	22
3.8. Centralnervesystemet	22

3.9.	Det perifere nervesystem	23
3.10.	Reproduktionsorganer	23
3.11.	Foster	24
3.12.	Øvrige organer	25
4.	Allergi	25
5.	Genotoksiske effekter	25
5.1.	Mutationer i modelsystemer	25
5.2.	Kromosomskader	25
6.	Carcinogen effekt	27
7.	Eksponeringsindikatorer	28
7.1.	Luftkoncentrationer	28
7.2.	Biologiske indikatorer	28
7.2.1.	Benzen i alveoleluft	28
7.2.2.	Benzen i blod	28
7.2.3.	Phenol i urin	28
8.	Sammenhæng mellem eksponering, effekt og respons	29
8.1.	Effekt af engangseksponering	29
8.2.	Effekt af langvarig eksponering	30
9.	Forskningsbehov	31
10.	Diskussion og vurdering	31
11.	Sammenfatning	38
12.	Summary	38
13.	Litteraturfortegnelse	39
Appendix I	Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier for koncentration i arbejdsmiljøet.	48
Appendix II	Prøvetagning og analysemetoder	50

BAGGRUND

Benzen anvendes i den kemiske industri som udgangsmateriale for syntese af styren, phenol, nitrobenzen, DDT, plast og mange andre kemiske forbindelser, der indeholder en aromatisk ring, samt som opløsningsmiddel. I medicinalindustrien anvendes benzen bl.a. til fremstilling af vitaminer og salicylater. I kemiske laboratorier anvendes benzen stadig i nogen udstrækning bl.a. som opløsningsmiddel. En stor mængde anvendes som additiv til motorbenzin, hvor benzenindholdet almindeligvis er 1-8%. Erhvervsmæssig eksponeringsrisiko forekommer hovedsagelig i den kemiske og i den farmaceutiske industri, på kemiske laboratorier i aftagende grad samt på benzin-tankstationer og på raffinaderier.

FYSISK - KEMISKE EGENSKABER

Systematisk navn	benzen
Synonymer	benzol
CAS-nr.	71-43-2
Molekylformel	C_6H_6
Strukturformel	
Molekylvægt	78,11
Tilstandsform ved 25°C, 101,3 kPa	farveløs væske
Kogepunkt ved 101,3 kPa	80,1°C
Damptryk v. 25°C	12,67 kPa ($\sim 3,99 \cdot 10^5$ mg/m ³)
Opløselighed	ca. 10,5 mmol/l vand v. 20°C blandbart med ethanol, diethylether, acetone, chloroform, eddikesyre og toluen
Omregningsfaktor ved 25°C og 101,3 kPa	1 mg/m ³ = 0,313 ppm 1 ppm = 3,19 mg/m ³

TOKSIKOLOGI.

1. METABOLISK MODEL.

1.1. Optagelse.

1.1.1. Lunger. Optagelse af benzen via lungerne afhænger af lungeventilationen, koncentrationsgradienten over alveolevæggen, fordelingskoefficienten blod/luft for benzen, samt i nogen grad af blodcirkulationen gennem lungerne (122). 10 minutter efter eksponeringsstart var alveoleluftkoncentrationen ca. 25% af eksponeringsniveauet (55). Efter ca. 20 minutters eksponering var alveoleluftkoncentrationen steget til et plateau på ca. 40% (54, 55). Dette plateau steg svagt med ca. 3% i timen (55).

Hos hunde påvirkede respirationsfrekvensen den optagne mængde. Under 2 minutters eksponering var retentionen i de nedre luftveje 77% henholdsvis 60% og i de øvre luftveje 10% henholdsvis ingenting ved respirationsfrekvenser på 7 respektive 24 gange pr. minut (27). Eksponeringsniveauet og respirationsdybden havde ingen indflydelse på retentionen (27).

Ved eksponering af mennesker i 40 minutter for 1 - 3,5 mg/m³ var retentionen ca. 56% ± 5% (95).

1.1.2. Mave-tarm-kanal. Peroral indgift til rotter har vist, at benzen hurtigt optages fra mave-tarm-kanalen (45).

1.1.3. Hud og slimhinder. Væskeformig benzen blev optaget i huden med en hastighed på 0,4 mg·cm⁻²·h⁻¹ målt som fjernelse fra hudens overflade (47). Hos rotter (45) og mus (9) var den maksimale blodkoncentration ca. 6 gange lavere og blev opnået ca. 3 timer senere efter subcutan injektion end efter peroral indgift og intraperitoneal injektion. Det ser således ud til, at benzen hurtigt optages i huden, men vanskeligt diffunderer fra optagelsesstedet til blodbanen.

1.2. Distribution.

Benzens opløselighed i blod kendes ved fordelingskoefficienten blod/luft, som er bestemt til 6,5 - 7,7 ved 37°C (71, 96, 98, 102). Fordelingskoefficienten havde samme værdi hos kvinder med en hæmatokrit på 43% som hos mænd med en hæmatokrit på 52% (96). Fordelingskoefficienten var uafhængig af blodets hæmoglobinindhold (71). Benzen er noget opløseligt i blodets vandfase (ca. 10,5 mmol/l v. 20°C). Fordelingskoefficienten vand/luft er 2,8 - 4,0 ved 37°C (91, 98). Endvidere bindes benzen til plasmaets lipider og lipoproteiner, samt til blodcellerne. Benzens opløselighed i lipider aftager, når disses polaritet og elektriske ladninger øges. Fordelingskoefficienterne kolesterol/blod og triolein/blod er således ca. 3 og 76,5 (97).

Tabel 1 viser for forskellige vævsgrupper (19, 115) volumen, blodperfusion, væv/blod fordelingskoefficient (for kanin, 97), teoretisk halveringstid og fordelingsvolumen for en 70 kg person med et hjerteminutvolumen på 6,3 l/min.

Fordelingsvolumenet $V_{dist} = V \cdot \lambda$ og teoretisk halveringstid $t_{1/2} = V_{dist} \cdot \ln 2 \cdot V^{-1}$. Disse halveringstider er beregnet uden hensyntagen til biotransformation af benzen. Fordelingsvolumenets talværdi svarer til den mængde benzen (i mmol), som kan akkumuleres i vævet, når blodkoncentrationen er 1 mmol/l.

Benzens passage over placenta er ikke målt. Men føtotoksicitet er set ved eksponering af svangre dyr (38, 42, 53, 119).

Koncentrationen af metabolitter i lever og rød knoglemarv svarede til 30-45% af den akkumulerede benzenmængde i disse væv. Toluen hæmmede akkumuleringen af benzenmetabolitter - ca. 50% i rød knoglemarv og 75% i lever, men ikke akkumuleringen af benzen (9). Benzenmetabolitter akkumuleredes ikke aktivt fra blodet (9, 106).

Akkumulerede metabolitter blev bundet til væv i bl.a. lever, hjjerne, nyre, milt, knoglemarv og fedt (107). Med whole-body autoradiografi er kun set irreversibel binding til lever og nyre (12). Binding i lever hos mus var dosis-afhængig (107). Binding til

Tabel 1	VRG	MG	FG	RBM	VPG
Volumen (V) i liter	6,9	36,1	11,5	1,5	10,2
Perfusion (V) i liter/minut	4,27	1,69	0,24	0,11	0,01
Fordelingskoefficient væv/blod (λ)	1,5	1,1	58,5	16,2	-
Teoretisk halveringstid ($t_{1/2}$) min.	1,7	16,3	32,4	2,55	-
Fordelingsvolumen (V_{dist}) i liter	10,4	39,7	675,8	24,3	-

VRG: Vessel rich group (hjerne, hjerte, indvoldsorganer, endokrine kirtler).

MG: Muscle group (muskler, hud, underhudsvæv).

FG: Fat group (fedtvæv, gul knoglemarv).

VPG: Vessel poor group (knogler, bindevæv, lungevæv).

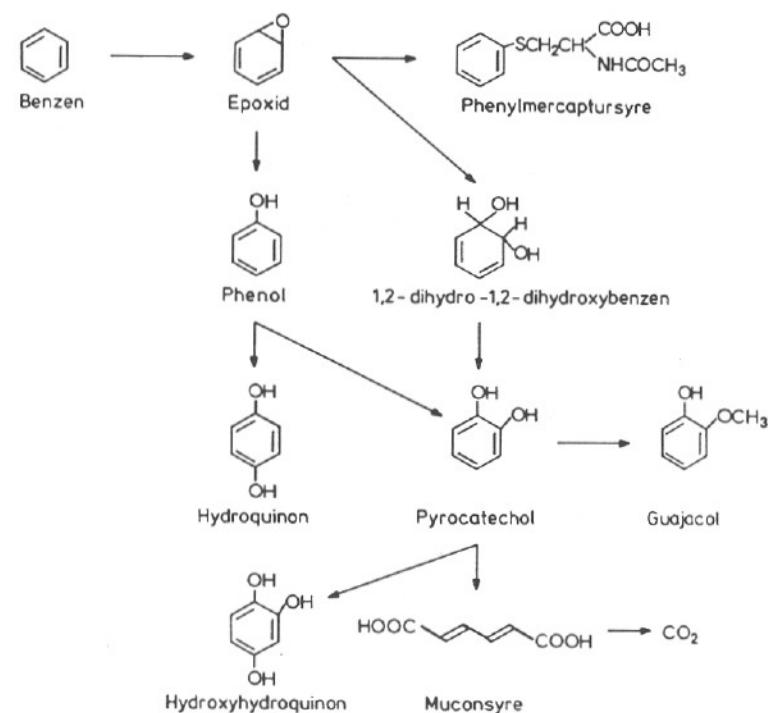
RBM: Red bone marrow (rød knoglemarv).

knoglemarv afhang af den daglige dosis' fordeling. Ved injektion af 2 x 440 mg/kg blev der bundet 3-4 gange mindre end ved injektion af 880 mg/kg. De første 6 dage steg den bundne mængde, men efter 10 dage var den atter faldet. Knoglemarven var da ikke længere rød (107). Irreversibel binding i leveren skete til mikrosomalt protein, muligvis via et omdannelsesprodukt af phenol og ikke via benzenoxid (115).

1.3. Biotransformation.

Benzen omdannes hovedsageligt i mikrosomerne i leverparenchymceller. Biotransformation sker dog også i andre væv, blandt andet knoglemarv. Ca. 90% af den retinerede mængde omdannes til phenoler (phenol, pyrocatechol, guajacol, hydroquinon og hydroxyhydroquinon) og muconsyre. Produkterne udskilles i urinen som sulfat- og glucuronidkonjugater samt phenylmercaptursyre (10, 21). De mulige reaktionsveje ses på figur 1.

Figur 1



Omdannelse af benzen til phenol foregår via epoxiddannelse. Det er vist in vivo ved anvendelse af 100% deutereret benzen (ingen isotopeffekt) og in vivo ved dannelse af 1,2-dihydro-1,2-dihydroxybenzen, som tegn på epoxidhydrataseaktivitet (115).

1.4. Elimination.

1.4.1. Lunger. Et, to og ti minutter efter eksponeringsophør var koncentrationen i alveoleluften ca. 45%, 35% og 10% af koncentrationen

under eksponeringen (55). Forsøgspersoner, som blev eksponeret for ca. 10 ppm 6 timer dagligt i 5 dage, havde ca. $0,05 \text{ mg/m}^3$ ($0,016 \text{ ppm}$) i alveoleluften 22 timer efter sidste eksponering. Efter 115 timer målt koncentrationer svarende til koncentrationen inden eksponering (13). Efter eksponering for $1 - 3,5 \text{ mg/m}^3$ i 40 minutter ekshaleredes 2 - 5% i løbet af de første 10 minutter. Derefter var koncentrationen under detektionsgrænsen (95).

Den første time efter eksponeringen for 90 mg/m^3 i 6 timer ekshaleredes ca. 6%, og efter 17 timer var der ekshaleret ca. 12% (55).

- 1.4.2. Nyrer. De dannede phenolderivater udskilles med urinen. Ved konstant eksponering opnås steady state for phenoludskillelse efter 2 1/2 - 4 timer (54). I forsøg med mus afhang forholdet mellem fri phenol, sulfat og glucuronid af dosis. Ved 440 mg/kg var forholdet 33%, 27% og ca. 40%. Ved doser på 880 - 8800 mg/kg var forholdet derimod 5%, 60% og 35% (106).

Hos mus gen fandtes relativ større mængde benzenmetabolitter (50%) i urinen efter subcutane injektioner på 440 mg/kg sammenlignet med 880 mg/kg (9).

- 1.4.3. Mave-tarm-kanal. Data foreligger ikke.

- 1.4.4. Andre udskillelsesveje. Data foreligger ikke.

- 1.5. Biologiske halveringstider.

I alveoleluft og veneblod var de biologiske halveringstider ca. 2 min, 26 min, 3,1 timer og 24 timer i perioderne 0 - 5 min, 5 - 120 min, 3 - 15 timer og 15 - 120 timer efter eksponeringens ophør (13, 84, 99, 100).

Otte timer efter intraperitoneal injektion af benzen havde mus ca. 60% benzenmetabolitter tilbage i knoglemarven, men næsten ingen i lever, milt, blod og fedtvæv (9).

- 1.6. Faktorer, som påvirker den metaboliske model.

- 1.6.1. Individrelaterede forhold. Der er kønsforskelle i halveringstiderne for elimination af benzen fra blod (100) og alveoleluft (84). Sammenhængen er ikke entydig. Urinudskillelsen af phenol er positivt afhængig af fedtdepoter (55).

- 1.6.2. Miljøforhold. Phenobarbital øgede rottelevers biotransformation af benzen ved aktivering af P450-enzymet. V_{\max} var øget, men K_m var uforandret (45). Urinudskillelsen af phenol var øget (45, 56). Toluolen kompetitivt hæmmede benzen-omdannelsen ved binding til P450 (9). Alle omdannelsesprodukter reduceredes proportionalt (106). Toluolen hæmmede urinudskillelsen af phenol (9, 56) og øgede ekshalationen af uomdannet benzen (9, 106).

Benzen (over ca. 1500 ppm) aktiverede sin egen biotransformation i lever (49), blandt andet til CO_2 (112), hvorimod phenol hæmmede biotransformationen (45).

Blokering af blodets oxygentransportkapacitet hos rotter (7,2 mmol CO_2 /l) hæmmede biotransformationen af benzen (91). Antioxidansmidler hæmmede benzenoxidationen in vitro med kanin levermikrosomer (1).

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Hæmning af DNA-syntese: Kaniner med pancytopeni efter benzenintoksikation (3,4 mmol/kg legemsvægt, 3 gange om ugen) havde hæmmede DNA-syntese i knoglemarv, specielt i de basofile og polykromatiske erythroblaster. Dette er demonstreret med ^3H -thymidin-indkorporering in vivo og autoradiografi (108). Samme effekt demonstreredes med ^3H -thymidin-autoradiografi på humane leukocyt- og HeLa-cellekulturer såvel ved intoksikation med benzen ($2,2 \times 10^{-3}\text{M}$) som med phenol ($1,0 \times 10^{-3}\text{M}$) (24).

Hæmning af DNA-reparation: 5 timers inkubation af humane lymfocytter med 1,0 og 0,2 mM benzen efter røntgenbestråling (100 rad) medførte signifikant hæmning af DNA-reparation (81).

Binding til DNA: Indgift af ^3H - og ^{14}C -mærket benzen i rotter medførte kovalent binding til DNA af en benzenmetabolit (72). Whole-body autoradiografi viste, at benzenmetabolitter blev bundet irreversibelt til lever- og nyrevæv (12).

Hæmning af hæmsyntesen: Autoradiografiske undersøgelser på kaninretikulo-cyter viste, at 0,113 M benzen hæmmede hæm-syntesen på delta-aminolævulinsyre-syntetase-niveauet. Benzenhæmningen modvirkedes af pyridoxin og delta-aminolævulinsyre (32). Benzen hæmmede ligeledes retikulo-cyternes proteinsyntese. Denne effekt er sekundær til hæm-syntesen, idet hæmin via en repressor (Hæmin Controlled Repressor, HCR) antages at kontrollere syntesen af en række proteiner, f.eks. visse immunoglobuliner og DNA-syntese-enzymmer. Til-sætning af hæmin til benzenbehandlede retikulo-cyter modvirkede benzens proteinsyntesehæmmende virkning (31). Bly og ethanol virkede begge additivt med benzen som hæm- og proteinsynteseinhibitorer (43, 120).

Hæmning af erythrocytmodningen: Benzen hæmmede ^{59}Fe -optagelsen i erythrocytforstadier hos rotter efter en enkeltdosis på 5,6 mmol/kg legemsvægt (440 mg/kg), men ikke efter 1,1 mmol/kg (88 mg/kg) (106). Der var lineær dosis-effekt sammenhæng. Ved at koordinere benzen- og ^{59}Fe -indgift tidsmæssigt blev det vist, at hæmningen skete på pronormoblaststadiet samt delvis på normoblaststadiet. Effekten må tilskrives en toksisk virkning af en benzenmetabolit, idet der sandsynligvis foregår en selvstændig biotransformation af benzen i knoglemarven (106). En undersøgelse pegede på irreversibel binding af en benzen-metabolit i knoglemarven (107). Dette kunne dog ikke bekræftes ved whole-body autoradiografi (12).

3. ORGANEFFEKTER.

3.1. Hud og slimhinder.

Benzen virker affedtende på huden med mulighed for udvikling af toksisk kontaktdermatitis (92). Endvidere nedsatte benzen hudens kollagenindhold hos mus (74) og kan derfor øge mulighederne for andre stoffers absorption i eller igennem huden. Høje koncentrationer af benzendampe virker slimhindeirriterende i øjne, næse og øvre luftveje (34).

3.2. Åndedrætsorganer.

Benzens effekt på bronkier og lunger er ikke fundet beskrevet.

3.3. Lever.

En irreversibel hepatotoksisk effekt er ikke fundet beskrevet.

Med histologiske og histokemiske metoder er hos benzenintoksikerede mus (12,8 mmol/kg legemsvægt i.p. i 60 dage) påvist nedsættelse af aktiviteten af levercellers respiratoriske enzymer (NADH_2 , tetrazol reduktase og succinat dehydrogenase (SDH)) og ATP-ase samt nedsat optisk densitet af cytoplasma og akkumulation af basofile granulae. Disse forandringer tyder på beskadigelse af mitokondrier og endoplasmatisk retikulum samt inaktivering af det lysosomale apparat (64). Levertoksisk effekt af benzen er sandsynlig, men graden af irreversibilitet og dosis-respons sammenhæng er ikke afklaret.

3.4. Nyrer.

Undersøgelser af benzens virkning på menneskers nyrer er ikke fundet beskrevet.

Ved histoenzymatiske og elektronmikroskopiske undersøgelser af tubulusceller hos benzenintoksikerede mus og kaniner (12,8 mmol/kg legemsvægt som enkeltdosis i.p.) blev påvist nedsættelse af aktiviteten af tubuluscellernes respiratoriske enzymer og ATP-ase, nedsat antal mitokondrier, som tillige var opsvulmede, beskadiget ru endoplasmatisk retikulum og hypertrofieret glat endoplasmatisk retikulum, samt seggregation af nukleoli. Disse forandringer, som tydede på celledegeneration, forsvandt ca. 24 timer efter den indgivne dosis (60, 61). Ved whole-body autoradiografi er vist irreversibel binding af en benzenmetabolit til rottenyre (12). Der er ikke fastlagt dosis-respons sammenhæng, ej heller graden af irreversibilitet af benzens nefrotoksiske effekt.

3.5. Blod og bloddannende organer.

3.5.1. Ikke-leukæmiske hæmopatier. Ved kliniske opgørelser, epidemiologiske undersøgelser og dyreforsøg er det vist, at kronisk benzenintoksikation har medført hæmning af hæmatopoiesen med pancytopeni, aplastisk anæmi eller monocellulære cytopenier til følge (hypoplastisk anæmi, granulocytopeni, trombocytopeni og lymfocytopeni) (3, 16, 17, 23, 40, 41, 48, 86, 101, 121).

Der er ikke beskrevet et klinisk eller histologisk karakteristisk billede af benzeninduceret hæmopati, hverken for det perifere blods eller for knoglemarvens vedkommende. Der er observeret både hypo- og hyperplasi af knoglemarven i forbindelse med benzeninduceret hæmopati (70).

En undersøgelse af 332 dybtryksarbejdere eksponerede for 35 - 3380 mg/m³ (11 - 1060 ppm) benzen i flere år viste, at 65 arbejdere havde varierende grader af pancytopeni, heraf 22 med alvorlige kliniske symptomer (40). Desuden optrådte lymfocytopenier og makrocytære anæmier.

107 ud af 147 finske skotøjsarbejdere eksponerede på 3 arbejdspladser for 1014 mg/m³ (318 ppm), 1381 mg/m³ (433 ppm) og 1499 mg/m³ (470 ppm) i måneder op til 10 år havde klinisk manifesterede hæmatologiske sygdomme, heraf 21% med pancytopeni, 62% med trombocytopeni, 32% med leukopeni og 35% med anæmi. Ved opfølgning 1 år efter var 1 arbejder stadig hospitaliseret, 6 sygemeldte og 20 plaget af lettere hæmatologiske symptomer (101). Efter 9 år lå trombocytaltallet og erythrocyttallet for 125 reeksaminerede arbejdere signifikant lavere inden for det accepterede normalområde end en ueksponeret kontrolgruppes. Der var ingen forskel i leukocytallene (52).

Blandt 217 tyrkiske skotøjsarbejdere eksponerede for 95 - 670 mg/m³ (30 - 210 ppm) i 3 måneder til 17 år konstateredes 6 milde pancytopenier, 31 lymfo- og granulocytopenier, 4 rene trombocytopenier og 5 eosinofiler, uden at der havde været kliniske symptomer på bloddiskrasi (3).

16 ud af 57 gummiarbejdere eksponerede over 6 år for benzendampe omkring 190 mg/m³ (60 ppm) fremviste alle mere end en cytopeni. 10 måneder efter var kun 4 i fuld remission (48).

Blandt gummibelægningsarbejdere eksponerede for typisk omkring 80 mg/m³ (25 ppm) havde 5 ud af 27 for lave hæmoglobin-koncentrationer (under 13,5 g/100 ml) (86).

282 arbejdere ansat i kemisk industri med et eksponeringsniveau omkring 32 mg/m³ (10 ppm) benzen i måneder til 20 år havde signifikant lavere erythrocyttal og totalbilirubin inden for det accepterede normalområde end par-matchedde kontroller. Disse forskelle blev af forfatterne anset for uden klinisk betydning (114).

3.5.2. Cellulære og biokemiske effekter. Arbejdere eksponerede for lave koncentrationer af benzen (19 - 51 mg/m³ tidligere og under 16 mg/m³ de seneste år) og toluen (under 5 mg/m³) havde for 60%'s vedkommende forhøjet delta-aminolævulinsyre i erythrocyterne (63). Der var ikke kvantitative påvirkninger af blodets celler.

Hos arbejdere eksponerede for 76-124 mg/m³ (24-38 ppm) er fundet en nedsat fagocyterende funktion af granulocytterne (67). Hos benzen- og tolueneksponerede arbejdere udsat for under 80 mg/m³ (25 ppm) i flere år fandtes nedsat alkalisk phosphatase-aktivitet i granulocyt (36, 105). Denne effekt kunne dog ikke reproducere i dyreforsøg med benzeninhalation (80 mg/m³) (36).

3.5.3. Effekt på den immunologiske reaktion. Ud over benzens lymfocytopeniske effekt peger flere forhold på en ændret immunologisk reaktion hos mennesker eksponeret for benzen. Blandt malere eksponerede for en blanding af benzen, toluen og xylene fandtes serumimmuglobulinerne IgA og IgG signifikant nedsatte i forhold til en kontrolgruppe af raske, ikke-eksponerede. IgM var samtidig forhøjet. Benzenkoncentrationerne var på 111 - 158 mg/m³ tidligere og 11 - 22 mg/m³ det seneste år, toluenkoncentrationerne 203 - 270 mg/m³ henholdsvis 80 - 230 mg/m³ og xylenekoncentrationerne 224 - 326 mg/m³ henholdsvis 120 - 630 mg/m³. Der fandtes tillige signifikant nedsættelse af

serumkomplementniveauet, signifikant forøget forekomst af leukocyttagglutiner, let makrocytær anæmi, let trombocytopeni og nedsat granulocyt-alkalisk phosphatase (68, 69, 104). Leukocyttagglutininforekomsten blev betragtet som forenelig med forekomsten af allergisk bloddykrasi (68).

- 3.5.4. Sammenhæng mellem ikke-leukæmisk hæmopati og leukæmi. Benzeninducerede leukæmier forudgås ofte af perioder med pancytopeni eller hypoplastiske anæmier op til flere år forinden (2, 15, 110, 116). I mange tilfælde ses fuldstændige remissioner inden leukæmiudbruddene. Blandt 40 registrerede benzenassocierede leukæmier i Tyrkiet havde 11 (27,4%) haft perioder med pancytopeni som følge af langvarig benzenintoksikation 6 måneder til 6 år før leukæmifremkomsten (2).

Der er kun få holdepunkter for incidensen af benzenleukæmier blandt alle benzeninducerede hæmopatier. I et stort amerikansk materiale, der giver en oversigt over 2700 personer, som erhvervsmæssigt havde været eksponerede for benzen i tiden før 1930 fik 101 aplastisk anæmi og 4 døde af akut myelogen leukæmi. Blandt 4400 personer, der efter 1930 har været udsat for benzen i deres arbejde fik 169 aplastiske anæmi, hvoraf 3 (indtil 1975) er døde af akut myelogen leukæmi (59b). Der er kun observeret 1 tilfælde af leukæmi i en 9-års follow-up undersøgelse af 147 benzenintoksikerede arbejdere (52). Der manglede dog 11 personer i opfølgningen. Efter 20 års follow-up fandtes ingen yderligere leukæmitilfælde i samme kohorte (51). I en anden undersøgelse fandtes 19 dødsfald af akut leukæmi blandt ialt 83 tidligere benzenintoksikerede arbejdere, som alle havde haft pancytopeni (117).

- 3.5.5. Leukæmi. Kliniske opgørelser (2, 5, 6, 14, 37, 39, 110, 116, 118, 124) og epidemiologiske undersøgelser (7, 57, 59, 75, 76, 79) har dokumenteret en leukæmifremkaldende effekt af benzen.

Observerede leukæmiformer. Akut myelogen leukæmi er i en række opgørelser og undersøgelser sat i sammenhæng med benzeneksponering i måneder til år (2, 37, 57, 116, 118). Kronisk myelogen leukæmi er

beskrevet i enkelte opgørelser (39, 110). Erythroleukæmi i forbindelse med langvarig benzeneksponering er beskrevet i mindst 20 tilfælde, hvilket på baggrund af erythroleukæmis lave incidens må anses for en signifikant øget relativ risiko (116). Kronisk lymfatisk leukæmi er hyppigere eller signifikant overrepræsenteret i nogle opgørelser (37, 76, 110), men er sjældne eller forekommer ikke i andre (2, 59a, 59b, 116, 118). Hodgkin's sygdom er i enkelte tilfælde sat i forbindelse med langvarig benzeneksponering (6), men sikker sammenhæng er ikke påvist.

Latenstid. Latenstiden for benzeninducerede leukæmier er angivet til 10 - 20 år (57) og 3 - 24 år (116). Leukæmifremkomsten sker ofte flere år efter, at benzeneksponeringen er ophørt (70).

Kliniske opgørelser. Siden det første tilfælde af "benzenleukæmi" blev beskrevet i 1928 (22), er der i litteraturen beskrevet over 150 tilfælde af leukæmi med forudgående erhvervseksponering for benzen (116).

Ud af 201 italienske skotøjs- og dybtryksarbejdere med benzeninduceret hæmopati døde 24 af akut leukæmi efter en latenstid på gennemsnitlig 12,3 år (3 - 24 år), og 10 døde af aplastisk anæmi (116). Eksponeringen blev skønnet til 638 - 1276 mg/m³ (200 - 400 ppm) i gennemsnitlig 8,8 år (3 - 22 år).

Dybtryks- og skotøjsarbejdere med høj benzeneksponering i 1942 - 64 skønnedes at have en relativ risiko på 20 for at udvikle akut benzeninduceret leukæmi (118). Benzen blev erstattet med toluen som opløsningsmiddel i den italienske dybtryksindustri. Der er ikke observeret tilfælde af leukæmi eller aplastisk anæmi blandt arbejdere der er påbegyndt arbejde efter 1964 (116).

På grundlag af 34 leukæmier opstået blandt 28500 skotøjsarbejdere i perioden 1967 - 75 blev den relative risiko skønnet til mindst 2 (5). Benzeneksponeringen var omkring 638 mg/m³ (200 ppm) (2).

Epidemiologiske undersøgelser. Den standardiserede dødelighedsratio (Standardized Mortality Ratio, SMR) for leukæmi blandt 6678 mandlige gummiarbejdere, som fulgtes 9 år i en meget veldokumenteret

kohorteundersøgelse uden bortfaldsproblemer, var signifikant forhøjet til 315 (75). SMR for lymfatisk leukæmi var 700 i det samme materiale. På grund af aldersfordelingen af de leukæmiramte fik man en høj SMR for aldersgruppen 40 - 64 år, hvor lymfatiske leukæmier i referencepopulationen har en lav incidens, mens SMR for aldersgruppen 65 - 84 år var under 100. Det har derfor været draget i tvivl, om den hæmatologiske klassifikation var korrekt, eller om det drejede sig om myelogene leukæmier (59a, 76). Der var ingen angivelser af eksponeringsniveauet for benzen, som tidligere var et udbredt opløsningsmiddel. En case-control-undersøgelse af leukæmi-patienterne med job-specifik analyse viste signifikant sammenhæng med eksponering for opløsningsmidler. Ovennævnte resultater bekræftes af lignende undersøgelser af gummiarbejdere (7, 79).

I en prospektiv undersøgelse af 38000 ansatte og pensionister i et stort olieselskab i perioden 1962-74 i Europa og USA fandtes ingen øget relativ leukæmirisiko blandt den del af de ansatte, som formodes at have været eksponerede for benzen (111). Der var ingen præcise angivelser af eksponeringsniveauer, som formodedes at have været meget lave. Oplysninger om diagnoser stammer fra selskabets sundhedstjenester. Opfølgningen af de ansatte med henblik på leukæmi var utilstrækkelig, fordi mange pensionister er tabt i selskabets sygdomsregistrering, og fordi bortselektion af syge kan være sket, inden vedkommendes diagnose blev registreret af selskabet. De undersøgte erhvervsanamneser var uensartede og inkomplette. Endelig baseredes undersøgelsens resultater på meget få leukæmitilfælde.

Dødeligheden af leukæmi eller andre kræftformer var ikke signifikant forøget blandt 594 arbejdere eksponerede for benzen før 1950 i kemisk industri sammenlignet med den tilsvarende normalbefolkning. Der registreredes dog 3 tilfælde af leukæmi mod forventet 0,8, men tallene er for små til statistisk analyse (85). Eksponeringsniveauerne rakte fra under $6,4 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm), $6,4 - 28,7 \text{ mg/m}^3$ (2 - 9 ppm), $31,9 - 76,6 \text{ mg/m}^3$ (10 - 24 ppm) til over 80 mg/m^3 (25 ppm). Der blev for hvert enkelt medlem af kohorten beregnet en kumuleret benzeneksponering på grundlag af en eksponeringsklassifikation af de forskellige produktionsområder. Indgangskriterierne til den benzeneksponerede kohorte må anses for kritisable. Der blev ikke taget fornødent hensyn til en minimal eksponeringstid og til leukæmiud-

udviklingens latenstid. I kohorten er således medtaget arbejdere, der havde været eksponeret under 1 år, og arbejdere, der første gang eksponeredes for benzen helt op til follow-up periodens afslutning i 1974. Bortskærer man fra kohorten arbejdere med under 1 års eksponering for benzen, og tager man hensyn til leukæmiudviklingens latenstid (f.eks. 5 eller 10 år), ville det forventede antal leukæmitilfælde i kohorten blive mindre. De observerede 3 leukæmitilfælde vil så udgøre en statistisk signifikant øget risiko. Det er dog påfaldende, at alle tre tilfælde er opstået blandt arbejdere, som har været lavt eksponerede, i gennemsnit 1 - 5 ppm i 2 - 13 år, men derimod ingen tilfælde blandt de højt eksponerede. Eksponeringsklassifikationen hviler på en scoring af eksponering i de enkelte måneder, som for nogle måneder kan være betydeligt højere end gennemsnitligt. Der er endvidere rejst usikkerhed om den eksakte hæmatologiske diagnose hos den ene leukæmi-patient.

748 gummifilmarbejdere eksponerede for benzen i årene 1940-49 på to ensartede virksomheder i samme by havde i årene 1950-77 en overdødelighed på 5 gange af leukæmi (alle former) og på ca. 10 gange af akut myelogen og monocytær leukæmi sammenlignet med to kontrolgrupper (57). Kontrolgrupperne var den tilsvarende normalbefolkning og 1447 glasfiberarbejdere med eksponering for andre opløsningsmidler end benzen i årene 1940-49. Kun 75% af kohorten var fulgt op. De resterende 25% blev antaget at være i live, hvorved de beregnede dødelighedsrater blev underestimerede. Eksponeringsniveauet på den ene virksomhed blev angivet til mindre end 319 mg/m^3 (100 ppm) i 1940-42 og mindre end $32 - 48 \text{ mg/m}^3$ (10 - 15 ppm) efter installation af udsugning (20). Koncentrationsangivelserne er draget i tvivl, idet koncentrationerne på den anden virksomhed påstås at have været væsentligt højere, lejlighedsvis op til 1595 mg/m^3 (500 ppm) (109). Undersøgelsen har desuden været kritiseret for metodemæssige mangler ved definition af kohorten. Blandt andet er kohorten sammensat af to grupper med forskellige (faktor 10) leukæmiincidenser, når antallet af ansatte lægges til grund for beregningerne (109). Forskellen blev dog mindre ved anvendelse af det mere korrekte antal observerede personår (58). Gummifilmarbejderundersøgelsen har vist en øget relativ risiko for akut non-lymfogen leukæmi blandt benzeneksponerede arbejdere. Der hersker imidlertid for stor usikkerhed om eksponeringsniveauerne til at relatere den øgede leukæmirisiko til bestemte benzenkoncentrationer.

3.6. Mave-tarm-kanal.

Der er kun få undersøgelser af benzens gastrointestinale effekter (70). I en klinisk undersøgelse af 75 arbejdere med langvarig eksponering for 15 - 80 mg/m³ benzen blev observeret nedsat mavesyreproduktion hos 41 ved mekanisk stimulation og hos 38 ved kemisk stimulation. Pankreas-ekskretionen af lipase, trypsin og amylase var nedsat hos 46, 46 henholdsvis 37 arbejdere (11). Der savnes kontrolgrupper ved undersøgelsen, som derfor næppe er konklusiv.

3.7. Hjerte og blodkar.

Hæmodynamiske undersøgelser af 300 benzenintoksikerede arbejdere med anæmi, leukopeni eller thrombocytopeni viste nedsat arterielt blodtryk, nedsat perifer modstand, øget kardielt slagvolumen og tegn til dystrofiske myokardielle forandringer. Disse forandringer var formodentligt funktionelt betingede af anæmien hos de undersøgte (78). Undersøgelsen savner en kontrolgruppe.

Dyreeksperimentelt har massive doser (44,8 mmol/kg legemsvægt i.p.) fremkaldt en række EKG-forandringer tydende på myokardiel beskadigelse (82).

3.8. Centralnervesystemet.

Benzens lugttærskel er blandt 18 forsøgspersoner fundet til 2,8 - 4,0 mg/m³ (44). Andre undersøgelser bekræfter dette fund (8).

Benzendødsfald efter eksponering for massive doser i lukkede rum var forudgået af kramper, paralyse og bevidstløshed (15). Eksponering for ca. 9500 mg/m³ i over 1/2 - 1 time angives at være dødelig (123). Eksponering for ca. 1500 - 4500 mg/m³ i en time medførte sløvhed, træthed, svimmelhed, hovedpine, kvalme, åndenød og styringsbesvær gående over i bevidstløshed og kramper (34). Remission fra akut intoksikation afhang af dosis. Åndenød, irritabilitet og styringsbesvær ved gang kan holde sig i 2-3 uger efter akut intoksikation (34). Hovedpine, træthed og irritabilitet er registreret ved inhalation i 300 minutter af 160 - 480 mg/m³.

Der er fundet øget EEG-aktivitet ned til lugttærsklen hos forsøgspersoner, der var specielt trænede til at udvikle synkron og velmarkeret alfa-rytme under lysstimulering. Disse fund har dog næppe patologisk betydning (44).

En hæmning af betingede reflekser hos rotter er demonstreret ved eksponering for 64 mg/m³ (20 ppm) 6 timer/dag, 6 dage/uge i 5 1/2 måneder. Effekten kunne ikke fremkaldes ved 13 mg/m³ (4 ppm) (83).

Arbejdere eksponerede for benzenkoncentrationer på 19 - 51 mg/m³ tidligere og under 16 mg/m³ de seneste år og under 5 mg/m³ toluen havde i forhold til en ikke-eksponeret kontrolgruppe signifikant forøget hyppighed af CNS-betingede symptomer. Samtidig var delta-aminolævulinsyre i erythrocyter ligeledes signifikant forhøjet (63). Kaniner injiceret med 1,1 mmol/kg legemsvægt 4 dage ugentligt i 5-6 måneder viste forhøjet delta-aminolævulinsyre i såvel erythrocyter som hjernens grå substans (63). Forfatterne fortolkede resultaterne som en sammenhæng mellem hæmnet porfyrin-biosyntese og forstyrret funktion af CNS. Øget koncentration af den inhibitoriske neurotransmitter gamma-aminosmørsyre (GABA) og efterhånden depression af EEG-aktiviteten blev påvist hos rotter eksponerede for 350 mg/m³ i 30 dage (62).

3.9. Det perifere nervesystem.

Benzens effekter på det perifere nervesystem er ikke beskrevet.

3.10. Reproduktionsorganer.

Benzens effekt på reproduktionsorganerne er kun sparsomt beskrevet i litteraturen. En undersøgelse af 350 kvindelige skotøjsarbejdere med anæmi og leukopeni efter 1-5 års benzeneksponering viste en øget hyppighed af menstruationsforstyrrelser i forhold til kontrolgrupper bestående af kvinder eksponeret for andre kemikalier eller ueksponerede på samme virksomhed (16). Der var ingen koncentrationsangivelser.

3.11. Foster.

Forsøg med rotter og mus har vist, at benzen har en føtotoksisk effekt (38, 42, 53, 119). Tillige viste museforsøgene en teratogen effekt af høje benzendoser (119). Kontinuert eksponering af rotter for 1000 mg/m^3 i 9-14 dage efter befrugtningen medførte signifikant nedsat fødselsvægt (53). Samme effekt fandtes i en tilsvarende undersøgelse ved 6886 mg/m^3 (2200 ppm), men ikke ved 313 mg/m^3 (100 ppm) og 939 mg/m^3 (300 ppm) (42). I de to undersøgelser (42, 53) blev der ikke fundet forskelle i antal af resorberede og døde fostre sammenlignet med en ikke-eksponeret kontrolgruppe ved nogen af de undersøgte koncentrationer.

Kontinuert eksponering af hunrotter for benzen medførte, sammenlignet med kontroller, forlænget drægtighedsperiode samt aftagende antal fostre pr. kuld med stigende koncentrationer fra 1,0 over 5,6, 20,4, 47,3, 56,6, 63,3 til 670 mg/m^3 (38). Eksponeringsperioden fremgår ikke af oplysningerne. Parenchymorganvægtene hos fostrene var lavere end hos kontroldyrene op til $56,6 \text{ mg/m}^3$, hvorimod eksponering for $63,3 \text{ mg/m}^3$ medførte højere organvægte (38).

Der blev observeret signifikant forsinket ossifikation af fostre ved kontinuert eksponering for 1000 mg/m^3 i 9.-14. dag efter befrugtningen, samt signifikant forhøjet antal fostre med fusionerede sternebrae og ekstra ribben (53). Hunkønsfostre havde, sammenlignet med hankønsfostre, signifikant forsinket ossifikation af sternebrae ved eksponering for 939 mg/m^3 (300 ppm) og 6886 mg/m^3 (2200 ppm) samt signifikant forhøjet antal fostre med manglende sternebrae ved eksponering for 6886 mg/m^3 (2200 ppm) (42).

Mus fik en stor enkeltdosis benzen subcutant (3 ml pr. kg) på 11. - 15. dag af graviditeten. Alene eksponering på 13. dagen af graviditeten medførte, at 27% af fostrene hos 20% af mødrene havde ganespalte. Endvidere var der svag incidens af manglende underkæbe. Der var ingen kontrolgrupper (119).

Hos mennesker er informationerne om benzens effekt på fosteret få. Børn (4 dage til 7 år gamle) af kvindelige laboranter med erhvervs-eksponering for benzen og cyclohexan samt chloroform, diethylether

og isooctan havde samme forhøjede frekvens af kromosomforandringer og -brud i perifere leukocyter som mødrene. De havde endvidere signifikant forhøjet frekvens af søster kromatid udvekslinger (33).

3.12. Øvrige organer.

Benzens effekter på øvrige organer, herunder endokrine organer og øjet, er ikke fundet beskrevet.

4. ALLERGI.

Der er ikke fundet beskrivelser af allergisk effekt af benzen på hud eller åndedrætsorganer.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER.

5.1. Mutationer i modelsystemer.

Ved inkubation af humane lymfocytter i 53 timer med benzen observeredes lineær sammenhæng mellem frekvensen af ustabile kromosomforandringer (breaks og gaps) og benzenkoncentration. Under 0,04 mM var frekvensen ikke signifikant forhøjet (80). Humane leukocyter inkuberet i 72 timer med benzen havde signifikant forhøjet frekvens af breaks og gaps ved benzenkoncentrationer over 1,1 mM (66). Ved alle koncentrationer (0,022, 0,22, 1,1 og 2,2 mM) observeredes aneuploidi, især hypokromosomi, hvorimod hyperkromosomi var hyppigst ved høje koncentrationer sammenlignet med kontrolkulturer (66). Humane lymfocytter inkuberet i 72 timer med 19,5, 1,95 og 0,195 mM benzen havde ikke forhøjet frekvens af søster kromatid udvekslinger sammenlignet med kontrolkulturer inkuberet uden benzen (35).

5.2. Kromosomskader.

Mus, som fik benzen (9 koncentrationer fra 2,8 - 56 mmol/kg (0,25 til 5,0 ml/kg)) indgivet peroralt 2 gange med 24 timers interval,

havde forhøjet frekvens af unge erythrocyter med mikronukleus i knoglemarv (1,3% (NS) - 2,3%) sammenlignet med ikke-eksponerede kontroldyr (0,23%) (103). Rotter, som fik 2,6 og 12,8 mmol/kg (0,2 og 1,0 g/kg) benzen injiceret subcutant 1 gang daglig i 12 dage, havde signifikant forhøjet frekvens af knoglemarvsceller med kromosomaberrationer (13,7% henholdsvis 57,2%) sammenlignet med ikke-eksponerede kontroldyr (ca. 4%) (25, 73). Rotter, som inhalerede 300 mg/m³ benzen kontinuert i 4 måneder, havde signifikant forhøjet frekvens af knoglemarvsceller med kromosomaberrationer. Der var en lineær sammenhæng mellem eksponeringstiden (0, 1, 2 1/2, 4 måneder) og aberrationsfrekvensen (3,1, 9,5, 16,4, 27,4%). En måned efter eksponeringens ophør var aberrationsfrekvensen faldet ikke-signifikant til 25,4% (26).

Hos personer med erhvervsmæssig eksponering i op til 28 år for moderate, ukendte benzenkoncentrationer har man observeret kromosomaberrationer i perifere lymfocytter (33, 46) med kromatid-type aberrationer, stabile og ustabile kromosom-type aberrationer (65), samt aneuploidi, hovedsageligt hypoploidi (46).

Der var ikke forskel mellem 2 grupper med henholdsvis 4 (2 - 5) års og 14 (11 - 20) års gennemsnitlig eksponering (65). Eksponering for mindre end 80 mg/m³ (25 ppm) benzen i 3 - 7 år medførte signifikant forhøjet frekvens af især kromatid-type aberrationer, men ikke aneuploidi (50).

Benzintankbilchauffører og mælk tankbilchauffører havde samme forhøjede frekvens af kromosomaberrationer i perifere lymfocytter (10% henholdsvis 8,9%) sammenlignet med en ikke-eksponeret kontrolgruppe (5,1%). Begge eksponerede grupper var i gennemsnit udsat for 0,03 - 13 mg/m³ (0,01 - 4,1 ppm). Derudover var benzintankbilchaufførerne eksponeret for op til 144 mg/m³ (45 ppm) under lastning (13). Kvindelige laboranter eksponeret for opløsningsmidler (inkl. benzen) havde forhøjet frekvens af søster kromatid udvekslinger i perifere lymfocytter sammenlignet med mandlige trykkere eksponeret for næsten udelukkende toluen (33).

En gruppe arbejdere eksponeret for benzen fra 1 måned til 26 år havde samme frekvens af unormale perifere lymfocytter som en ikke-

eksponeret kontrolgruppe. Ved nærmere analyse havde den eksponerede gruppe lav, men signifikant forhøjet frekvens af celler med kromosombrud og celler med kromosomtype aberrationer. Eksponeringskoncentrationen blev angivet at være mindre end 32 mg/m³ (10 ppm), i de sidste 4 år inden undersøgelsen var det tidsvægtede gennemsnit ved adskillige stikprøvemålinger 6,7 mg/m³ (2,1 ppm) (88). Undersøgelsen kan dog kritiseres for ikke at matche undersøgelses- og kontrolgrupperne for alder og livsstil.

Ved benzenhæmopati hos 5 kvinder observeredes aneuploidi (70%, trisomi af kromosom 19 eller 21) og kromosomaberrationer i perifere lymfocytter. 5 år senere var frekvensen af aneuploidi faldet (til 40%). Der var stadig forhøjet frekvens af celler med kromosom-type aberrationer (90). 12 år efter intoksikationen var frekvenserne normale (89). I en anden undersøgelse observeredes forhøjede frekvenser 1-18 år efter benzenhæmopati (29). 15 år efter 1-22 års eksponering for 399 - 1697 mg/m³ (125 - 532 ppm) benzen observeredes forhøjede frekvenser af celler med kromatid-type og kromosom-type aberrationer samt aneuploidi i perifere lymfocytter hos 10 mandlige arbejdere (30).

Patienter med akut non-lymfocytisk leukæmi kunne opdeles i en gruppe eksponeret for potentielle mutagener/carcinogener (opløsningsmidler, insekticider og petrokemiske produkter) og en ikke-eksponeret gruppe. Den eksponerede gruppe havde signifikant forhøjet frekvens af kromosomaberrationer (82,6%) sammenlignet med den ikke-eksponerede gruppe (24,2%). Aberrationerne var lokaliserede til bestemte kromosomer: monosomi eller deletion af den lange arm af kromosomerne 5 og 7 samt trisomi af kromosomerne 8 og 21. Endvidere var leukæmien af typen akut myeloid leukæmi i den eksponerede gruppe og af typen akut myelomonocytisk leukæmi i den ikke-eksponerede gruppe (77).

6. CARCINOGEN EFFEKT

Ud over den i afsnit 3.5.5. beskrevne leukæmifremkaldende effekt af benzen er der ikke fundet beskrevet carcinogen effekt af benzen på andre organsystemer eller væv.

7. EKSPONERINGSINDIKATORER.

7.1 Luftkoncentrationer.

Benzen i indåndingsluft opsamles og koncentrationsbestemmes med sædvanlige metoder. Foreløbige undersøgelser over passive diffusionsdosimetre (Gasbadge) viste, at disse kunne anvendes til personlig monitoring af benzeneksposering (20, 113). Ved opsamling på dosimetre for $3,2 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) og ca. $42,1 \text{ mg/m}^3$ (13,2 ppm) i 8 timer blev i gennemsnit genfundet $3,1 \text{ mg/m}^3 \pm 0,1$ ($0,98 \pm 0,04$ ppm) (20) henholdsvis $42,2 \pm 7,0 \text{ mg/m}^3$ ($13,3 \pm 2,2$ ppm) (119). Dosimetrene angav tidsvægtet gennemsnit, idet responstiden var ca. 6 sek. (113).

7.2. Biologiske indikatorer.

7.2.1. Benzen i alveoleluft. Benzenkoncentrationen i udåndingsluft under eksponering af personer i hvile udgjorde ca. 40% af koncentrationen i indåndingsluften (54, 55). Efter ophør af 6 timers eksponering for 87 mg/m^3 ($87 \mu\text{g/l}$) faldt koncentrationen i alveoleluften hurtigt. Efter en ekshalation var koncentrationen 20-30% af eksponeringskoncentrationen. Et, 2 og 10 minutter efter eksponeringen var benzenkoncentrationen 13-21%, 10-18% og 6-11% af eksponeringskoncentrationen (55). 17 timer efter eksponeringen var benzenkoncentrationen i alveoleluften ca. 0,5% af eksponeringskoncentrationen (55). Tidsforløbet for koncentrationsfaldet i alveoleluften kunne beskrives med en sum af 3-4 eksponentialled.

7.2.2. Benzen i blod. Eksponering af mennesker i hvile for 80 mg/m^3 (25 ppm) i 2 timer medførte en benzenkoncentration i veneblod på ca. $2,5 \mu\text{mol/l}$ blod (ca. $20 \mu\text{g/dl}$ aflæst på kurve) (99, 100). Benzenkoncentrationen i blod følger koncentrationen i alveoleluften. Hvis benzenkoncentrationen i veneblod skal anvendes som mål for eksponeringen, kan dette tidligst være ca. 3 timer eksponeringens ophør, hvor veneblodkoncentrationen tilnærmelsesvis falder med en konstant faktor pr. tidsenhed.

7.2.3. Phenol i urin. Hovedmetabolitten af benzen er phenol, der udskilles i urinen i løbet af 24 timer som sulfat eller som glucuronid. Ikke-

eksponerede mænd og kvinder udskilte som gruppegennemsnit $53 - 106 \mu\text{mol/l}$ urin (ca. $5 - 10 \text{ mg/l}$) med øvre konfidensgrænse (97,5%) på $160 - 213 \mu\text{mol/l}$ (ca. $15 - 20 \text{ mg/l}$) (26a). Docter & Zielhuis (26a) har analyseret egne og andres undersøgelser over phenoludskillelse i urin. Ved at korrigere for de anvendte analysemetoders specificitet og de rapporterede blindværdier fra ikke-eksponerede kontrolgrupper samt ud fra den observation, at phenoludskillelsen var maksimal fra 2-3 timer før til 2-3 timer efter eksponeringens ophør (26a, 55), fandt Docter & Zielhuis en lineær sammenhæng mellem gennemsnitlig benzenkoncentration (Y i mg/m^3) ved 8 timers eksponering og phenolkoncentrationen (X i mg/l) i en urinprøve opsamlet ved arbejdsdagens ophør ($Y = 0,45X - 3,8$) (26a). Det stemmer overens med en undersøgelse af arbejdere med gennemsnitlig eksponering på mindre end 16 mg/m^3 (5 ppm). Sammenhængen mellem eksponering (Y i ppm, tidsvægtet gennemsnit over 8 timer) og phenoludskillelsen pr. liter døgnurin (X) kunne beskrives med regressionsligningen: $Y = -0,28 + 0,1X$ med sikkerhedsgrænserne $\pm 1,6$ ppm (2 gange S.D.) (93).

Ved en international work-shop om benzens toksikologi, afholdt i Paris 1976, enedes man om at foreslå følgende individuelle grænser for phenol i urinprøver opsamlet umiddelbart efter 8 timers eksponering: Ved mere end 25 mg/l er benzeneksposering sikkert konstateret, mens benzeneksposering er ikke-signifikant ved mindre end 10 mg/l (114a). Det vil dog være nødvendigt at kende den enkelte udsattes gennemsnitlige (og variationsbredde) phenoludskillelse af anden oprindelse end benzen. Der kan være store variationer blandt andet fra brug af hovedpinetabletter (93).

8. SAMMENHÆNG MELLE M EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS.

8.1. Effekt af engangseksponering.

De beskrevne akutte effekter af benzen hidrører hovedsageligt fra påvirkning af centralnervesystemet. Død, forudgået af kramper, paralyse og bevidstløshed indtræder i koncentrationer over 9500 mg/m^3 i $1/2 - 1$ time (123). Ved 4500 mg/m^3 ses "alvorlige neurologiske symptomer" efter 60 minutter (34). Ved ca. 1000 mg/m^3 ses kvalme, svimmelhed, træthed, hovedpine. Ved eksponering i 300 minutter for

160 - 480 mg/m³ er observeret hovedpine, træthed og irriterabilitet (34).

8.2. Effekt af langvarig eksponering.

Der er ikke i litteraturen fundet dosis-respons sammenhænge beskrevet for benzens effekter på mennesker.

I de store kliniske opgørelser af benzenleukæmier fra Italien og Tyrkiet (2, 5, 116, 118), hvor man skønnede den relative risiko for benzenleukæmi til 20 henholdsvis 2, blev eksponeringsniveauerne angivet til ca. 638 mg/m³ (200 ppm) med mulighed for betydelige variationer. Gummifilmarbejdere, som havde en relativ risiko for akut myelogen leukæmi på ca. 10, blev angivet at være eksponerede for koncentrationer under 32 - 48 mg/m³ (10 - 20 ppm) i 10 års-eksponeringsperioden, dog med op til 319 mg/m³ (100 ppm) de første par år (57). Disse koncentrationsangivelser har været draget i tvivl, idet man har anført koncentrationer op til 1600 mg/m³ (500), og idet angivelserne kun gælder den ene af de to virksomheder, hvoraf undersøgelsespopulationen stammer (109).

En undersøgelse, hvor arbejdere blev eksponeret for benzenkoncentrationer fra 3,2 mg/m³ (1 ppm) til 96 mg/m³ (30 ppm) er blevet fortolket som at de havde signifikant øget relativ risiko for leukæmi, som beskrevet i afsnit 3.5.5. (85).

Benzens knoglemarvsdeprimerende effekt har medført cytopeniske sygdomstilstande hos 107 ud af 147 arbejdere eksponerede for ca. 1275 mg/m³ (400 ppm) i flere år (101). Ved langtidseksponering for 95 - 670 mg/m³ (30 - 210 ppm) fandtes mildt forløbende pan- og andre cytopenier (3). Ved eksponering for 190 mg/m³ (60 ppm) fandtes mere end en slags cytopeni hos 16 ud af 57 arbejdere (48). Blandt arbejdere eksponerede for omkring 80 mg/m³ (25 ppm) havde 5 ud af 27 for lave hæmoglobinkoncentrationer (86). Ved op til 20 års eksponering for 32 mg/m³ (10 ppm) fandtes signifikant lavere erythrocyttal og totalbilirubin inden for det accepterede normalområde (114). Benzenkoncentrationer på 111 - 158 mg/m³ (35 - 50 ppm) tidligere og 11 - 22 mg/m³ (3,5 - 7 ppm) det seneste år i blanding med lave toluen-

og xylenkoncentrationer medførte let makrocytær anæmi og trombocytopeni (68, 69, 104). Hos arbejdere udsat for under 16 mg/m³ (5 ppm) var der ikke kvantitativ påvirkning af blodets celler (17).

Hyppigheden af kromosomaberrationer i lymfocytter (kromosombrud og markerkromosomer) var statistisk signifikant højere hos arbejdere eksponerede for under 32 mg/m³ (10 ppm) end hos en ikke-eksponeret kontrolgruppe (88).

Hos rotter er konstateret cytopenisk effekt ned til 140 mg/m³ (44 ppm) efter langtidseksponering. Ved 48 og 99 mg/m³ (15 og 31 ppm) fandtes ingen effekt (23).

9. FORSKNINGSBEHOV.

De effekter, som kommer på tale ved lavdosiseksponering i en grænseværdidiskussion er den hæmatotoksiske og den leukæmifremkaldende effekt. For at kunne vurdere risikoen for leukæmi forårsaget af langtidseksponering for lave koncentrationer er det nødvendigt at kende de biokemiske mekanismer, som ligger til grund. For at kunne føre kontrol med eksponerede vil det være nødvendigt at kende sammenhængen mellem kromosomaberrationer i perifert blod og/eller knoglemarv og incidensen af leukæmi; heri inkluderet betydningen af organismens forsvarsmekanismer (DNA-repair, immune surveillance etc.). Endelig vil det være af betydning at vide, hvilke faktorer som virker cocarcinogent med benzen i leukæmisk effekt.

10. DISKUSSION OG VURDERING.

De afgørende toksiske effekter af benzen er hæmning af knoglemarvens funktion, fremkaldelse af leukæmi og kromosombeskadigende effekt.

Benzens toksiske effekter på hud, lever, nyrer, mave-tarm-kanal, hjerte og reproduktionsorganer er beskrevet i kapitel 3.

Neurologiske manifestationer ved benzeneksponering er sjældent beskrevet og forekommer oftest ved relativt høje eksponeringsniveauer

(34). Funktionelle forstyrrelser og symptomer fra påvirkning af centralnervesystemet er dog beskrevet blandt arbejdere eksponeret for 20 - 50 mg/m³ benzen (63). Forstyrrelserne er sat i sammenhæng med hæmmed porphyrinbiosyntese (63). Ved 64 mg/m³ kunne registreres en hæmning af betingede reflekser hos rotter (83). Hvorvidt de her nævnte forstyrrelser på længere sigt kan medføre skader på centralnervesystemet ved langvarig eksponering for benzen er uafklaret.

En føtotoxisk effekt er observeret ved dyreforsøg i høje doser på 939 mg/m³ (300 ppm) og derover (42, 53). Forlænget drægtighedsperiode og aftagende antal fostre pr. kuld blev observeret hos mus eksponerede for stigende koncentrationer af benzen fra 1 mg/m³ op til 670 mg/m³ (38). Teratogen effekt (ganespalte) er set hos mus, som fik 2,5 g benzen/kg legemsvægt injiceret subcutant på 13.-dagen af graviditeten (119).

En ændret immunologisk reaktion blev observeret hos arbejdere eksponerede i adskillige år for benzen i koncentrationer på 111-158 mg/m³ (35 - 50 ppm) tidligere og 11 - 22 mg/m³ (3,5 - 7 ppm) det seneste år samt toluen (80 - 230 mg/m³) og xylen (120 - 630 mg/m³) (68, 69, 104). IgA, IgG og serumkomplement var signifikant nedsatte i forhold til kontrolgruppe, IgM forhøjet og leukocyttagglutiner forekom signifikant forøget. Disse fund understøtter hypotesen om sammenhæng mellem leukæmiudvikling og hæmmed immunologisk overvågning (70).

Benzen virker hæmmende på hæmatopoiesen. Langtidseksponering ved koncentrationer over 190 mg/m³ (60 ppm) har medført aplastisk anæmi, pancytopeni, hypoplastisk anæmi, thrombocytopeni, granulocytopeni og lymfocytopeni (3, 40, 48, 52, 116). Eksponering gennem længere tid for 111 - 158 mg/m³ (35 - 50 ppm) og senere for 11 - 22 mg/m³ (3,5 - 7 ppm) har medført let makrocytær anæmi og thrombocytopeni i forhold til det accepterede normalområde, men ikke sammenlignet med kontrolgruppe (68, 69, 104). Ved eksponering for mindre end 16 mg/m³ (5 ppm) fandtes ikke kvantitative forandringer af blodceller (63). Langtidseksponering for ca. 32 mg/m³ (10 ppm) medførte signifikant lavere erythrocyttal og totalbilirubin, men inden for det accepterede normalområde (114). Den patofysiologiske betydning af disse lavdosis effekter er ikke afklaret. Benzens cytope-

niske effekt vedvarer ofte flere år efter ophørt eksponering (48, 52).

Ved forholdsvis høje benzenkoncentrationer i dyreforsøg er der i erythrocytforstadier, hovedsageligt pronormoblaster, konstateret hæmning af ⁵⁹Fe-optagelse (106) samt af hæm-, protein- og DNA-syntese (24, 31, 32, 108). Benzens hæmatotoksiske effekt hænger sandsynligvis sammen hermed.

Der er ikke undersøgelser, som tyder på en effekt af benzen direkte på stamceller (70).

Af den foreliggende litteratur er det ikke muligt at fastlægge en tærskelværdi for benzens hæmatotoksiske effekt. Der er set øget koncentration af delta-aminolævulinsyre i erythrocyter ved eksponering for benzenkoncentrationer lavere end 16 mg/m³ (5 ppm) (63). Denne øgning af delta-aminolævulinsyre uden samtidig kvantitativ påvirkning af blodceller er fortolket som et tidligt tegn på benzens hæmatotoksiske effekt (63).

Benzen og bly hæmmer additivt hæm- og proteinsyntesen i erythrocytforstadier. Det har arbejdshygienisk betydning, idet begge stoffer forekommer samtidigt i normal motorbenzin (43, 120).

Det er uafklaret, hvorvidt pancytopeni eller anden cytopeni som følge af langvarig benzeneksponering er forstadium til senere leukæmiudvikling. Benzeninducerede leukæmier er ofte forudgået af langvarige pancytopenier (2, 15, 110, 116), men kan forekomme uden registreret forudgående tegn til hæmning af bloddannelsen.

Benzens leukæmifremkaldende effekt er vist såvel ved kliniske opgørelser som epidemiologiske undersøgelser (2, 5, 11, 57, 75, 85, 116, 118). Mest konsistent fremtræder sammenhængen mellem benzeneksponering og akut myelogen leukæmi (57, 70, 116), mens andre former, herunder kronisk lymfogen leukæmi, kun har været observeret i enkelte undersøgelser (37, 39, 76, 110).

Der findes ikke sikre holdepunkter for fastlæggelse af dosis-respons sammenhæng for benzens leukæmifremkaldende effekt, idet kon-

centrationsangivelserne er for få og behæftet med store usikkerheder, hvilket naturligt kan hænge sammen med de lange latenstider for leukæmiudviklingen (3-24 år (116)). Ved en epidemiologisk undersøgelse af gummifilmarbejdere angives lave eksponeringsniveauer på $32 - 48 \text{ mg/m}^3$ (10 - 15 ppm) i forbindelse med en relativ risiko på 10 for akut myelogen leukæmi. Eksponeringen har dog i perioder været op til 319 mg/m^3 (100 ppm) (57). Disse angivelser har imidlertid været draget i tvivl (109), således at de konkrete eksponeringsniveauer ikke kendes med sikkerhed.

I en anden epidemiologisk undersøgelse af arbejdere eksponerede for benzen i gennemsnitskoncentrationsniveauerne $3,2 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm), 16 mg/m^3 (5 ppm), $54,4 \text{ mg/m}^3$ (17 ppm) og 96 mg/m^3 (30 ppm) fandtes en mere end 3 gange øget relativ risiko for leukæmi (85). Den øgede risiko vurderes som statistisk signifikant efter revurdering af undersøgelsens talmateriale, se nærmere afsnit 3.5.5., hvor der iøvrigt tages en række forbehold.

Mekanismen bag benzens kræftfremkaldende effekt er ikke afklaret. Hvorvidt den hænger sammen med benzens knoglemarvsdeprimerende effekt, en direkte beskadigelse af DNA (72, 81), en aktivering af leukæmogent virus (117) eller en hæmmet immunologisk overvågning (68, 69, 104) kræver endnu nærmere undersøgelser. Forekomsten af den signifikant forhøjede frekvens af kromosomaberrationer hos arbejdere eksponerede for under 32 mg/m^3 (10 ppm) benzen sammenlignet med en ikke-eksponeret kontrolgruppe er bemærkelsesværdig (88), men betydningen heraf i denne sammenhæng er endnu uafklaret.

En undersøgelse af kromosomaberrationer i knoglemarvsceller hos patienter med akut non-lymfogen leukæmi har dog vist en betydeligt højere hyppighed (82,6%) af kromosomaberrationer hos patienter, der tidligere havde været eksponerede for potentielt mutagene/carcinogene påvirkninger (opløsningsmidler, insekticider eller petrokemiske produkter) end hos ikke-eksponerede leukæmipatienter (24,2%) (77). Samtidig var kromosomaberrationerne hos de eksponerede leukæmipatienter karakteristiske for gruppen. Disse fund kan opfattes som en sammenhæng mellem kromosomaberrationer i blod- og knoglemarvsceller hos benzeneksponerede arbejdere og leukæmiudvikling.

Den videre udforskning af benzens leukæmifremkaldende effekt er begrænset af det forhold, at benzen endnu ikke overbevisende har kunnet fremkalde leukæmi hos dyr (gnavere) (70). Mulige årsager til denne forskel mellem mennesket og gnavere kan være en særlig sensibilitet hos mennesket på grund af genetisk konstitution, mere udtalt biotransformation af benzen til toksiske produkter hos mennesket, mere effektiv detoxifikation hos gnavere, lettere aktivering af tumorigent virus hos mennesket og endelig en kombinationspåvirkning hos mennesket af benzen og andre carcinogene påvirkninger, f.eks. andre erhvervs carcinogener, rygning, stråling, som ikke forekommer ved dyreeksperimenter.

Ud fra de beskrevne biokemiske effekter af benzen er der mulighed for at forestille sig benzen som både carcinogen-initiator eller cocarcinogen og primært carcinogen.

Den foreliggende viden om dosis-respons sammenhæng for den cancerfremkaldende effekt på mennesket i almindelighed giver ikke holdpunkter for eksistensen af en tærskelværdi og dermed intet niveau, hvor man med sikkerhed kan udelukke cancerisiko (28). En cancerisiko kan derfor ikke afvises for benzen i lavdosisområdet.

Tablet med sammenfatning af benzens effekter

Med mindre andet er nævnt, er de refererede observationer gjort på mennesker.

$650 - 1300 \text{ mg/m}^3$ (204 - 408 ppm).

Nedsat fødselsvægt, forsinket ossifikation og fusion af sternebrae hos fostre fra mus eksponerede for 1000 mg/m^3 i 9.-14. dag efter befrugtningen (53). 107 ud af 147 arbejdere med alvorlige hematologiske sygdomme (pancytopenier og monocellulære cytopenier) efter op til 10 års eksponering for ca. 1275 mg/m^3 (101). Skønnet relativ risiko på 20 for leukæmi hos arbejdere langvarigt eksponerede for $638 - 1276 \text{ mg/m}^3$ (119). Alvorlige pancytopenier og andre cytopenier ved langvarig eksponering for $35 - 3380 \text{ mg/m}^3$ (40).

$400 - 650 \text{ mg/m}^3$ (125 - 204 ppm).

Skønnet relativ risiko på mindst 2 for leukæmi for arbejdere langvarigt eksponerede for ca. 638 mg/m^3 (5).

200 - 400 mg/m³ (63 - 125 ppm)

Mildt forløbende pancytopenier og andre cytopenier hos arbejdere langvarigt eksponerede for 95 - 670 mg/m³ (3). Hovedpine, træthed og irritabilitet ved akut udsættelse for 160 - 480 mg/m³ i 300 min (34).

125 - 200 mg/m³ (40 - 63 ppm).

Mere end en type hæmocytopeni hos 16 ud af 57 arbejdere eksponerede for 190 mg/m³. Kun 4 i remission efter 10 mdr. (48).

75 - 125 mg/m³ (24 - 40 ppm).

Nedsat hæmoglobinkoncentration hos arbejdere eksponerede for 80 mg/m³ (86). Nedsat granulocyt-alkalisk phosphatase hos arbejdere ved 80 mg/m³ (36, 105). Signifikant forhøjet frekvens af kromosom-aberrationer i perifere lymfocytter hos langvarigt eksponerede arbejdere under 80 mg/m³ (50). Nedsat fagocytiserende funktion af granulocytter ved langvarig eksponering for 76 - 124 mg/m³ (67).

25 - 50 mg/m³ (8 - 16 ppm).

Signifikant nedsat erythrocyttal og totalbilirubin inden for det accepterede normalområde ved langvarig eksponering for 32 mg/m³ (114).

Under 25 mg/m³ (8 ppm).

Signifikant øget frekvens af kromosomaberrationer i perifere lymfocytter hos arbejdere eksponerede for under 32 mg/m³ (10 ppm) de sidste fire år inden undersøgelsen i forhold til ikke-eksponeret kontrolgruppe (88). Arbejdere eksponerede for benzen i koncentrationer mindre end 32 mg/m³ (10 ppm) er blevet fortolket som havende signifikant øget relativ risiko for leukæmi (85), eksponeringsdata hviler dog på middelværdier. Signifikant nedsat IgA, IgG, forhøjet IgM, nedsat serumkomplement og forøget forekomst af leukocyttagglutiner, ledsaget af makrocytær anæmi og trombocytopeni ved eksponering for 11 - 22 mg/m³ i et år, forudgået af 111 - 158 mg/m³. Der er dog tale om blandingseksponering med toluen og xylene (68, 69, 104). Signifikant forhøjet delta-aminolævulinsyre i erythrocytter og samtidige funktionelle CNS-betingede forstyrrelser ved langvarig eksponering for 16 mg/m³, som nogle år forinden var 20 - 50 mg/m³ (63).

Usikre eksponeringsdata.

Relativ risiko for akut myelogen leukæmi beregnet til 10 ved langvarig eksponering for mindre end 32 - 48 mg/m³, dog periodevis oppe på 319 mg/m³ (57).

11. SAMMENFATNING

Benzen. Nordisk Ekspertgruppe for Grænseværdidokumentation.
Arbete och Hälsa 1981:11

Kritisk gennemgang og vurdering af den litteratur, som er relevant for fastsættelsen af en hygiejnisk grænseværdi for benzen, samt en rekommendation af de effekter, som kan lægges til grund for en sådan beslutning (leukæmi, andre hæmopatier, kromosomforandringer).

147 referencer.

Nøgleord: Benzen, review, biotransformation, leukæmi, andre hæmopatier, kromosomforandringer, hygiejnisk grænseværdi, eksponering.

12. SUMMARY

Benzene. Nordic Expert Group.
Arbete och Hälsa 1981:11

Survey of the literature on benzene to be based as background for occupational exposure limits as well as recommendations on effects to be used in the discussion (leukemia, other hemopathies, chromosome aberrations).

In danish. 147 references.

Key words: Benzene, review, biotransformation, leukemia, other hemopathies, chromosome aberrations, occupational exposure limit.

13. LITTERATURFORTEGNELSE

1. ABRAMOVA, Zh.I. & GADASKINA, I.P.: Inhibition of benzene oxidation by some antioxidants. Gig. Tr. Prof. Zabol. 9 (1965) 33-36 (på russisk med engelsk resume).
2. AKSOY, M.: Leukemia in workers due to occupational exposure to benzene. New Istanbul Contrib. Clin. Sci. 12 (1977) 3-14.
3. AKSOY, M., DINCOL, K., AKGUN, T., ERDEM, S. & DINCOL, G.: Haematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. Br. J. Ind. Med. 28 (1971) 296-302.
4. AKSOY, M. & ERDEM, S.: Follow up study on mortality and the development of leukemia in 44 pancytopenic patients with chronic exposure to benzene. Blood 52 (1978) 285-292.
5. AKSOY, M., ERDEM, S. & DINCOL, G.: Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. Blood 44 (1974) 837-841.
6. AKSOY, M., ERDEM, S., DINCOL, K., HEPYÜKSEL, T. & DINCOL, G.: Chronic exposure to benzene as a possible contributory etiologic factor in Hodgkin's disease. Blut 28 (1974) 293-298.
7. ANDJELKOVIC, D., TAULBEE, J. & SYMONS, M.: Mortality experience of a cohort of rubber workers 1964-1973. J. Occup. Med. 18 (1976) 387-394.
8. ANDREESHCHEVA, N.G.: Analysis of data for the determination of the odor threshold of substances during substantiation of their maximum one-time permissible concentrations in the air and their probability assessment by the sample analysis method. Gig. Sanit. 8 (1977) 69-74 (på russisk, engelsk abstract fra Chemical Abstracts).
9. ANDREWS, L.S., LEE, E.W., WITMER, C.M., KOCSIS, J.J. & SNYDER, R.: Effects of toluene on the metabolism, disposition and hemopoietic toxicity of ³H-benzene. Biochem. Pharmacol. 26 (1977) 293-300.
10. BARDODEJ, Z.: Beurteilung der Benzol- und Phenol-Gefährdung mit dem Phenoltest. Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 3 (1968) 141-142.
11. BAZHENOVA, R.V.: Functional condition of the stomach, pancreas and liver in workers engaged in industries involving the use of benzol. Gig. Tr. Prof. Zabol. 6 (1962) 35-39 (på russisk med engelsk resume).
12. BERGMAN, K.: Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents: Benzene, toluene, xylene, styrene, methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride and trichloroethylene. Scand. J. Work Environ. Health 5 (suppl. 1) (1979) 29-92.

13. BERLIN, M., FREDGA, K., GULLBERG, B., HOLM, S., KNUTSSON, P., REITALU, J. & TUNEK, A.: Biologiskt index för och kromosomförändringar vid bensenexposition. Rapport nr. 771018. Lunds Universitet (1977) 29 pp.
14. BITTERSÖHL, G.: Zur Epidemiologie der Neoplasmen des lymphatischen und haematopoetischen Gewebes. Z. Gesamte Hyg. Grenzgeb. 21 (1975) 578-582.
15. BROWNING, E.: Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Elsevier Publishing Company, New York etc. 1965, pp. 3-65.
16. BUTAREWICH, L., GOSK, S. & GLUSZCZOWA, M.: Evaluation of health state of woman employed in leather industry with special regard to genital organs. Med. Przem. 20 (1969) 137-148 (på polsk med engelsk resume).
17. COFFIN, D.L., GARDNER, D.E., SIDORENKO, G.I. & PINIGIN, M.A.: Role of time as a factor in the toxicity of chemical compounds in intermittent and continuous exposures. Part II. Effects of intermittent exposure. J. Toxicol. Environ. Health 3 (1977) 821-824.
18. COHEN, H.S., FREEDMAN, M.L. & GOLDSTEIN, B.D.: The problem of benzene in our environment: Clinical and molecular considerations. Am. J. Med. Sci. 275 (1978) 124-136.
19. COWLES, A.L.: The Uptake and Distribution of Inhalation Anesthetics. Thesis, University of Rochester, Rochester 1970, 367 pp.
20. D'AGOSTINO, R.B. & GILLESPIE, J.C.: Comments on the OSHA accuracy of measurement requirement for monitoring employee exposure to benzene. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 39 (1978) 510-513.
21. DEAN, B.J.: Genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. Mutat. Res. 47 (1978) 75-97.
22. DELORE, P. & BORGOMANO, C.: Leucemie aigue au cours de l'intoxication benzenique. J. Med. Lyon 9 (1928) 227.
23. DEICHMANN, W.B., MACDONALD, W.E. & BERNAL, E.: The hemopoietic tissue toxicity of benzene vapors. Toxicol. Appl. Pharmacol. 5 (1963) 201-224.
24. DOBASHI, Y.: Influence of benzene and its metabolites on mitosis of cultured human cells. Sangyo Igaku 16 (1974) 453-461 (på japansk med engelsk resume).
25. DOBROKHOTOV, V.B.: Benzens och toluens mutagena effekter under experimentella förhållanden. Gig. Sanit. 37 (1972) 36-39 (översat til svensk).
26. DOBROKHOTOV, V.B. & ENIKEEV, M.I.: The mutagenic action of benzol, toluol and a mixture of these hydrocarbons in a chronic test. Gig. Sanit. 42 (1977) 32-34 (på russisk med engelsk resume).

- 26a. DOCTER, H.J. & ZIELHUIS, R.L.: Phenol excretion as a measure of benzene exposure. Ann. Occup. Hyg. 10 (1967) 317-326.
27. EGGLE, J.L., jr. & GOCHBERG, B.J.: Respiratory retention of inhaled toluene and benzene in the dog. J. Toxicol. Environ. Health 1 (1976) 531-538.
28. EHRENBURG, L. & HOLMBERG, B.: Extrapolation of carcinogenic risk from animal experiments to man. Environ. Health Perspect. 22 (1978) 33-35.
29. FORNI, A.M., CAPPELLINI, A., PACIFICO, E. & VIGLIANI, E.C.: Chromosome changes and their evolution in subjects with past exposure to benzene. Arch. Environ. Health 23 (1971) 385-391.
30. FORNI, A., PACIFICO, E. & LIMONTA, A.: Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. Arch. Environ. Health 22 (1971) 373-378.
31. FORTE, F.J., COHEN, H.S., ROSMAN, J. & FREEDMAN, M.L.: Hemin reversal of benzene-induced inhibition of reticulocyte protein synthesis. Blood 47 (1976) 145-154.
32. FREEDMAN, M.L., WILDMAN, J.M., ROSMAN, J., EISEN, J. & GREENBLATT, D.R.: Benzene inhibition of in vitro rabbit reticulocyte haem synthesis at delta aminolaevulinic acid synthetase: Reversal of benzene toxicity by pyridoxine. Br. J. Haematol. 35 (1977) 49-60.
33. FUNES-CRAVIOTO, F., ZAPATA-GAYON, C., KOLMODIN-HEDMAN, B., LAMBERT, B., LINDSTEN, J., NORBERG, E., NORDENSKJÖLD, M., OLIN, R. & SWENSSON, A.: Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women laboratory workers. Lancet ii (1977) 322-325.
34. GERARDE, H.W.: Toxicology and Biochemistry of Aromatic Hydrocarbons. Elsevier Publishing Company, Amsterdam etc. 1960, pp. 97-108.
35. GERNER-SMIDT, P. & FRIEDRICH, U.: The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the SCE technique. Mutat. Res. 58 (1978) 313-316.
36. GIRARD, R., MALLEIN, M.L., BERTHOLON, J., COEUR, P. & EVREUX, J.C.: Étude de la phosphatase alcaline leucocytaire et du caryotype des ouvriers exposés au benzène. Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc. 31 (1970) 31-38.
37. GIRARD, R. & REVOL, L.: La fréquence d'une exposition benzenique au cours des hemopathies graves. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 10 (1970) 477-484.
38. GOFMEKLER, V.A.: Effect on embryonic development of benzene and formaldehyde in inhalation experiments. Gig. Sanit. 33 (1968) 327-331.

39. GOGUEL, A., CAVIGNEAUX, A. & BERNARD, J.: Les leucémies benzeniques de la région parisienne entre 1950 et 1965. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 7 (1967) 465-480.
40. GOLDWATER, L.J.: Disturbances in the blood following exposure to benzene. J. Lab. Clin. Med. 26 (1941) 957-973.
41. GOLDWATER, L.J. & TEWKSBURY, M.P.: Recovery following exposure to benzene (benzol). J. Ind. Hyg. Toxicol. 23 (1941) 217-231.
42. GREEN, J.D., LEONG, B.K.J. & LASKIN, S.: Inhaled benzene fetotoxicity in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 46 (1978) 9-18.
43. GREENBLATT, D.R., ROSMAN, J. & FREEDMAN, M.L.: Benzene and ethanol additive inhibition of rabbit reticulocyte heme and protein synthesis. Environ. Res. 13 (1977) 425-431.
44. GUSEV, I.S.: Reflective effects of microconcentrations of benzene, toluene and xylene and their comparative assessment. Gig. Sanit. 30 (1965) 331-336.
45. GUT, I.: Effect of phenobarbital pretreatment on in vivo enzyme kinetics and in vivo biotransformation of benzene in the rat. Arch. Toxicol. 35 (1976) 195-206.
46. HABERLANDT, W. & MENTE, B.: Aberrationen der Chromosomenzahl und -struktur bei benzolexponierten Industriearbeitern. Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz Prophyl. 11 (1971) 338-341.
47. HANKE et al. cit. in: DUTKIEWICZ, T. & TYRAS, H.: The quantitative estimation of toluene skin absorption in man. Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 24 (1968) 253-257.
48. HARDY, H.L. & ELKINS, H.B.: Medical aspects of maximum allowable concentrations - benzene. J. Ind. Hyg. Toxicol. 30 (1948) 196-200.
49. HARPER, C., DREW, R.T. & FOUTS, J.R.: Benzene and p-xylene: A comparison of inhalation toxicities and in vitro hydroxylations. In: JELLOW, D.J., KOCSIS, J.J., SNYDER, R. & VAINIO, H. (eds.). Biological Reactive Intermediates. Plenum Press, New York etc. 1977, pp. 302-331.
50. HARTWICH, G. & SCHWANITZ, G.: Chromosomenuntersuchungen nach chronischer Benzol-Exposition. Dtsch. Med. Wochenschr. 97 (1972) 45-49.
51. HERNBERG, S.: Personlig kommunikation. (1979).
52. HERNBERG, S., SAVILAHTI, M., AHLMAN, K. & ASP, S.: Prognostic aspects of benzene poisoning. Br. J. Ind. Med. 23 (1966) 204-209.
53. HUDÁK, A. & UNGVÁRY, G.: Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: Toluene, xylene. Toxicology. 11 (1978) 55-63.
54. HUNTER, C.G.: Solvents with reference to studies on the pharmacodynamics of benzene. Proc. Roy. Soc. Med. 61 (1968) 913-915.

55. HUNTER, C.G. & BLAIR, D.: Benzene: Pharmacokinetic studies in man. Ann. Occup. Hyg. 15 (1972) 193-199.
56. IKEDA, M., OHTSUJI, H. & IMAMURA, T.: In vivo suppression of benzene and styrene oxidation by co-administered toluene in rats and effects of phenobarbital. Xenobiotica 2 (1972) 101-106.
57. INFANTE, P.F., RINSKY, R.A., WAGONER, J.K. & YOUNG, R.J.: Leukemia in benzene workers. Lancet ii (1977) 76-78.
58. INFANTE, P.F., RINSKY, R.A., WAGONER, J.K. & YOUNG, R.J.: Benzene and leukemia. Lancet ii (1977) 868-869.
59. ISHIMARU, T., OKADA, H., TOMIYASU, T., TSUCHIMOTO, T., HOSHINO, T. & ICHIMARU, M.: Occupational factors in the epidemiology of leukemia in Hiroshima and Nagasaki. Am. J. Epidemiol. 93 (1971) 157-165.
- 59a. JANDL, J.H.: A Critique of EPA's Assessment of Health Risk Associated with Atmospheric Exposure to Benzene. Submitted to US EPA and Environmental Health Commission of Scientific Advisory Board, Exhibit 2, December 9 1977, 45 pp.
- 59b. JANDL, J.H.: A Proposal for a Program for Medical Surveillance to Detect Early and Reversible Changes Caused by Occupational Exposure to Benzene. August 1977, 124 pp.
60. JONEK, J., KAMINSKI, M., KONECKI, J. & GRUSZECKA, B.: The dynamics of histoenzymatic changes in the kidney in acute poisoning with benzene. Exp. Pathol. (Jena) 11 (1975) 51-61.
61. JONEK, J., SROCYNSKI, J., KAMINSKI, M. & GRZYBEK, H.: Ultrastructure des cellules de tubes rénaux au cours de l'intoxication subaiguë par la benzène. Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Soc. 32 (1971) 517-530.
62. KADYROV, G.K., SAFAROV, M.I. & SYTINSKY, I.A.: Effects of benzene vapour on the -aminobutyric acid (GABA) system in rat brain. Biochem. Pharmacol. 24 (1975) 2083-2087.
63. KAHN, H. & MUZYKA, V.: The chronic effect of benzene on porphyrin metabolism. Work Environ. Health 10 (1973) 140-143.
64. KAMIŃSKA, O., JONEK, J., KAMIŃSKI, M., KOEHLER, B.A. & KONECKI, J.: The behaviour of some enzymes in the mouse liver due to chronic benzene intoxication. Acta Histochem. 62 (1978) 209-222.
65. KHAN, H. & KHAN, M.H.: Cytogenetische Untersuchungen bei chronischer Benzolexposition. Arch. Toxicol. 31 (1973) 39-49.
66. KOIZUMI, A., DOBASHI, Y., TACHIBANA, Y., TSUDA, K. & KATSUNUMA, H.: Cytokinetic and cytogenetic changes in cultured human leucocytes and HeLa cells induced by benzene. Ind. Health 12 (1974) 23-29.
67. KOSLOVA, T.A. & VOLKOVA, A.P.: Blood picture and phagocytic activity of leucocytes in workers having contact with benzene. Gig. Sanit. 25 (1960) 29-34 (på russisk med engelsk resume).

68. LANGE, A., SMOLIK, R., ZATOŃSKI, W. & GLAZMAN, H.: Leukocyte agglutinins in workers exposed to benzene, toluene and xylene. Int. Arch. Arbeitsmed. 31 (1973) 45-50.
69. LANGE, A., SMOLIK, R., ZATOŃSKY, W. & SZYMAŃSKA, J.: Serum immunoglobulin levels in workers exposed to benzene, toluene and xylene. Int. Arch. Arbeitsmed. 31 (1973) 37-44.
70. LASKIN, S. & GOLDSTEIN, B.D. (eds.): Benzene toxicity: A critical evaluation. J. Toxicol. Environ. Health Suppl. 2 (1977) 148 pp.
71. LINDQUIST, T.: Fördelningskoefficienterna blod/luft och vatten/luft för några vanliga lösningsmedel. Arbeta och Hälsa. 9 (1977) 15 pp.
72. LUTZ, W.K. & SCHLATTER, C.: Mechanism of the carcinogenic action of benzene: Irreversible binding to rat liver DNA. Chem. Biol. Interact. 18 (1977) 241-245.
73. LYAPKALO, A.A.: Bensens och toluens genetiska aktivitet. Gig. Tr. Prof. Zabol. 17 (1973) 24-28 (översat til svensk).
74. MAZZUCO, K.: Über die Wirkung einiger für Karzinogene verwendete Lösungsmittel (Benzol, toluol, Aceton) auf den Kollagengehalt der Rückenhaut von Mäusen. Oesterr. Z. Onkol. 2 (1975) 49-51.
75. MCMICHAEL, A.J., SPIRTAS, R. & KUPPER, L.L.: An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964-72. J. Occup. Med. 16 (1974) 458-464.
76. MCMICHAEL, A.J., SPIRTAS, R., KUPPER, L.L. & GAMBLE, J.F.: Solvent exposure and leukemia among rubber workers: An epidemiologic study. J. Occup. med. 17 (1975) 234-239.
77. MITELMAN, F., BRANDT, L. & NILSSON, P.G.: Relation among occupational exposure to potential mutagenic/carcinogenic agents, clinical findings, and bone marrow chromosomes in acute non-lymphocytic leukemia. Blood 52 (1978) 1229-1237.
78. MONAENKOVA, A.M. & ZORINA, L.A.: Hemodynamics and heart muscle changes in chronic benzene poisoning. Gig. Tr. Prof. Zabol. 19 (1975) 30-34 (på russisk med engelsk resume).
79. MONSON, R. & NAKANO, K.K.: Mortality among rubber workers - I. White male union employees in Akron, Ohio. Am. J. Epidemiol. 103 (1976) 284-296.
80. MORIMOTO, K.: Combined cytogenetic effects of benzene and radiation on cultured human lymphocytes. Sangyo Igaku 17 (1975) 106-107.
81. MORIMOTO, K.: Inhibition of repair of radiation-induced chromosome breaks: Effects of benzene in cultured human lymphocytes. Sangyo Igaku 17 (1975) 166-167.
82. MORVAI, V., HUDAK, A., UNGVARY, G. & VARGA, B.: ECG changes in benzene, toluene and xylene poisoned rats. Acta Med. Acad. Sci. Hung. 33 (1976) 275-286.

83. NIVIKOV, Y.V.: Effect of small benzene concentrations on higher nervous activity of animals in chronic experiments. Gig. Sanit. 21 (1956) 20-25.
84. NOMIYAMA, K. & NOMIYAMA, H.: Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. Int. Arch. Arbeitsmed. 32 (1974) 85-91.
85. OTT, M.G., TOWNSEND, J.C., FISHBECK, W.A. & LANGNER, R.A.: Mortality among individuals occupationally exposed to benzene. Arch. Environ. Health 33 (1978) 3-10.
86. PAGNOTTO, L.D., ELKINS, H.B. & BRUGSCH, H.G.: Benzene exposure in rubber coating industry - a follow-up. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 40 (1979) 137-146.
87. PAPPER, E.M. & KITZ, R.J. (eds.): Uptake and Distribution of Anesthetic Agents. The Blakiston Division, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York etc. 1963, pp. 72-87.
88. PICCIANO, D.: Cytogenetic study of workers exposed to benzene. Environ. Res. 19 (1979) 33-38.
89. POLLINI, G. & BISCALDI, G.P.: Indagine del cariotipo nei linfociti di soggetti affetti da emopatia benzolica a dodici anni dalla intossicazione. Med. Lav. 68 (1977) 308-312.
90. POLLINI, G., BISCALDI, G.P. & DELLA CUNA, G.R.: Le alterazioni cromosomiche dei linfociti rilevate dopo cinque anni in soggetti già affetti da emopatia benzolica. Med. Lav. 60 (1969) 743-758.
91. PONSOLD, W., PANKOW, D., GRIMM, I., GUTEWORT, R., GLATZEL, W. & TIETZE, K.: Kombinationswirkungen von Kohlenmonoxid und Benzol bei Ratten. Z. Gesamte Hyg. Grenzgeb. 24 (1978) 508-513.
92. ROTHE, A.: Zur Pathogenese der Hautschädigungen durch Benzine und Benzol. Z. Arztl. Fortbild. 66 (1972) 758-767.
93. ROUSH, G.J. & OTT, M.G.: A study of benzene exposure versus urinary phenol levels. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 38 (1977) 67-75.
94. Udgået.
95. RÖMMELT, H. & DIRNAGL, K.: Pulmonale Resorption von sechs Kohlenwasserstoffen in Abhängigkeit von der Konzentration in der Atemluft. Münch. Med. Wochenschr. 119 (1977) 367-368.
96. SATO, A., FUJIWARA, Y. & HIROSAWA, K.: Solubility of benzene, toluene and m-xylene in blood. Sangyo Igaku 14 (1972) 3-8 (på japansk med engelsk resume).
97. SATO, A., FUJIWARA, Y. & NAKAJIMA, T.: Solubility of benzene, toluene and m-xylene in various body fluids and tissues of rabbits. Sangyo Igaku 16 (1974) 30-31.

98. SATO, A. & NAKAJIMA, T.: Water/air, blod/air, oil/air, oil/water and oil/blood partition coefficients of some aromatic hydrocarbons. Sengyo Igaku 19 (1977) 132-133 (på japansk).
99. SATO, A., NAKAJIMA, T., FUJIWARA, Y. & HIROSAWA, K.: Pharmacokinetics of benzene and toluene. Int. Arch. Arbeitsmed. 33 (1974) 169-182.
100. SATO, A., NAKAJIMA, T., FUJIWARA, Y. & MURAYAMA, N.: Kinetic studies on sex difference in susceptibility to chronic benzene intoxication - with special reference to body fat content. Br. J. Ind. Med. 32 (1975) 321-328.
101. SAVILAHTI, M.: More than 100 cases of benzene poisoning in a shoe factory. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg. 15 (1956) 147-157.
102. SHERWOOD, R.J.: Ostwald solubility coefficients of some industrially important substances. Br. J. Ind. Med. 33 (1976) 106-107.
103. SIOU, M.G. & CONAN, L.: Activité mutagène du benzène et du benzo(a)pyrène: Mise en évidence par la technique des corps de Howell-Jolly (micronucleus test). Cah. Notes Doc. 69 (1977) 433-444.
104. SMOLIK, R., GRZYBEK-HRYNCEWICZ, K., LANGE, A. & ZATONSKI, W.: Serum complement level in workers exposed to benzene, toluene and xylene. Int. Arch. Arbeitsmed. 31 (1973) 243-247.
105. SMOLIK, R., LANGE, A., ZATONSKI, W., JUSWIAK, I. & ANDREASIK, Z.: Alkaliska granulocytfosfatasers beteende hos kroniskt utsatta för vissa aromatiska kolväten. Pol. Tyg. Lek. 28 (1973) 769-771 (svensk översättning).
106. SNYDER, R., ANDREWS, L.S., LEE, E.W., WITMER, C.M., REILLY, M. & KOCSIS, J.J.: Benzene metabolism and toxicity. In: JOLLOU, D.J., KOCSIS, J.J., SNYDER, R. & VAINO, H. (eds.): Biological Reactive Intermediates. Plenum Press, New York etc. 1977, pp. 286-301.
107. SNYDER, R., LEE, E.W. & KOCSIS, J.J.: Binding of labeled benzene metabolites to mouse liver and bone marrow. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 20 (1978) 191-194.
108. SPECK, B., SCHNIDER, TH., GERBER, U. & MOESCHLIN, S.: Experimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Benzols auf das Knochenmark: Autoradiographische Studien mit ³H-Thymidin. Schweiz. Med. Wochenschr. 96 (1966) 1274-1276.
109. TABERSHAW, I.R. & LAMM, S.H.: Benzene and leukemia. Lancet ii (1977) 867-868.
110. TAREEF, E.M., KONTCHALOVSKAYA, N.M. & ZORINA, L.A.: Benzene leukemias. Acta Unio Int. Cancrum 19 (1963) 751-755.
111. THORPE, J.J.: Epidemiologic survey of leukemia in persons potentially exposed to benzene. J. Occup. Med. 16 (1974) 375-382.

112. TIMBRELL, J.A. & MITCHELL, J.R.: Toxicity-related changes in benzene metabolism in vivo. Xenobiotica 7 (1977) 415-423.
113. TOMPKINS, F.C. & GOLDSMITH, R.L.: A new personal dosimeter for the monitoring of industrial pollutants. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 38 (1977) 371-377.
114. TOWNSEND, J.C., OTT, M.G. & FISHBECK, W.A.: Health exam findings among individuals occupationally exposed to benzene. J. Occup. Med. 20 (1978) 543-548.
- 114a. TRUHAUT, R. & MURRAY, R.: International workshop on toxicology of benzene, Paris: 9th-11th november 1976. Int. Arch. Occup. Environ. Health 41 (1978) 65-76.
115. TUNEK, A., PLATT, K.L., BENTLEY, P. & OESCH, F.: Microsomal metabolism of benzene to species irreversibly binding to microsomal protein and effects of modifications of this metabolism. Mol. Pharmacol. 14 (1978) 920-929.
116. VIGLIANI, E.C.: Leukemia associated with benzene exposure. Ann. New York Acad. Sci. 271 (1976) 143-151.
117. VIGLIANI, E.C. & FORNI, A.: Benzene and leukemia. Environ. Res. 11 (1976) 122-127.
118. VIGLIANI, E.C. & SAITA, G.: Benzene and leukemia. N. Engl. J. Med. 271 (1964) 872-876.
119. WATANABE, G.-I. & YOSHIDA, S.: The teratogenic effect of benzene in pregnant mice. Acta Med. Biol. 17 (1970) 285-291.
120. WILDMANN, J.M., FREEDMAN, M.L., ROSMAN, J. & GOLDSTEIN, B.: Benzene and lead inhibition of rabbit reticulocyte heme and protein synthesis: Evidence for additive toxicity of these two components of commercial gasoline. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 13 (1976) 473-488.
121. WOLF, M.A., ROWE, V.K., MCCOLLISTER, D.D., HOLLINGSWORTH, R.L. & DYEN, F.: Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. Arch. Ind. Health 14 (1956) 387-398.
122. ÅSTRAND, I.: Uptake of solvents in the blood and tissues of man: A review. Scand. J. Work Environ. Health 1 (1975) 199-218.
123. Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to benzene. U.S. Department of Health, Education and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 1974 (HEW publication no. (NIOSH) 74-137) 137 pp.
124. Revised recommendation for an occupational exposure standard for benzene. U.S. Department of Health, Education and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 1977, 7 pp.

APPENDIX I. Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier for koncentration i arbejdsmiljøet.

Land	mg/m ³	ppm	år	Anm.	Ref.
Australien	80	25	1973		5
Belgien	30	10	1973	H,K	5
Danmark	30	10	1978	H,K	2
Finland	32	10	1972	H	8
Holland	30	10	1976	H,K	5
Italien	20		1975	H,K	5
Japan	80	25	1975	T	5
Jugoslavien	50	15	1971	H	5
Norge	30	10	1978	H,K	1
Polen	30		1976	H	5
Rumænien	50		1975	H,T	5
Schweiz	32	10	1976	H,K,T	5
Sverige	15	5	1978	H,K	3
Tjeckoslovakiet	50 80		1954	T	5
Tyske demokratiske republik (DDR)	50 100		1973	H H,T	5
Tyske forbundsrepublik	_1)		1978		4
Ungarn	20		1974		5
USA (ACGIH)	30	10	1978		7
(OSHA)	30	10	1977	(8h)	6
(OSHA)	80	25		T	6
(NIOSH)	3,2	1	1978	T	6
USSR	5		1976	H	9

H = kan optages gennem huden

T = loftsværdi

K = cancerfremkaldende

1) fjernet fra grænseværdilisten

Litteraturfortegnelse til appendix I.

- Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfære. Direktoratet for arbeidstilsynet, nr. 361, Oslo 1978.
- Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænseværdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænseværdier, København 1978.
- Arbetarskyddsstyrelsen. Hygieniska gränsvärden. Arbetarskyddsstyrelsen anvisningar nr. 100, Stockholm 1978.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1978.
- 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.
- Summary of NIOSH recommendations for occupational health standards, 1978.
- 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.
- Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuudet. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors 1977.
- Valeurs limites de concentration des substances toxiques dans l'air. Cahiers de notes documentaires No 90, 1978 (citerer GOST 12.1.005-76 (USSR)).

APPENDIX II. Prøvetagning og analysemetoder.

Benzen i luft.

Benzenindholdet i luft bestemmes efter standardmetode ved opsamling på rør med aktiv kul og efterfølgende desorption med carbondisulfid og gaschromatografisk analyse. Ved opsamling af 2 liter luft er følsomheden ca. $6,4 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm) med en variationskoefficient på 0,059 (11).

Benzenindholdet i indåndingsluft har været bestemt ved opsamling på silikagel og gaschromatografisk analyse efter desorption med absolut ethanol (7) eller med vand (1). Ved alkoholdesorption anvendes væskeformige prøver til analyse. Metodens følsomhed ved opsamling af 15 liter luft var ca. $0,064 \text{ mg/m}^3$ (0,02 ppm) (7). Ved desorption med vand anvendtes headspace metodik. Følsomheden var ca. $0,015 \text{ mg/m}^3$ ved opsamling af 5 liter luft og injektion af 0,25 ml headspace (1).

Diffusionsdosimetre (afsnit 7.1) virker ved, at benzendampe diffunderer ind i et lag af aktivt kul; desorption og analyse efter standardmetoder som indebærer en separation. Følsomhed er som for disse. Den opsamlede mængde var proportional med koncentration og eksponeringstid, men afhæng af temperatur, tryk og lufthastighed ved dosimeterets overflade (10).

Benzen i alveoleluft.

Benzenkoncentration i alveoleluft har været bestemt ved opsamling og gaschromatografisk analyse. Uden opkoncentrering (gaspipette) var følsomheden ca. $0,16 - 0,7 \text{ mg/m}^3$ (5, 7). Ved opsamling i Douglassække efterfulgt af opkoncentrering på silikagel var følsomheden som beskrevet ovenfor (1).

Benzen i blod.

Ved bestemmelse af benzenindholdet i blod har været benyttet enten små mængder kapillarblod (0,02 - 0,06 ml, ref. 6, 8) eller større mængder veneblod (1 - 10 ml, ref. 5). Ved direkte gaschromatogra-

fisk analyse af 1 μl kapillarblod var følsomheden $0,23 \text{ } \mu\text{mol benzen/ml blod}$ (2 $\mu\text{l benzen/100 } \mu\text{l blod}$, ref. 6). Ved sur ekstraktion af benzen med 100 μl toluen fra 20 μl blod tilsat 300 μl 0,1 N HCl var følsomheden $0,56 \text{ } \mu\text{mol benzen/ml blod}$ ($0,088 \text{ } \mu\text{g benzen/ml toluen}$) ved injektion af 1 μl ekstrakt (8). Den mest følsomme metode var gaschromatografisk analyse af 1 ml headspace fra 10 ml blod i et 150 ml glas. Følsomheden var da $0,00013 \text{ } \mu\text{mol benzen/ml blod}$ ($10 \text{ } \mu\text{g/l blod}$, ref. 5).

Phenol i urin.

De kolorimetriske metoder til bestemmelse af phenol i urin (2, 9) er ikke selektive og giver derfor høje værdier på grund af urinens normale indhold af andre phenoler, blandt andet p-cresol (1, 3, 7).

Gaschromatografisk bestemmelse, som indebærer en separation, kan ske efter sur hydrolyse (3, 4, 7). I en metode foretages derefter ekstraktion med diisopropylether, og en alikvot af ekstraktet analyseres. Følsomheden ved denne metode var ca. $0,022 \text{ mmol phenol/l urin}$ (2 mg/l, ref. 4, 7). I en anden metode skete den sure hydrolyse direkte på en forkolonne i gaschromatografen efter injektion af 10 μl blanding af urin og koncentreret fosforsyre (1:1, v/v). Følsomheden ved denne metode var ca. $0,011 \text{ mmol phenol/l urin}$ (1 mg/l urin), og den relative standardafvigelse var 0,04 (3).

Litteraturfortegnelse til appendix II.

1. GAGE, J.C., LAGESSON, V. & TUNEK, A.: A method for the determination of low concentrations of organic vapours in air and exhaled breath. Ann. Occup. Hyg. 20 (1977) 127-134.
2. GIBBS, H.D.: Phenol tests: III. Endophenol test. J. Biol. Chem. 72 (1927) 649.
3. HAAFTEN, A.B. VAN & SIE, S.T.: The measurement of phenol in urine by gas chromatography as a check on benzene exposure. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 38 (1965) 52-58.
4. ROUSH, G.J. & OTT, M.G.: A study of benzene exposure versus urinary phenol levels. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 38 (1977) 67-75.
5. SATO, A., NAKAJIMA, T., FUJIWARA, Y. & HIROSAWA, K.: Pharmacokinetics of benzene and toluene. Int. Arch. Arbeitsmed. 33 (1974) 169-182.
6. SZADKOWSKI, D., SCHRÖTER, U., ESSING, H.-G., SCHALLER, K.-H. & LEHNERT, G.: Ein gaschromatographisches Nachweisverfahren für Benzol und Toluol in kleinsten Blutproben. Int. Arch. Arbeitsmed. 27 (1971) 300-308.
7. SHERWOOD, R.J.: Evaluation of exposure to benzene vapour during the loading of petrol. Br. J. Ind. Med. 29 (1972) 65-69.
8. SNYDER, C.A., EHRLICHMAN, M.N., GOLDSTEIN, B.D. & LASKIN, S.: An extraction method for determination of benzene in tissue by gas chromatography. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 38 (1977) 272-276.
9. THEIS, R.C. & BENEDICT, S.R.: Determination of phenols in blood. J. Biol. Chem. 61 (1924) 67.
10. TOMPKINS, F.C. & GOLDSMITH, R.L.: A new personal dosimeter for the monitoring of industrial pollutants. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 38 (1977) 371-377.
11. NIOSH Manual of Analytical Methods. Vol. 3. Second ed. U.S. Department of Health, Education and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio 1977, pp S311: 1-8.

INSTRUKTION FÖR FÖRFATTARE

INNEHÅLL

I *Arbete och Hälsa* publiceras arbeten som utförts vid arbetarskyddsstyrelsen eller under medverkan av personal vid arbetarskyddsstyrelsen samt arbeten som utförts på uppdrag av arbetarskyddsstyrelsen. Innehållet skall i första hand bestå av vetenskapliga originalarbeten, men även litteraturoversikter och liknande accepteras, om så anses befogat.

Språket i *Arbete och Hälsa* är svenska. I undantagsfall kan publicering på annat språk beviljas, om särskilda omständigheter föreligger.

MANUSKRIFT

Manuskripten maskinskrivs på A 4-papper med ca 2 cm vänster- och 2 1/2 högermarginaler, lämpligen med 1 1/2 kuggs radavstånd. Observera att manuskriptet kommer att återges i faksimil, d v s i samma skick som det utskrivits. Sidor med udda nummer numreras i övre högra hörnet, sidor med jämna nummer i övre vänstra hörnet. Manuskriptet inleds med ett titelblad, som på mitten upptar titeln (med versaler) och därunder författarnamnen. I övre vänstra hörnet skrivs *Arbete och Hälsa*, följt av årtal och löpnummer, t ex 1979:15. Detta nummer utsätts efter uppgift från informationssektionen (AD I), arbetarskyddsstyrelsen, tel 08-730 90 00.

På sid 3 skrivs där så är lämpligt ett kort förord som redogör för varför och hur arbetet utförts, t ex om det ingår i ett större projekt. I förordet bör även omnämnas personer som deltagit i arbetet utan att stå som medförfattare. Om många namn måste uppräknas, kan de förtecknas på sid 2 som eljest är tom. Förordet undertecknas av projektledaren/enhets- eller sektionschefen. På sid 4 bör innehållsförteckningen skrivas om inte manuskriptet är mycket kort.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningar på svenska och engelska (English summary) skrivs efter texten. De bör omfatta högst ca en sida var och inledas med arbetets titel och författare samt löpnummer och uppgifter om sidantal, t ex *Arbete och Hälsa* 1980:5, sid 1-34. Efter texten utsätts nyckelord på svenska resp engelska (högst 10 per artikel).

LITTERATURREFERENSER

Litteraturreferenser sätts under denna rubrik efter sammanfattningarna och anges enligt följande:

1. AXELSON, O., SUNDELL, L. Mining, lung cancer and smoking. Scand. J. Work Environ. & Health, 4(1978), 46-52.
2. BIRMINGHAM, D.J. Occupational dermatoses. In: CLAYTON, G.D. and CLAYTON, F.E. (Eds), PATTY'S Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Ed, Vol 1, pp 203-235. John Wiley & Sons, New York 1978.

Referenslistan uppställs alfabetiskt med nummer i ordningsföljd.

Referenser anges i texten genom referenssiffran inom parentes.

Oppublicerade data upptas ej i referenslistan utan i texten enligt: Pettersson (opubl 1975).

Förkortningar av tidskrifter anges enligt Index Medicus (=ISO-standard 833-1974 (E)).

Om originalartikeln ej varit tillgänglig för författaren kan istället någon referattdrift citeras.

För artiklar som ej är skrivna på nordiskt språk eller engelska, tyska eller franska, anges i stället titeln på engelska med angivande av originalspråk enligt följande:

3. DAUTOV, F.F. Hygienic evaluation of air pollution with benzofalpyrene and toxic substances in the production of high-pressure polyethylene and organic peroxides. (Original på ryska). Gigiena Truda 22 (1978), h.2, sid 1-4.

Formuleringen av titeln bör tas från artikelns engelska sammanfattning om sådan finns, annars ur lämplig referattdrift, t ex Chemical Abstracts.

FIGURER

Figurer inritas antingen i texten eller på separata sidor, vilkas plats anges genom sidans nummer. Figurerna numreras i följd och förses med text, som förklarar innehållet i figuren oberoende av texten i övrigt.

TABELLER

Tabell numreras löpande och förses med text, som förklarar tabellens innehåll. Samma data bör ej återges både i tabell- och figurform.

REDAKTOR: Professor Irma Åstrand, arbetarskyddsstyrelsen, 171 84 SOLNA, tel 08-730 92 96.

REDAKTIONSKOMMITTE: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson, Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson, Jan E Wahlberg.