

1985:

4. **Jan Alexander:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 55. Akrylnitril.
5. **Ulf Ulfvarson, Rolf Alexandersson, Leif Aringer, Brigitta Anshelm-Olson, Ulla Ekholm, Göran Hedenstierna, Christer Hogstedt, Bo Holmberg, Gösta Lindstedt, Ester Randma, Gunnar Rosén, Marja Sorsa och Eva Svensson:**
Hälsoeffekter vid exponering för motoravgaser.
6. **Bodil M Jakobsen och Allan Astrup Jensen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.
56. Hydrazin och hydrazinsalter.
7. **Åke Swensson och Axel Wannag:**
Undersökningar över inverkan på lungorna av mineralet nefelinsyenit
I. Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten.
E. Glöersen och J.R. Vale:
II. Lungmedicinsk undersökning av exponerade arbetare.
8. **Ewa Wigaeus-Hjelm, Agneta Löf, Rasmus Bjurström och Marianne Byfält-Nordqvist:**
Exponering för styren.
I. Upptag, distribution, metabolism och elimination hos människa.
Ewa Wigaeus-Hjelm, Agneta Löf och Marianne Byfält-Nordqvist:
II. En jämförelse mellan enbart styrenexponering och blandexponering med acetone.
9. **Bengt Sjögren:**
Respiratory disorders and biological monitoring among electric-arc welders and brazers.
10. **Ronnie Lundström:**
Vibration exposure of the glabrous skin of the human hand.
11. **Carl-Göran Ohlson:**
Lung function and mortality among asbestos exposed factory workers.
12. **Göran Lidén:**
Jämförelse av två typer på föravskiljare för provtagning av respirabelt damm.
13. **Unn Arnesen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 57. Oljedimma.
14. 10th International Congress of Biomechanics. Umeå, June 15-20, 1985. Abstract Book.
15. **May Hultengren, Bengt-Olov Hallberg och Jan Rudling:**
Utvärdering av aktiva och passiva metoder för personburen mätning av kvävedioxid i industrimiljö.
16. **Per Gustavsson, Christer Hogstedt och Bo Holmberg:**
Dödlighet och cancersjuklighet bland gummiindustriarbetare. Uppdatering av en kohortstudie.
17. **Sture Elnäs, Désirée Hagberg och Ingvar Holmér:**
Elektriskt uppvärmd modell för simulering av fotens värmebalans.
18. **Leif Aringer:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Bensolperoxid, cyklohexanonperoxid, dikumylperoxid, metyletylketonperoxid.
19. **Åke Swensson och Kurt Andersson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 58. Diisocyanater.
20. **Staffan Skerfving och Maths Berlin:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 59. Organiskt kvicksilver.
21. **Birgitta Anshelm Olson:**
Early detection of industrial solvent toxicity: The role of human performance assessment.
22. **Per Gustavsson, Christer Hogstedt och Ulf Jonsson:**
Hälsoeffekter av yrkesmässig exponering för polyklorerade bifenyl (PCB) bland kondensatorarbetare - epidemiologisk och medicinsk undersökning.
23. **Lisbeth Ehler Knudsen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 60. Propylenoxid.
24. **Ulla Hass och Ole Ladefoged:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 61. Redestilleret petroleum (Fotogen).
25. **Jan Sundell och Lars Olander:**
Källstyrkor - Typkällor - Ventilation.
26. **Pertti Kuusisto:**
Utvärdering av mätstrategier för kontroll av kvartsexponering.
27. **Ed. Birgitta Kolmodin-Hedman:**
Seventh Swedish - Yugoslavian Symposium on Occupational Health Umeå, May 20-22 1985.
28. **Jan-Olof Levin, Kurt Andersson och Carl-Axel Nilsson:**
Syntetiska porösa polymerer som adsorptionsmaterial vid provtagning av organiska ämnen i arbetsplatsluft. En översikt.
29. **Nils Lundgren och Kaj Elgstrand:**
Arbetsvetenskaplig litteratur - en kommenterad bibliografi.
30. **Per Malmberg:**
Kriteriedokument för gränsvärden: Bomsdamm.
31. **Ed. Per Lundberg:**
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 6.
32. **Ed. Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. VI.
33. **Ingvar Lundberg, Ing-Mari Andersson och Gunnar Rosén:**
Dödsorsaker och cancersjuklighet hos färgindustriarbetare med långvarig exponering för organiska lösningsmedel.

ARBETE och HÄLSA 1986: 19

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDES DOKUMENTATION

67.

ETYL BENSEN

Kerstin Engström & Eivor Elovaara

Åbo och Helsingfors, maj 1986

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz och Olof Vestarberg.

Arbetskyddsstyrelsen, 171 84 Solna

ISBN 91-7464-305-3
ISSN 0346-7821

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Björn Gylseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Anna Maria Seppäläinen	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbejdstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

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

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

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av fil dr Kerstin Engström, Åbo regioninstitut för arbetshygien och fil dr Eivor Elovaara, Institutet för arbetshygien, Helsingfors.

Referent: Vesa Riihimäki, Institutet för arbetshygien, Helsingfors.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 26.-27.3.1985 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

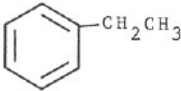
	Sida
BAKGRUND	7
FYSIKALISKA-KEMISKA EGENSKAPER	7
TOXIKOLOGI	8
1. METABOLISK MODELL	8
1.1 Upptag	8
1.1.1 Andningsorgan	8
1.1.2 Mag-tarmkanal	9
1.1.3 Hud	9
1.2 Distribution	9
1.3 Biotransformation	11
1.4 Eliminering	14
1.4.1 Andningsorgan	14
1.4.2 Njurar	14
1.4.3 Andra utsöndringsvägar	14
1.5 Biologiska halveringstider	14
1.6 Faktorer som påverkar den metaboliska modellen	15
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	16
3. ORGANEFFEKTER	17
3.1 Hud och slemhinnor	17
3.2 Luftvägar	17
3.3 Lever	17
3.4 Njurar	18
3.5 Blod och blodbildande organ	19
3.6 Mag-tarmkanal	19
3.7 Hjärta och blodkärl	19
3.8 Centrala nervsystemet	19
3.9 Perifera nervsystemet	19
3.10 Reproduktionsorgan	20

3.11	Foster	20
3.12	Övriga organ	20
4.	ALLERGI	20
5.	GENOTOXISKA EFFEKTER	21
5.1	Mutationer i modellsystem	21
5.2	Kromosomskador	21
6.	CANCEROGENA EFFEKTER	21
7.	ÖVRIGA EFFEKTER	21
8.	EXPONERINGSINDIKATORER	22
8.1	Luftkoncentrationer	22
8.2	Biologiska indikatorer	22
9.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	22
9.1	Effekter av engångsexponering	22
9.2	Effekter av långvarig exponering	23
10.	FORSKNINGSBEHOV	24
11.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	24
12.	SAMMANFATTNING	25
13.	SUMMARY	26
14.	LITTERATURFÖRTECKNING	27
	APPENDIX I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av etylbensen i luft.	35
	APPENDIX II. Provtagning och analysmetoder.	38
	APPENDIX III. Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen	41

BAKGRUND

Etylbensen är en av de vanligaste icke-halogenerade aromatiska kolväteföreningar som förekommer i arbetsmiljön (49). Exponering för etylbensenångor sker närmast i samband med dess användning som lösningsmedel, vilket utgör endast några få procent av den totala förbrukningen. Etylbensen används framförallt vid produktionen av styren (42), som lösningsmedel inom gummi- och plastindustrin (24) samt vid yrkesmässig användning av teknisk xylen, en blandning av xylen och etylbensen (ca 20 %) (38). Etylbensen är också en vanlig konstituent i motorbränsle och förekommer i ringa mängder även som förorening i vår omgivning (24). Etylbensen förekommer också i tobaksrök (26). Exponering för ren etylbensen är ovanligt. Däremot ingår etylbensen ofta som en del av övrig lösningsmedelsexponering på arbetsplatser (52).

FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn:	etylbensen
CAS-nummer:	100-41-4
Synonymer:	etylbensol, fenyletan
Bruttoformel:	C_8H_{10}
Strukturformel:	
Allmän beskrivning:	färglös vätska, med aromatisk lukt, ångorna bildar explosiv blandning med luft (1-6,7 vol-%)
Molekylvikt:	106,17

Kokpunkt (°C, 101,3 kPa):	136,2
Ångtryck (kPa, 20 °C):	2
Densitet (g/cm ³ , d ₄ ²⁰):	ca 0,867
Mättnadskoncentration i luft (25 °C):	54 g/m ³
Omräkningsfaktorer:	1 cm ³ /m ³ (1 ppm) = 4,35 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,23 ppm
Renhet:	≥ 99 % (GC). Toluen förekommer i små mängder som förorening.

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1 Uppptag

1.1.1 Andningsorgan

I experimentella försök med frivilliga försökspersoner har retentionen av etylbensen vid vila beräknats till ca 49-64 % (6, 22,). Vid samexponering med etylbensen och xylen (totalhalt 100 ppm) har man påvisat att fysisk arbetsbelastning minskade den upptagna mängdens andel från 65 till 50 % samtidigt som ventilationen ökade från 25 till 50 l/min hos försökspersonerna (57).

Retentionsprocenten för upptag av ¹⁴C-ringmärkt etylbensen via lungorna har beräknats vara ca 44 % hos råttor (8). Råttorna exponerades för en halt av 1000 mg/m³ (230 ppm) etylbensen under 6 timmars tid, vilket resulterade i ett totalt upptag av 36 mg etylbensen (lungventilationen antogs vara 100 ml/min), varav 16 mg absorberades.

1.1.2 Mag-tarmkanal

Oral tillförsel av radioaktivt märkt etyl(¹⁴C)bensen visar att etylbensen upptas både snabbt och kvantitativt via mag-tarmkanalen (9).

1.1.3 Hud

Det är osannolikt att hudupptag av etylbensenångor är av betydelse ens vid mycket höga luftkoncentrationer. Denna konklusion har gjorts efter en hudexponeringsstudie med en frivillig försöksperson, vars hudyta till ca 90-95 % exponerades för etylbensen 1300 mg/m³ (300 ppm) i luft under 2 timmars tid. Denna exponering orsakade ingen ökning av utsöndringen av mandelsyra i urinen, som allmänt används för bedömning av etylbensenexponering (22). Däremot har etylbensen i vätskeform vid direkt hudkontakt rapporterats penetrera oskadad hud på försökspersoners arm med en hastighet varierande mellan 207 - 310 μmol/cm² per h (22-33 mg/cm² per h) (12). De här hastigheterna för hudupptag har räknats från skillnaden mellan applicerad och kvarbliven mängd av etylbensen efter 10-15 min på huden. När mängden av hudupptaget kvantifierades på basen av disposition i urinen var hastigheten för hudupptag av xylen i vätskeform hos människa 1 μmol/cm² per h (19, 31). Då det dessutom har visats att nära korrelation mellan löslighets-egenskaper av ett ämne och dess förmåga att penetrera huden föreligger (48), måste denna stora skillnad mellan de rapporterade hudupptagshastigheterna för etylbensen och xylen mer eller mindre bero på skillnaden mellan de använda metoderna. När penetrationshastigheten bestämdes in vitro med bitar av bukskinn klippta från råttor, visade sig hastigheten för hudupptaget av etylbensen vara endast 0,059 μmol/cm² per h (48). Samma värde (0,058 μmol/cm² per h) erhöles för o-xylen.

1.2 Distribution

På grund av stor fettlöslighet har etylbensen benägenhet att

ansamlas i fettrika vävnader och organ, såsom fettväv, centrala nervsystemet, benmärg, lever och njurar. Etylbensen är löslig i blod (fördelningskoefficienten blod/luft, ca 28) och fett (fördelningskoefficienten fett/luft, ca 3800) (43).
Distributionsstudier med ^{14}C -ringmärkt etylbensen efter en inhalationsexponering av råttor för 1000 mg/m^3 (230 ppm) i 6 h visade att efter 72 h återfanns av den upptagna mängden etylbensen i följande organ: carcass (0,16 %), lever (0,014 %), mag-tarmkanal (0,008 %) och fettvävnad (0,007 %) (8).

Då 12 manliga försökspersoner exponerades för en luftblandning (totalhalt 435 eller 870 mg/m^3) av etylbensen (40,4 %) och xylen (59,6 %) visade det sig att relationen etylbensen/xylen i inandningsluften förblev oförändrad vid olika tidpunkter efter upphörd exponering både i alveolarluft (4-14 h) och i subkutant fett (0,5 och 22 h) (15). Från de data som rapporterats kan man beräkna att koncentrationen av etylbensen varierade mellan $0,015$ och $0,033 \mu\text{mol/g}$ ($1,6$ - $3,5 \mu\text{g/g}$) fettvävnad. Denna studie visade också att eliminering från fett sker långsamt, eftersom ingen skillnad i koncentrationen förekom mellan prov tagna 0,5 och 22 h efter upphörd exponering. I biopsier av subkutant fett har man funnit etylbensen hos 21 av 25 styrenpolymerisationsarbetare. Etylbensenhalterna varierade från $0,0009$ till $0,0066 \mu\text{mol/g}$ ($0,1$ till $0,7 \mu\text{g/g}$). Koncentrationen av etylbensen i luft uppgavs vara under $17,4 \text{ mg/m}^3$ (4 ppm) (55).

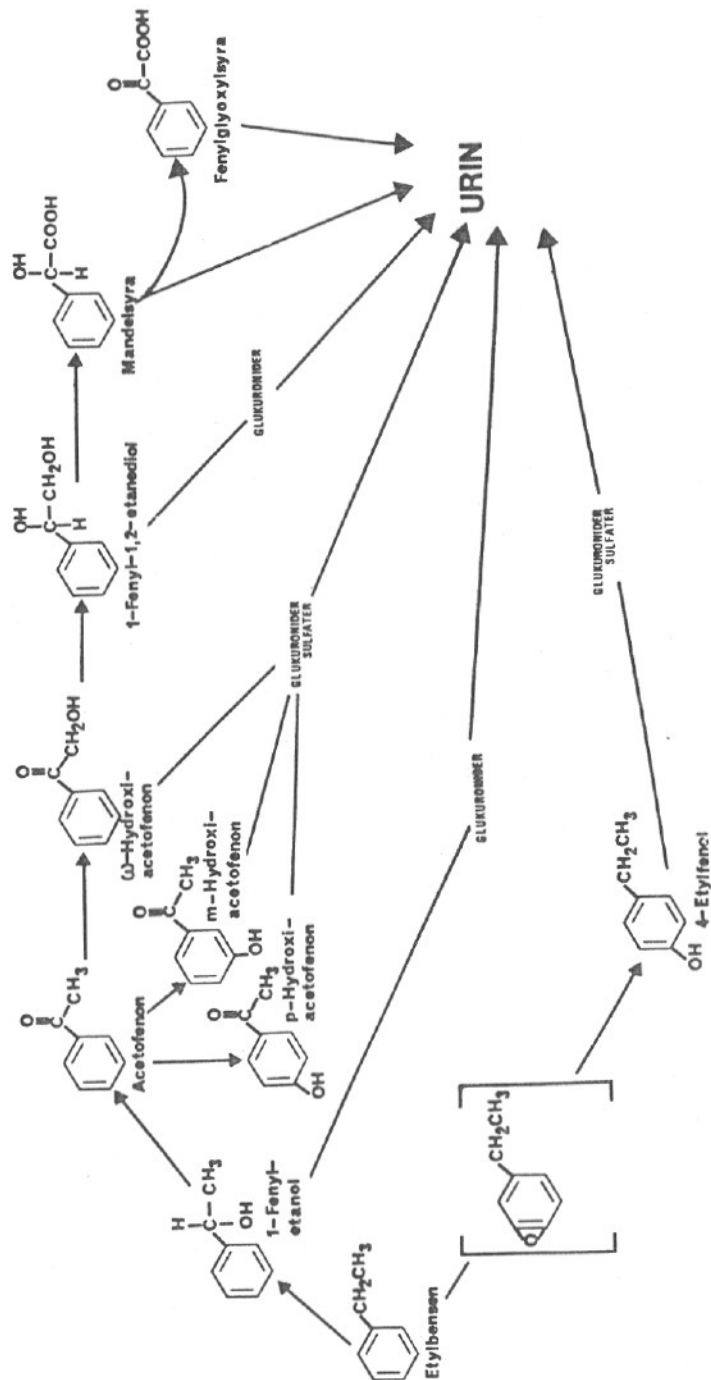
Inhalationsförsök med råttor och ren etylbensen (6 h/d, 5 d/vecka, upp till 9 veckor) visar ett nonlinear samband mellan luftkoncentration och upptag av etylbensen i fettvävnad: $0,08$ - $0,24 \mu\text{mol/g}$ för 217 mg/m^3 (50 ppm), $1,6$ - $2,0 \mu\text{mol/g}$ för 1300 mg/m^3 (300 ppm) och $2,0$ - $3,0 \mu\text{mol/g}$ perirenalt fett för 2600 mg/m^3 (600 ppm) etylbensen i inandningsluften (18). Då man studerade eventuella skillnader mellan ackumulering i olika fettdepåer efter engångsexponering (2600 mg/m^3 , 6 h) i prov tagna omedelbart efter exponeringen, var halten i testikulärt fett klart lägre än i övriga fettdepåer (17).

1.3 Biotransformation

Alternativa biotransformationsrutter för etylbensen hos människa framgår av Figur 1. Underlag för detta schema har erhållits från en väl kontrollerad human studie i vilken utsöndringsprodukterna i 24-h urin analyserades med stor noggrannhet hos 4 manliga försökspersoner som exponerats för 653 mg/m^3 (150 ppm) ren etylbensen under 4 timmars tid (20). Av 17 olika metaboliter som kan tänkas härstamma från nedbrytning av etylbensen kunde man hos människa finna endast nio olika metaboliter. Den procentuella utsöndringsprofilen är given i Tabell 1. Hos människa är de huvudsakliga metaboliterna i urin mandelsyra och fenylglyoxylysyra vilkas andel utgör över 90 % av den totala urinutsöndringen (20). Hos gnagare såsom kanin (29) och råttor (16) utsöndras dessutom i urin också andra huvudmetaboliter: l-fenyletanol (fri) eller som glukuronkonjugat, bensoesyra konjugerad till glycin (hippursyra) och fenylättiksyra konjugerad till glycin (fenacetursyra).

Tabell 1. Procentuell utsöndring av etylbensenmetaboliter i dygnsurin hos 4 manliga försökspersoner (medelvärde \pm SD) som exponerats för 653 mg/m^3 (150 ppm) etylbensenångor under 4 timmar (20).

Etylbensenmetaboliter	
Mandelsyra	71,5 \pm 1,5 %
Fenylglyoxylysyra	19,1 \pm 2,0 %
l-Fenyletanol	4,0 \pm 0,5 %
p-Hydroxiacetofenon	2,6 \pm 0,6 %
m-Hydroxiacetofenon	1,6 \pm 0,3 %
l-Fenyl-1,2-etandiol	0,53 \pm 0,09 %
4-Etylfenol	0,28 \pm 0,06 %
Acetofenon	0,14 \pm 0,04 %
ω -Hydroxiacetofenon	0,15 \pm 0,05 %
Totalt	5,84 \pm 0,65 mmol/24 h



Figur 1. Föreslagna metaboliska rutter för etylbensen hos människa (20, med tillåtelse av förlag och författare).

Första skedet av etylbensenens viktigaste metaboliska rutt innebär hydroxylering av α -kolatomen i etylkedjan varvid två olika stereoisomerer av 1-fenyletanol (metylfenylkarbinol) bildas (9, 16, 20, 29, 33, 35). Denna reaktion katalyseras av cytokrom P-450 enzymssystemet i leverns mikrosomala fraktion (33, 35, 36). R(+)-enantiomeren av 1-fenyletanol är hos råttan den huvudsakliga optiska isomeren som bildas och sedan utsöndras i urinen vanligen som glukuronkonjugat, men också i okonjugerad form (33). S(-)-enantiomeren av 1-fenyletanol förefaller att ha företräde till den "långa" omvandlingsrutter med många mellansteg som via acetofenon och ω -hydroxiacetofenon slutligen leder till bildning av (-)-mandelsyra och fenylglyoxylsyra (45). Omvandling till acetofenon och ω -hydroxiacetofenon katalyseras av mikrosomala cytokrom P-450 enzymer. Dessa metaboliter utsöndras i urinen endast i små mängder trots att de är mellanprodukter av etylbensenens metaboliska huvudrutt hos människa (20) och gnagare (16, 29).

Acetofenon ringhydroxyleras till en liten grad; vilket kan påvisas i urinen som p- och m-hydroxiacetofenon (16, 20, 29). Direkt ringhydroxylering av etylbensen till 4-etylfenol förekommer i mycket liten grad hos människa (20) och råttan (5, 16). 2-Etylfenol har påvisats i urinen av etylbensenexponerade arbetare (4), samt vid *in vitro* försök med levermikrosomer från råttan (28).

Disposition av etylbensen i form av tioetrar i urinen hos råttan visade sig vara dosberoende (13) och utgöra ca 2 % av den totala urinutsöndringen (16). Utsöndringen av tioetrar i urinen ökade upp till 8-faldig mängd jämfört med kontrollnivån då högsta koncentrationen i inandningsluften var 2600 mg/m³ (600 ppm) etylbensen (6 h) (13). Detta kan betraktas som indiciebevis på att etylbensen biotransformerar till en eller flera okända elektrofila mellanprodukter. Efter konjugering till reducerat glutation (GSH) elimineras dessa elektrofila mellanprodukter i form av motsvarande merkaptursyrakonjugat, som är de vanligaste identifierade tioeterprodukterna i urin (51).

Etylbensen klassifieras som ett typ I substrat tillhörande det mikrosomala cytochrom P-450 enzymsystemet (35).

1.4 Eliminering

1.4.1 Andningsorgan

Endast spår av etylbensen har återfunnits i utandningsluften hos frivilliga försökspersoner (6). Ungefär 8 % av absorberad mängd ^{14}C -ringmärkt etylbensen utsöndrades i oförändrad form i utandningsluften hos råttor efter 6 timmars exponering för 1000 mg/m^3 (230 ppm) etylbensen (total uppmätt dos 16 mg per råttor), medan elimineringen i form av $^{14}\text{CO}_2$ var försumbar (8).

1.4.2 Njuror

Utsöndring av oförändrad etylbensen i urinen är försumbar hos människa (6, 20) och råttor (16). Huvuddelen av etylbensenens metaboliter utsöndras snabbt via njurarna hos både människa (20) och försöksdjur (8, 9), vilket innebär att upptagen etylbensen nästan helt elimineras inom loppet av 24 h. Utom de metaboliter, som redan diskuterats i samband med biotransformationen, utsöndras i urin också etylbensen i form av tioetrar (2 %) hos råttor (16).

1.4.3 Andra utsöndringsvägar

Av radioaktivt ^{14}C -märkt etylbensen utsöndrades i feces 0,7 % av inhalerad (1000 mg/m^3 [230 ppm] under 6 h) (8) och 1,5 % av oral dos (30 mg/kg) (9).

1.5 Biologiska halveringstider

Exakta uppgifter om etylbensenens halveringstider i organismen hos människa och försöksdjur finns inte tillgängliga. Utsönd-

ring av mandelsyra i urinen är en bifasisk process vars halveringstider hos människa rapporterades vara 3,1 och 24,5 h (22). Detta stämmer väl överens med den uppenbara första halveringstiden på ca 4 h som man kunde utvärdera för utsöndring av etylbensenens huvudmetaboliter (mandelsyra och fenylglyoxylsyra) i urin i en annan människostudie (41). Utsöndringen av etylbensen från subkutan fettvävnad sker långsamt (15, se också sida 10).

1.6 Faktorer som påverkar den metaboliska modellen

Den mest påfallande konsekvensen av blandexponering hos människa är att samtidig exponering för 653 mg/m^3 (150 ppm) etylbensen och 653 mg/m^3 (150 ppm) xylen leder till minskad total utsöndring av metaboliter i urinen (75 % av den mängd som återfanns inom loppet av ett dygn efter separat exponering för 653 mg/m^3 [150 ppm] ren etylbensen) (20). Dessutom observerades en stegring av blodhalterna och minskning av lungretentionerna för båda ämnena, men förändringarna var mera markanta vad etylbensen beträffar. Dessa fenomen tyder på nedsatt metabolisk clearance av båda lösningsmedlen (41).

Blandexponeringen har ytterligare visats inverka på utsöndringshastigheten av i synnerhet etylbensenens, men också xylenens metaboliter i urinen (14, 20). Hos människa utsöndrades mandelsyra och fenylglyoxylsyra, samt hos råttor därtill hippursyra betydligt långsammare än xylenens huvudmetabolit, metylhippursyra. Utsöndringen av etylbensenmetaboliterna i urinen fördröjdes vid samexponering med xylen mera ju högre lufthalter råttorna hade utsatts för (14).

Samexponering för etylbensen och styren förekommer på vissa arbetsplatser (55, 56). Det är också väl känt att dessa två lösningsmedel utsöndras huvudsakligen som mandelsyra och fenylglyoxylsyra i urinen hos människa. Däremot är det oklart

om etylbensens elimineringskinetik (20) avviker från styrenets elimineringskinetik (23, 53), då inga direkt komparativa forskningsresultat angående utsöndringen av deras huvudmetaboliter finns tillgängliga.

Metaboliseringshastigheten för etylbensen kan påverkas både av inducerande och inhiberande substanser (35). Hydroxylering av etylbensen till 1-fenyletanol ökar inte endast mångfaldigt utan uppvisar också betydligt minskad stereoselektivitet efter förbehandling av råttor med fenemal eller andra inducerande substanser (35, 36). Detta är av intresse med hänsyn till forskningsresultat som visar att stereoselektiviteten är av avgörande betydelse för 1-fenyletanolens roll som substrat för alternativa metaboliseringsrutter av etylbensen (34, 45).

Långtidsinhalationsförsök med råttor har tydligt visat att etylbensen framkallar induktion av mikrosomala enzymer, som katalyserar etylbensens biotransformation i levern (13). Ökad kapacitet för cytokrom P-450 beroende reaktioner och för glukuronidkonjugering har visats påskynda utsöndringen av speciellt den tidiga mellanprodukten, 1-fenyletanol, vid dagliga (6 h per dag) expositionsdoser på 1300 mg/m^3 (300 ppm) (14).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Specifika uppgifter om etylbensens toxikologiska mekanismer på molekylär bas har inte publicerats. Etylbensen är ett irriterande och narkotiskt verkande ämne, vars anestetiska och andra typiska påverkningar på centrala nervsystemets funktion har förklarats som typiska effekter för lösningsmedel med hög fettlöslighet i organismen (50). De anestetiska egenskaperna hos olika lösningsmedel i serien av bensenhomologer är i viss mån lineärt beroende av blod/luft- och fett/luftfördelningskoefficienterna för ämnet ifråga (43).

3. ORGANEFFEKTER

Fastän etylbensen är ett allmänt förekommande lösningsmedel inom industrin finns inga rapporter angående dess effekter på humana organ att tillgå. I de få rapporter där etylbensen omnämns som en del av exponeringen är dess andel antingen oklar eller så liten att det är svårt att bilda sig en uppfattning om dess bidrag till de beskrivna symptomen (7, 21, 32, 47). De effekter som behandlas i detta avsnitt baserar sig därför på enbart djurdata.

3.1 Hud och slemhinnor

Endast obetydlig irritation efter enstaka applikationer av utspädd etylbensen uppstod på kaninhud (44). Upprepade applikationer framkallade däremot lindriga inflammationsreaktioner med blåsbildningar och avskalning av epitel (54).

3.2 Luftvägar

I en serie experimentella studier på möss har etylbensens irriterande effekt på andningsvägarna bestämts. Koncentrationen 6220 mg/m^3 (1430 ppm) var den exponeringsnivå, som efter några minuters inandning gav upphov till 50 % minskning av andningshastigheten (10). Då samma respons uppmättes efter en halvtimmes exponering visade sig motsvarande minskning inträffa först vid betydligt högre koncentration, 17661 mg/m^3 (4060 ppm) (39). Den minskade effekten antogs bero på adaptation.

3.3 Lever

Upprepad oral tillförsel (408 mg/kg/dag) eller upprepad inandning av 2600 mg/m^3 (600 ppm) etylbensen (7 h/dag) upp till 182 dagar orsakade ökning av leverns relativa vikt hos råttor (54). Vid doser överstigande 136 mg/kg/dag observerades histopatologiska förändringar i form av ansvällning av parenkymala celler. Inhalationsförsöken gav upphov till liknande effekt vid halter överstigande 2600 mg/m^3 (600 ppm).

Hos marsvin, kanin och rhesus apa uteblev den histopatologiska effekten, men en obetydlig ökning av den relativa levervikten uppstod hos marsvin och rhesus apa (54). Inhalation av 217-2600 mg/m³ (50-600 ppm) etylbensen i 2-16 veckor (6 h/dag, 5 d/vecka) ledde till märkbara förändringar i hepatocyternas ultrastruktur (13). Vid den elektronmikroskopiska analysen kunde bl. a. proliferation av det släta endoplasmiska retiklet samt partiell spjälkning och degranulering av det grova endoplasmiska retiklet, men ingen nekros, observeras. Stegring av alaninaminotransferasaktivitet i serum var inte heller påvisbar.

Sexton veckors exponering av råttor för höga doser (2600 mg/m³ [600 ppm]) av etylbensen orsakade från och med andra veckan stegring av mikrosomalt protein, medan koncentrationen av cytokrom P-450 förblev oförändrad. Dessutom ökade aktiviteten av NADPH-cytokrom c reduktas, 7-etoxykumarin O-deetylas, UDPglukuronosyltransferas samt D-glukuronolaktodehydrogenas. Dessa aktivitetsförändringar konstaterades redan vid exponering för en lägre dos (1300 mg/m³ [300 ppm]), medan koncentrationen 217 mg/m³ (50 ppm) visade sig vara nästan helt utan effekt (13).

3.4 Njurar

182 dagars upprepad oral tillförsel av etylbensen (408 mg/kg/dag) till råttor orsakade ökning av njurarnas relativa vikt och lindriga histopatologiska förändringar (cloudy swelling) i tubulär epitelet (54). Exponering under lika lång tid för 2600 mg/m³ (600 ppm) etylbensen gav liknande effekt, vilket exponering för 1740 mg/m³ (400 ppm) inte gjorde. I en annan försöksstudie på råttor, där exponeringen 2600 mg/m³ (600 ppm), 6 h per dag, 5 d per vecka) varade i 16 veckor, uppvisade njurarna förhöjd relativ vikt endast tillfälligt vid andra veckan varefter effekten försvann (13). I samma studie uppmättes också njurarnas enzymaktivitet, varvid dosberoende 217-2600 mg/m³ (50-600 ppm) förhöjd aktivitet från och med andra veckan för 7-etoxykumarin O-deetylas och UDPglukuronosyltransferas konstaterades.

3.5 Blod och blodbildande organ

Uppgifter saknas.

3.6 Mag-tarmkanal

Uppgifter saknas.

3.7 Hjärta och blodkärl

Uppgifter saknas.

3.8 Centrala nervsystemet

I en sammanställd rapport av lukttrösklar för kemiska ämnen uppgavs värdet 10 mg/m³ (2,3 ppm) för etylbensen (2).

Etylbensenens inverkan på det spontana beteendet hos råttor har undersökts i en s.k. open-field studie (27). Följande testparametrar mättes: total lokomotorisk aktivitet, emotionell reaktivitet (som mått på denna användes fecesutsöndring), längden och frekvensen av immobile perioder, antalet språng, steg bakåt samt uppstigningar på bakbenen. Förändringar i en del av parametrarna observerades redan för en rätt så låg exponeringsnivå 217,5 mg/m³ (50 ppm), men ett lineärt samband med dosen saknades. Beteende-effekterna varierade så att en viss dos påverkade vissa testparametrar. Också typen av exponering, kort-tids (5 dagar) eller lång-tids (7 veckor), verkade på beteendemönstret. Tre dagars exponering av råttor för 8700 mg/m³ (2000 ppm) etylbensen orsakade ändringar i neurotransmittersubstanserna dopamin och noradrenalin (3). Författarna antar att den beskrivna effekten kan påverka hjärnans mentala och motoriska kontrollfunktioner.

3.9 Perifera nervsystemet

Uppgifter saknas.

3.10 Reproduktionsorgan

Inhalation för 2600 mg/m³ (600 ppm), men inte 1740 mg/m³ (400 ppm) etylbensen under en längre tidsperiod (182 dagar) visades hos kanin och rhesus apa leda till degeneration av det germinala epitelet i testiklarna, medan effekten hos råttor och marsvin uteblev (54). Exponering av honråttor för etylbensen i 3 veckors tid före parningen resulterade i en antydning till nedsatt fertilitet (25). Inget dosberoende förekom trots att ett tiofaldigt koncentrationsintervall använts, vilket gör resultatet mindre övertygande. Av kontrollgruppens sperm-positiva honråttor blev 89 % gravida, medan antalet graviditeter sjönk till 77 % då råttorna exponerats för 4350 mg/m³ (1000 ppm) etylbensen före parningen. Samma antal gravida råttor erhöles dock också i gruppen som exponerats för bara 435 mg/m³ (100 ppm).

3.11 Foster

I en försöksserie exponerades gravida råttor (från dag 1 till 19) och gravida kaniner (från dag 1 till 24) 7 h/dag för 435 mg/m³ (100 ppm) eller 4350 mg/m³ (1000 ppm) etylbensen (25). Avkomman hade inga missbildningar, men ökad frekvens av en viss typ av skelettanomalier (extra antal revben) hos råttor förekom vid båda koncentrationsnivåerna. Samma förändringar kunde ses hos avkomman till honråttor som exponerats för 4350 mg/m³ (1000 ppm) etylbensen i 3 veckors tid före parningen.

3.12 Övriga organ

Lokal applikation av 0,5 ml utspädd etylbensen i kaninögon framkallade ögonirritation, utan uppkomst av direkta skador på hornhinnan (44, 54).

4. ALLERGI

Uppgifter saknas.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1 Mutationer i modellsystem

Exponering av *Drosophila* för 1300 mg/m³ (300 ppm) teknisk xylen (med en etylbensenhalt på 18,3 %) gav upphov till ökat antal recessiva letala mutationer (11). Däremot uppkom ingen mutagen effekt vid exponering för ren etylbensen eller rena xylen-isomerer. Det är emellertid oklart om den mutagena effekten orsakats av någon okänd förorening i den tekniska produkten eller på grund av eventuell synergism mellan dess olika komponenter. Etylbensenens metaboliska syror, mandelsyra, fenylglyoxylsyra och hippursyra, gav ingen mutagen effekt på *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 och TA 1538 (37).

5.2 Kromosomskador

I en undersökning har etylbensen framkallat obetydlig ökning av systerkromatidutbyten i odlade blodlymfocyter, som *in vitro* behandlats med 0,1-10 mM lösningar av etylbensen i acetone (40). Trots den svaga effekten syntes dosberoende förekomma.

6. CANCEROGENA EFFEKTER

Uppgifter saknas.

7. ÖVRIGA EFFEKTER

LD₅₀-värdet för råttor av oralt tillförd etylbensen var 3,5 till 5,5 g/kg (44, 54). LD₁₀₀ oral dos för råttor har rapporterats vara 6 g/kg (46). Letala koncentrationen (LC₅₀) vid 4 timmars exponering via inhalation var för råttor 17400 mg/m³ (4000 ppm) (44).

8. EXPONERINGSINDIKATORER

8.1 Luftkoncentrationer

Metoder för att mäta etylbensen i luft finns att tillgå (appendix II). Koncentrationen av etylbensen i luft bestäms emellertid ofta tillsammans med xylen, varför mera sällan uppgifter om etylbensenhalter i arbetsplatsluft finns rapporterade.

8.2 Biologiska indikatorer

Olika typer av biologiska indikatorer kan sannolikt användas för att avspegla upptagen mängd etylbensen i kroppen. I en experimentell studie har upptaget relaterats till koncentrationen av etylbensen i utandningsluft och blod (57). Wolff och medarbetare (55) bedömde på basen av etylbensenkoncentrationer i subkutant fett styrenpolymerisationsarbetarens tidigare exponering för etylbensen. Utvärdering av etylbensenexponering med hjälp av utsöndringen av metaboliter i urinen har föreslagits. Det är i första hand bestämning av mandelsyra, som rekommenderats (1, 6, 22, 30). I en experimentell studie på frivilliga försökspersoner har god korrelation mellan mandelsyrakoncentrationen i urin och motsvarande etylbensenhalter i luft erhållits (22).

9. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

9.1 Effekter av engångsexponering

Rapporterade effekter orsakade av engångsexponering begränsar sig till irritation av andningsvägarna (Tabell 2) (10, 39). Irritationsresponsen uppkommer omedelbart; effekten avtar emellertid vid fortsatt exponering.

Tabell 2. Samband mellan exponering och effekt (djurförsök).

Koncentration	Exponeringstid	Effekt	Referens
17400 mg/m ³ (4000 ppm)	4 h (råtta)	letal effekt (50 % inom 14 dagar)	44
	30 minuter (möss)	50 % minskning av and- ningshastigheten	39
8700 mg/m ³ (2000 ppm)	6 h/dag, 3 dagar (råtta)	neurotransmitterföränd- ringar i hjärna	3
6220 mg/m ³ (1430 ppm)	några minuter	50 % minskning av andningshastigheten	10
2600 mg/m ³ (600 ppm)	7 h/dag, 5 d/v. 26 v. (råtta) (kanin och apa)	ökad relativ vikt och histopatologiska för- ändringar av njurarna; degeneration av testikel- epitel	54
1300 mg/m ³ (300 ppm)	6 h/dag, 5 d/v. 16 v. (råtta)	förändringar i hepato- cyternas ultrastruktur och enzymaktivitet (lever och njurar)	13
217 mg/m ³ (50 ppm)	6 h/dag, 5 d/v. 1-7 v. (råtta)	beteenderubbningar	27

9.2 Effekter av långvarig exponering

Sambandet mellan exponering och effekt presenteras i Tabell 2. Härvid framgår att de beskrivna effekterna på lever, njurar och testiklar framkallats vid exponering av djur för koncentrationer, som är avsevärt högre än de som för närvarande förekommer i arbetslivet. Resultaten från beteendestudierna är svåra att utvärdera. Det förändrade beteendet behöver inte nödvändigtvis tyda på direkt påverkan av centrala nervsystemet utan kan vara en sekundär effekt av påverkan på andra organ-system.

10. FORSKNINGSBEHOV

Det finns ett uppenbart behov av uppgifter om sambandet mellan exponering och respons hos människa. Detta gäller både akut- och långtidseffekter.

Subakuta och subkroniska effekter av etylbensen hos försöksdjur borde undersökas. Fortsatta studier för att bedöma eventuella effekter på reproduktion och foster är nödvändiga.

För bedömning av risken vid hantering av etylbensenhaltiga produkter i arbetslivet behövs undersökningar rörande exponeringsnivåer i samband med olika arbetsskeden. Ytterligare studier angående sambandet mellan exponering och upptag behövs också. Sambandet mellan hälsoeffekter och utsöndring av metaboliter i urinen bör studeras, eftersom mandelsyrakoncentrationen i urinen passar bra som ett mått på exponering. Vidare studier vad beträffar inverkan av samtidig exponering för andra lösningsmedel på utsöndringen bör också utföras.

11. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Användning av ren etylbensen på arbetsplatser är sällsynt. Exponering för etylbensen sker därför alltid tillsammans med andra lösningsmedel, vilket förklarar avsaknaden av arbetsplatsundersökningar, som berör etylbensensens hälsorisker. Även i de få experimentella undersökningar där etylbensen utgjort en del av exponeringen har dess andel varit så liten att det är svårt att bedöma i vilken grad etylbensenen bidragit till de beskrivna effekterna.

De effekter som framkommit i samband med de olika djurförsöken har vanligen föranletts av relativt höga doser. Beteende-effekter konstaterades dock redan vid relativt låg exponeringsnivå. Det är svårt att utvärdera dessa resultat. Resultaten

var inte heller helt entydiga eftersom dosberoende inte förekom och beteendemönstret varierade från en dos till en annan.

Det föreligger inga iakttagelser om inverkan av etylbensen på människa. Den förekommer mest i blandningar. Enligt djurförsök har etylbensen relativt låg toxicitet såväl vid engångs- som kronisk exponering.

Det kan dock antas att etylbensen framkallar för lösningsmedel typiska effekter, såsom irritation och narkotisk verkan. Vilka lufthalter som kan tänkas föranleda dessa skador är oklart.

12. SAMMANFATTNING

Etylbensen. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1986: 19.

Etylbensen är ett av de vanligaste aromatiska lösningsmedlen i målarfärger och lacker. Det förekommer oftast tillsammans med xylen, vars etylbensenandel kan uppgå till 20 %. Tillgängliga arbetsplatsundersökningar är få, vilket betyder att uppgifter angående exponeringsnivåer saknas.

Studier som berör inverkan på olika organ hos människa saknas. Den information som finns att tillgå härrör från djurförsök. Man har av dem anledning anta att etylbensen ger de vanliga lösningsmedelseffekterna och att den inte har särskilt hög toxicitet.

Nyckelord: etylbensen, teknisk xylen, hygieniskt gränsvärde, irritation, narkotisk verkan.

13. SUMMARY

Ethylbenzene: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1986: 19.

A critical survey and evaluation of the relevant literature to be used as a basis for estimating an occupational exposure limit for ethylbenzene, is presented.

Ethylbenzene is among the most widely used aromatic solvents, e.g. in the production of styrene. However, a large amount is also consumed in connection with the use of xylene, as approximately 20 % of technical xylene is ethylbenzene. Occupational exposure to ethylbenzene during the production of styrene is unlikely, whereas the use of paints, lacquers and glues containing xylene can cause workers' exposure to ethylbenzene.

Ethylbenzene is readily absorbed through the lungs and nearly all absorbed ethylbenzene is metabolized and mainly excreted via the urine. In man mandelic and phenylglyoxylic acids together constitute about 90 % of the metabolites excreted.

There are relatively few data on ethylbenzene toxicity. No controlled human studies involving pure exposure to ethylbenzene are available because of the limited industrial use of pure ethylbenzene. Therefore, the data regarding health effects presented here are based only on animal studies. The compiled information indicates that ethylbenzene is not highly toxic acutely or in a repeated dose study. Although no clear evidence is available, we recommend that central nervous effects and irritation should serve as the biological effects used in establishing an occupational exposure limit.

Key words: ethylbenzene, technical xylene, occupational exposure limit, irritation, central nervous effects.

14. LITTERATURFÖRTECKNING

1. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). In: Documentation of the threshold limit values 4th ed. Supplemental documentation of biological exposure indices, ss. BEI 9-BEI 11. ACGIH, Cincinnati, OH 1984.
2. Amoores J E, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. J. Appl. Toxicol. 3(1983), 272-290.
3. Andersson K, Fuxe K, Nilsson O, Toftgård R, Eneroth P, Gustafsson J-Å. Production of discrete changes in dopamine and noradrenaline levels and turnover in various parts of the rat brain following exposure to xylene, o-, m-, p-xylene and ethylbenzene. Toxicol. Appl. Pharmacol. 60(1981), 535-548.
4. Angerer J, Lehnert G. Occupational chronic exposure to organic solvents VIII. Phenolic compounds-metabolites of alkylbenzenes in man. Simultaneous exposure to ethylbenzene and xylenes. Int. Arch. Occup. Environ. Health 43(1979), 145-150.
5. Bakke O M, Scheline R R. Hydroxylation of aromatic hydrocarbons in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 16(1970), 691-700.

6. Bardodej Z, Bardodejova E. Biotransformation of ethylbenzene, styrene and alpha-methylstyrene in man. *Amer. Ind. Hyg. Ass. J.* 31(1970), 206-209.
7. Carpenter C P, Kinkead E R, Geary D L, Sullivan L J, King J M. Petroleum hydrocarbon toxicity studies. V. Animal and human response to vapors of mixed xylenes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33(1975), 543-558.
8. Chin B, Mc Kelvey J, Tyler T, Calisti L, Kozbelt S, Sullivan L. Absorption, distribution and excretion of ethylbenzene, ethylcyclohexane and methylethylbenzene isomers in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 24(1980), 477-483.
9. Climie I, Hudson D, Stoydin G. The metabolism of ethylbenzene hydroperoxide in the rat. *Xenobiotica* 13(1983), 611-618.
10. de Ceaurriz J, Micillino J, Bonnet P, Guenier J. Sensory irritation caused by various airborne chemicals. *Toxicol. Letters* 9(1981), 137-143.
11. Donner M, Mäki-Paakkanen J, Norppa H, Sorsa M, Vainio H. Genetic toxicology of xylenes. *Mut. Res.* 74(1980), 171-172.
12. Dutkiewicz T, Tyras H. A study of the skin absorption of ethylbenzene in man. *Brit. J. Ind. Med.* 24(1967), 330-332.
13. Elovaara E, Engström K, Nickels J, Aitio A, Vainio H. Biochemical and morphological effects of long-term inhalation exposure of rats to ethylbenzene. *Xenobiotica* 15(1985), 299-308.

14. Elovaara E, Engström K, Vainio H. Metabolism and disposition of simultaneously inhaled m-xylene and ethylbenzene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75(1984), 466-478.
15. Engström J, Bjurström R. Exposure to xylene and ethylbenzene. II. Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand. J. Work Environ. & Health* 4(1978), 195-203.
16. Engström K. Metabolism of inhaled ethylbenzene in rats. *Scand. J. Work Environ. Health* 10(1984), 83-87.
17. Engström K, Elovaara E, Aitio A. Disposition of ethylbenzene in different fat deposits of the rat. *International Conference on Organic Solvent Toxicity.* 15-17 Oct. 1984, Stockholm.
18. Engström K, Elovaara E, Aitio A. Metabolism of ethylbenzene in the rat during long-term intermittent exposure. *Xenobiotica* 15(1985), 281-286.
19. Engström K, Husman K, Riihimäki V. Percutaneous absorption of m-xylene in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 39(1977), 181-189.
20. Engström K, Riihimäki V, Laine A. Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 54(1984), 355-363.
21. Gamberale F, Annwall G, Hultengren M. Exposure to xylene and ethylbenzene III. Effects on central nervous functions. *Scand. J. Work Environ. Health* 4(1978), 204-211.

22. Gromiec J P, Piotrowski J K. Urinary mandelic acid as an exposure test for ethylbenzene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 55(1984), 61-72.
23. Guillemin M P, Bauer D. Human exposure to styrene III. Elimination kinetics of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids after single experimental exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 44(1979), 249-263.
24. Haley T J. A review of the literature on ethylbenzene. *Dangerous properties of industrial materials report*, vol. 1 (no 6)(1981), 2-4.
25. Hardin B, Bond G, Sikov M, Andrew F, Beliles R, Niemeier R. Testing of selected work place chemicals for teratogenic potential. *Scand. J. Work Environ. Health* 7, suppl. 4(1981), 66-75.
26. Johnstone R, Quan P, Carruthers W. Composition of cigarette smoke. Some low boiling components. *Nature* 195(1962), 1267-1269.
27. Junnila M, Näsänen M. Changes in openfield behavior after short-term and long-term ethylbenzene exposure. Finnish-GDR-Scientific symposium on occupational exposure to organic solvents. 14-18 Nov. 1983, Berlin.
28. Kaubisch N, Daly J, Jerina D. Arene oxides as intermediates in the oxidative metabolism of aromatic compounds. Isomerization of methylsubstituted arene oxides. *Biochemistry* 11(1972), 3080-3088.

29. Kiese M, Lenk W. Hydroxyacetophenones: Urinary metabolites of ethylbenzene and acetophenone in the rabbit. *Xenobiotica* 4(1974), 337-343.
30. Lauwerys R, Buchet J-P, Roels H. Les méthodes biologiques de surveillance des travailleurs exposés à divers toxiques industriels. *Cahiers Med. Trav.* 17(1980), 91-97.
31. Lauwerys R, Dath T, Lachapelle J-M, Buchet J-P, Roels H. The influence of two barrier creams on the percutaneous absorption of m-xylene in man. *J. Occup. Med.* 20(1978), 17-20.
32. Lillis R, Lorimer W, Diamond S, Selikoff I. Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. *Environ. Res.* 15(1978), 133-138.
33. McMahon R, Sullivan H. Microsomal hydroxylation of ethylbenzene, stereospecificity and the effect of phenobarbital induction. *Life Sci.* 5(1966), 921-926.
34. McMahon R, Sullivan H. The nature of the *in vivo* conversion of L(-)methylphenylcarbinol to D(-)mandelic acid in the rat. *Pharmacologist* 10(1968), 203.
35. McMahon R, Sullivan H. The microsomal hydroxylation of ethylbenzene: Stereochemical induction and isotopic studies. In *microsomes and Drug Oxidations* (J. Gillette, A. Conney, G. Gosmides, R. Estabrook, J. Fouts and G. Mannering, eds.), pp. 239-247. Academic Press, New York 1969.

36. McMahon R, Sullivan H, Graig J C, Pereira W E. The microsomal oxygenation of ethylbenzene: Isotopic, stereochemical, and induction studies. *Arch. Biochem. Biophys.* 132(1969), 575-577.
37. Milvy P, Garro A. Mutagenic activity of styrene oxide (1,2-epoxyethylbenzene). A presumed styrene metabolite. *Mut. Res.* 40(1976), 15-18.
38. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to xylene. U.S. Dept. Health, Education, and Welfare, Washington, D.C 1975.
39. Nielsen G, Alarie Y. Sensory irritation, pulmonary irritation and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: Prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 65(1982), 459-477.
40. Norppa H, Vainio H. Induction of sisterchromatid exchanges by styrene analogues in cultered human lymphocytes. *Mut. Res.* 116(1983), 379-387.
41. Riihimäki V, Engström K, Laine A, Savolainen K. Metabolic interaction between m-xylene and ethylbenzene. In Abstracts of the XXI International congress on occupational health, 9-14 September 1984, s. 526, Dublin, Ireland.
42. Santodonato J, Meylan W, Davis L, Howard P, Orzel D, Bogyo D. Investigation of selected potential environmental contaminants: Styrene, ethylbenzene and related compounds. Report Document no EPA 560/11-80-018. National Technical Information Service. Springfield, Virginia 22151, 1980.

43. Sato A, Nakajima T. Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Br. J. Ind. Med.* 36(1979), 231-234.
44. Smyth H, Carpenter C, Weil C, Pozzani U, Striegel J. Range-Finding Toxicity: List VI. *Ind. Hyg. J.* 23(1962), 95-107.
45. Sullivan H R, Miller W M, McMahon R E. Reaction pathways of in vivo stereoselective conversion of etylbenzene to (-)-mandelic acid. *Xenobiotica*, 6(1976), 49-54.
46. Tchirkova E M, Izmerov N F. Ethylbenzene. Series "Scientific reviews of soviet literature on toxicity and hazards of chemicals" Published by Centre of international projects, USSR state committee for science and technology under the USSR-UNEP/IRPTC project "Control of hazards posed by chemicals to human health and the environment. Moscow, 1984.
47. Thiess A, Friedheim M, Fleig I, Link R, Hildebrand B, Brune H. Untersuchungsergebnisse zur Morbidität-Mutagenität-Mortalität bei Äthylbenzol-Rückstand-exponierten Mitarbeitern. *Arbeitsmed. Sozialmed. Preventiv-med.* 15(1980), 57-63.
48. Tsuruta H. On the amount of skin penetration of aromatic hydrocarbons. *Jap. J. Ind. Health* 22(1980), 128-129.
49. Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 14, 4. Auflage, pp. 673-678. Verlag Chemie, Weinheim 1977.

50. Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 16, 4. Auflage, pp. 279-311. Verlag Chemie, Weinheim 1978.
51. van Doorn R, Leijdekker Ch M, Bos R P, Brouns M R E, Henderson P Th. Detection of human exposure to electrophilic compounds by assay of thioether detoxication products in urine. *Ann. Occup. Hyg.* 24(1981), 77-92.
52. Whitehead L W, Ball G L, Fine L J, Langolf G D. Solvent vapor exposures in booth spray painting and spray glueing, and associated operations. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 45(1984), 767-772.
53. Wilson H K, Cocker J, Purnell C J, Brown R H, Gompertz D. The time course of mandelic and phenylglyoxylic acid excretion in workers exposed to styrene under model conditions. *Br. J. Ind. Med.* 36(1979), 235-237.
54. Wolf M A, Rowe V K, McCollister D D, Hollingsworth R L and Oyen F. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Arch. Ind. Health* 14(1956), 387-398.
55. Wolff M, Daum S, Lorimer W, Selikoff I. Styrene and related hydrocarbons in subcutaneous fat from polymerization workers. *J. Toxicol. Environ. Health* 2(1977), 997-1005.
56. Wolff M S. Evidence for existence in human tissues of monomers for plastics and rubber manufacture. *Environ. Hlth Perspec.* 17(1976), 183-187.
57. Åstrand I, Engström J, Övrum P. Exposure to xylene and ethylbenzene. I. Uptake, distribution and elimination in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 4(1978), 185-194.

APPENDIX I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av etylbensen i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	435	100	1978		8
Belgien	435	100	1978		13
BRD	435	100	1984		6
Danmark	267,5	50	1985		3
DDR	50		1982		5
	100			T	
Finland	435	100	1981		12
	655	150		KTV	
Island	435	100	1978		10
Italien	400	90	1978		8
Japan	435	100	1980		9
Jugoslavien	435	100	1971		8
Nederländerna	435	100	1985		7
Norge	435	100	1984		1
Polen	100		1976	H	8
Rumänien	300		1975		8
	400			T	
Schweiz	435	100	1984		14
Storbritannien	435	100	1985		16
	545	125		STEL	
Sverige	350	80	1985		4
	450	100		KTV	
Tjeckoslovakien	200		1976		8
	1000			T	
Ungern	100		1981		2
	200			T	
USA (ACGIH)	435	100	1984-85		11
	545	125		KTV	
(NIOSH/OSHA)	435	100	1978		8
ÖSTERRIKE	435	100	1983		15

H = upptas genom huden
T = takvärde

KTV = korttidsvärde
STEL = short term exposure limit

REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljolooven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1984).
2. A munkavédelemlről szolo minisztertanácsi rendelet és a kapcsolodo legfontosabb elóirások. I. Táncsics Könyvkiado. Budapest, 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynets trykkeri, København, ISBN 87-7534-217-0.
4. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1984:5, Liber Tryck, Stockholm (1984). ISSN 0348-2138.
5. Erleuterungen zur TGL 32610/01 bis/03. Arbeitsmedizininformation 9 (1982) 19-28.
6. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1981. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1981).
7. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1985. ISSN 0166-8935.
8. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980).

9. Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and others in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980. (Translated by T Ozawa).
10. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitrefni og haettuleg efni i andrumslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit rikisins. Reykjavik 1978.
11. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1984-85. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1984).
12. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
13. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.
14. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, Lucerne 1984.
15. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe MAK-WERTE 1983. Österreichischer Gdwerkschaftsbund, Gewerkschaft der Chemiarbeiter, Verlag des ÖGB Ges. m. b. H, Wien.
16. Occupational exposure limits 1985. Environ Hyg (1985), h. 40, sid 1-28.

APPENDIX II. Provtagning och analysmetoder

Etylbensen i arbetsplatsluft kan mätas med direktvisande instrument eller uppsamlas på aktivt kol för efterföljande analys i laboratorium. Analysen utförs gaskromatografiskt (FID-detektor) och bestämmningens variationskoefficient har uppgetts vara 8,9 % (8). Metodens känslighet var 0,1 till 1 mg/m³ för ett 10 liters luftprov. Betydligt lägre detekterbarhetsgräns kan dock erhållas med fotojonisationsdetektor (7). Användningen av passiva dosimetrar för uppsamling av etylbensen från luft har också rekommenderats (2).

Etylbensen i blod kan bestämmas medelst "head space" teknik (11). Detekterbarhetsgränsen uppges vara 0,01 mg/l och en 9 %:s variationskoefficient har bestämts för metoden.

Gaskromatografiska metoder har utvecklats för att utvärdera styrenexponering på basen av koncentrationerna av mandelsyra och fenylglyoxylsyra i urinen (1, 4, 5, 6, 12). Samma metoder kan givetvis också användas för bedömning av yrkesmässig etylbensenexponering. Detekterbarhetsgränser från 0,6 till 6 mg/l och variationskoefficienter från 1 till 3 % har rapporterats för de olika metoderna. Förbehandling av proven för den gaskromatografiska analysen innebär alltid derivivering av själva syrorna. Detta steg kan uteslutas om analysen utförs med isotachofores (13) eller vätskekromatografi (9, 10). Kvantitativa metoder för de övriga metaboliterna, som utsöndras i urinen finns också tillgängliga (3). De flesta av dem är emellertid så arbetsdryga att de knappast lämpar sig för rutinmässig användning.

REFERENSER TILL APPENDIX II

1. Buchet J-P, Lauwerys R, Roels H. Evaluation de l'exposition des travailleurs au styrène par le dosage de ses métabolites urinaires: les acides mandélique et phénylglyoxylique, pt. 2: Technique de dosage des métabolites par chromatographic en phase gazeuse. Arch. Mal. Prof. 35(1974), 511-516.
2. Compound Guide for 3M Brand Organic Vapor Monitor 3500. 3M Company. St. Paul. MN.
3. Engström K. Urinalysis of minor metabolites of ethylbenzene and m-xylene. Scand. J. Work Environ. Health. 10(1984), 75-81.
4. Engström K, Rantanen J. A new gas chromatographic method for determination of mandelic acid in urine. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 33(1974), 163-167.
5. Flek J, Sedivec V. Simultaneous gas chromatographic determination of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids using diazomethane derivatization. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 45(1980), 181-188.
6. Guillemin M, Bauer D. Human exposure to styrene. II. Quantitative and specific gas chromatographic analysis of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids as an index of styrene exposure. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 37(1976), 57-64.
7. Hester N, Meyer R. A sensitive technique for measurement of benzene and alkylbenzenes in air. Environ. Sci. Technol. 13(1979), 107-109.

8. NIOSH. NIOSH manual of analytical methods. Third edition. Vol. 2, 1501, 1-7. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati 1984.
9. Ogata M, Sugihara R. High performance liquid chromatographic procedure for quantitative determination of urinary phenylglyoxylic, mandelic and hippuric acids as indices of styrene exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 42(1978), 11-19.
10. Poggi G, Guisiani M, Palagi U, Paggiaro P, Loi A, Dazzi F, Siclari C, Baschieri L. High performance liquid chromatography for the quantitative determination of the urinary metabolites of toluene, xylene and styrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 50(1982), 25-31.
11. Radzikowska-Kintzi H, Jakubowski M. Internal standardization in the head space analysis of organic solvents in blood. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 49(1981), 115-123.
12. Slob A. A new method for determination of mandelic acid excretion at low level styrene exposure. *Br. J. Ind. Med.* 30(1973), 390-393.
13. Sollenberg J, Baldesten A. Isotachophoretic analysis of mandelic acid, phenylglyoxylic acid, hippuric acid and methylhippuric acid in urine after occupational exposure to styrene, toluene and/or xylene. *J. Chromatogr.* 132(1977), 469-476.

APPENDIX III. Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen:

1.	Formaldehyd (ersätts av dokument nr 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2.	Toluen	"	1979:5
3.	Trikloretalen	"	1979:13
4.	Styren	"	1979:14
5.	Metylenklorid	"	1979:15
6.	Oorganiskt bly	"	1979:24
7.	Tetrakloretalen	"	1979:25
8.	Krom	"	1979:33
9.	Diisocyanater (ersätts av dokument nr 58)	"	1979:34
10.	Xylen	"	1979:35
11.	Klor och klordioxid	"	1980:6
12.	Kolmonoxid	"	1980:8
13.	Borsyra och borax	"	1980:13
14.	Etylenglykol	"	1980:14
15.	Isopropanol	"	1980:18
16.	Hexan	"	1980:19
17.	1-Butanol	"	1980:20
18.	Koppar	"	1980:21
19.	Epiklorhydrin	"	1981:10
20.	Bensen	"	1981:11
21.	Metylkloroform (1,1,1-tri- kloretan)	"	1981:12
22.	Zink	"	1981:13
23.	MCPA (4-klor-2-metylfenoxi- ättiksyra)	"	1981:14
24.	Oorganisk arsenik utom arsenikväte	"	1981:22
25.	Mineralull	"	1981:26
26.	Nickel	"	1981:28
27.	Kadmium	"	1981:29
28.	Dioxan	"	1982:6
29.	Etylenoxid	"	1982:7
30.	Mangan och metylcyklopenta- dienylmangantrikarbonyl, MMT	"	1982:10

31.	Ftalater	Arbete och Hälsa	1982:12
32.	Kobolt	"	1982:16
33.	Vanadin	"	1982:18
34.	Lustgas	"	1982:20
35.	Industribensin	"	1982:21
36.	Syntetiska pyretroider: permetrin	"	1982:22
37.	Formaldehyd (ersätter dokument nr 1)	"	1982:27
38.	Dimetylformamid	"	1982:28
39.	Asbest	"	1982:29
40.	Dihydrogensulfid	"	1982:31
41.	Hydrogenfluorid	"	1983:7
42.	Akrylater och metakrylater	"	1983:21
43.	Metyletylketon	"	1983:25
44.	Propylenglykol	"	1983:27
45.	Nitrösa gaser	"	1983:28
46.	Motorbensin	"	1984:7
47.	Halotan	"	1984:17
48.	Svaveldioxid	"	1984:18
49.	Furfurylalkohol	"	1984:24
50.	Benomyl	"	1984:28
51.	Fenol	"	1984:33
52.	Klormequatklorid	"	1984:36
53.	Metanol	"	1984:41
54.	Klorfenoler	"	1984:46
55.	Akrylnitril	"	1985:4
56.	Hydrazin	"	1985:6
57.	Oljedimma	"	1985:13
58.	Diisocyanater (ersätter dokument nr 9)	"	1985:19
59.	Oorganiskt kvicksilver	"	1985:20
60.	Propylenoxid	"	1985:23
61.	Fotogen, redestillerat petroleum	"	1985:24
62.	Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater	"	1985:34

63.	Cyklohexanon och cyklopentanon	Arbete och Hälsa	1985:42
64.	Mineralsk terpentin/lacknafta	"	1986:1
65.	Allylalkohol	"	1986:8
66.	Vinylklorid	"	1986:17