

## 1989:

27. **John Widström och Lennart Friis:**  
Tetrahydrofuran. DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard.
  28. **Lars Olander, Johan Johansson och Rolf Johansson:**  
Luftrenares effekt på tobaksrök. Del II. Långtidsprov och kompletterande mätningar.
  29. **Håkan Westberg och Carl-Göran Ohlson:**  
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 87. Metylformiat.
  30. **Kjell Thorén:**  
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 88. Pappersdamm.
  31. **Ed. Per Lundberg:**  
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 10.
  32. **Ed. Per Lundberg:**  
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards X.
  33. **Kristina Kemmlert, Birgitta Nilsson, Åsa Kilbom, Ragnar Andersson och Mats Bjurvald:**  
Ergonomiska förhållanden och arbetskskadehantering – en studie av 195 arbetskskadeanmälningar.
  34. **Sven Alenius and Anders Jansson:**  
Air flow and particle transport into local exhaust hoods. A verified computer model.
  35. **Erik Söderman:**  
Att sälja och köpa ordbehandlare. Effekter av datoriserad ord- och textbehandling på kontorsarbete.
  36. **Erik Söderman:**  
Den arbetslivsrelaterade datoriseringsforskningen utomlands och i Sverige till och med 1986: Tre bibliografier.
  37. **G. Heimbürger, B. Beije and P. Lundberg (Eds):**  
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1989.
  38. **Åsa Kilbom, Kurt Jörgensen och Nils Fallentin:**  
Belastningsregistrering i yrkesarbete – en jämförelse mellan observationsmetoder, fysiologiska mätningar och subjektiv skattnig.
- 1990:
1. **Rolf Nordlinder och Bengt Järholm:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Cyklohexylamin, Diisopropylamin och Isopropylamin
  2. **Anton A. E. Wibowo:**  
DEC and NEG Basis for an Occupational Health Standard. 7/8-Carbon Chain Aliphatic Monoketones. (2-Heptanone, 3-Heptanone, Ethylamylketone and Methylisoamylketone).
  3. **Christine Brulin, Björn Gerdle, Jonas Höög, Gunnevi Sundelin, Berit Nilsson, Marianne Ahlberg och Elsy Jönsson:**  
Besvär i rörelseorganen hos anställda vid en monteringsindustri.
  4. **Gunnar Steineck:**  
Epidemiological Studies on Urothelial Cancer.
  5. **Christina Reuterwall, Leif Aringer, Carl-Gustaf Elinder, Leif Juringe, Agneta Rannug, Marianne Ekdahl, Rosalind Eriksson, Britta Gillstedt-Hedman, Göran Hägg, Jan-Olof Levin, Mats Olsson, Anneli Pehrsson och Gunnar Rosén:**  
Genotoxisk exponering i koksverksarbete, bedömt med flera metoder för 'biological monitoring'
  6. **Per Malmberg:**  
Yrken/arbetsmiljöer med hög sjuklighet i respirationsorganen.
  7. **Lars Olander, Anders Colmsjö, Bo Holmberg, Staffan Krantz och Ulf Landström:**  
Teknisk förändring och dess inverkan på arbetsmiljö: Freoner och freonersättningsmedel.
  8. **Ann-Therése Karlberg:**  
Yrkesbetingad kolofoniumallergi. Identifiering av kontaktallergena ämnen i omodifierat harts.
  9. **Arne Wennberg, Gabriel Cizinsky, Maud Hagman, Anders Iregren, Lotta Johansson och Göran Struwe:**  
Manganexponering i svensk smältverksindustri – en hälsorisk för nervsystemet.
  10. **Göran M Hägg, Jaan Suurküla och Åsa Kilbom:**  
Prediktorer för belastningsbesvär i skuldra/nacke. En longitudinell studie på kvinnliga montörer.
  11. Kriteriedokument för gränsvärden. Yrkesmässig exponering för lågfrekventa magnetfält.
  12. **Peter M.J. Bos:**  
DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard. 2-Hexanone.
  13. **Kerstin Johansson och Mats Hagberg:**  
Riskidentifiering av vibrationsrelaterade handbesvär – Validitetsaspekter på frågeformulär.
  14. **Gunnar Ahlberg jr:**  
Epidemiological studies on occupational factors and pregnancy outcome.
  15. **Göran Tornling, Jan Tollqvist, Alf Askergren, Nils Hallin, Christer Hogstedt, Berit Salomon, Eva Stålfors och Alfred Szamosi:**  
Ger långvarigt betongarbete ökad risk för silikos?
  16. **Lars Lindbeck och Ulf P. Arborelius:**  
Bestämning av dynamiska belastningar på rörelseapparaten.

Nordiska Expertgruppen för  
Gränsvärdesdokumentation

## 93. Styren

Harri Vainio

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.

© Arbetsmiljöinstitutet och författarna.

*Vid Arbetsmiljöinstitutet arbetar drygt 300 forskare med arbetslivets miljö. Forskningen leds av 30 professorer. Institutet bedriver i stor utsträckning tillämpad forskning, men vissa problemområden kräver också riktad grundforskning.*

*Institutets vetenskapliga kompetens finns inom sex olika ämnesområden: fysiologi, kemi, medicin, psykologi, teknik och toxicologi. Denna breda kompetens gör att olika problem kan angripas tvärvetenskapligt.*

*Institutet svarar för utbildning av företagsläkare, företagssköterskor, skyddsingenjörer, sjukgymnaster och beteendevetare.*

*Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.*

## Förord

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

- Helgi Gudbergsson Heilsuverndarstödin, Reykjavik
- Petter Kristensen Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Oslo
- Per Lundberg (ordf) Arbetsmiljöinstitutet, Solna
- Vesa Riihimäki Institutet för arbetshygien, Helsingfors
- Adolf Schaich Fries Arbejds miljøinstituttet, København

Målsättningen för arbetet är att ge ett vetenskapligt underlag inför diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Underlaget syftar till att från publicerad vetenskaplig litteratur komma fram till ett dos-respons-/dos-effekt-förhållande och en kritisk effekt, så långt detta är möjligt. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som utses av expertgruppen. Den nationelle ledamoten fungerar som referent. Förslaget bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Editoriell granskning sker vid gruppens sekretariat vid arbetsmiljöinstitutet i Solna. Vetenskaplig sekreterare är docent Brita Beije.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för gränsvärdesdiskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. 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 materialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av Harri Vainio, M.D., Institutet för arbetshygien, Helsingfors. Översättning till svenska har gjorts vid Arbetsmiljöinstitutet, Solna och utskriften har gjorts av Karin Sundström vid gruppens sekretariat.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte 89-04-10 antagits som dess dokument.

# Innehåll

Bakgrund	1
1. Fysikalisk-kemiska data	1
2. Användning och förekomst	2
2.1. Användning	2
2.2. Yrkesmässig exponering	2
2.3. Analys av styren i luft	3
3. Toxikokinetik	5
3.1. Upptag	5
3.1.1. Upptag genom inhalering	5
3.1.2. Upptag genom huden	5
3.1.3. Upptag från mag-tarmkanalen	5
3.2. Distribution	6
3.3. Biotransformation	6
3.4. Eliminering	8
3.5. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen	8
3.6. Biologisk monitoring	8
4. Allmän toxicologi	9
4.1. Toxicologiska mekanismer	9
4.2. Akut toxicitet	10
4.3. Subkronisk och kronisk toxicitet	10
5. Organeffekter	10
5.1. Effekter på hud, slemhinnor och ögon	10
5.2. Effekter på andningsorganen	11
5.3. Effekter i magtarmkanalen	11
5.4. Effekter på levern	11
5.5. Effekter i njurarna	12
5.6. Effekter på blod	13
5.7. Effekter på hjärta och blodkärl	13
5.8. Effekter på nervsystemet	14
5.9. Effekter på endokrina organ	16
6. Immunotoxicitet och allergi	16
7. Genotoxiska effekter	16
7.1. Mutagenicitet	16
7.2. Cytogenetiska effekter	17
8. Carcinogenicitet	20
8.1. Humanstudier	20
8.2. Djurstudier	22
9. Reproduktion och teratogenicitet	22

10. Samband mellan exponering, effekt och respons	23
10.1. Effekter av korttidsexponering	23
10.2. Effekter av långtidsexponering	24
10.2.1. Effekter på nervsystemet	24
10.2.2. Cytogenetiska effekter	24
10.2.3. Carcinogena effekter	25
10.2.4. Övriga effekter	25
11. Forskningsbehov	25
12. Diskussion och utvärdering	26
13. Sammanfattning	27
14. Summary	27
15. Referenser	27
Appendix	41
Referenser till appendix	41

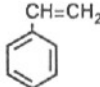
## Bakgrund

Styren, även känd som vinylbenzen, är en färglös viskös vätska som har en karakteristisk stickande/skarp lukt. Styren användes vid produktionen av polymerer, copolymerer, samt tillsammans med omättade polyesterhartser, i produktionen av armerade plaster. Viss exponering förekommer inom styren/polystyren tillverkningen samt inom verksamheter som omfattar arbete med polymerer som innehåller styren (102). De högsta exponeringsnivåerna återfinns emellertid inom de industrier som använder omättade polyesterar tillsammans med styren för armerad plasttillverkning.

Exponeringsnivån hos allmänheten är vanligtvis avsevärt mycket lägre än den yrkesmässiga exponeringen (108). Industriella utsläpp är den vanligaste orsaken till exponering av den allmänna populationen. Andra tänkbara exponeringskällor omfattar bilavgaser, tobaksrök, samt andra förbrännings/pyrolysisprodukter.

Styrens hälsoeffekter har behandlats utförligt i två översikter från WHO (102, 108); föreliggande dokument är en uppdatering av Nordiska Expertgruppens styrendokument från 1979 (163).

### 1. Fysikalisk-kemiska data

CAS nummer	100-42-5
Synonymer	etenylbenzen, vinylbenzen, fenyletylen, fenyleten, styrol, cinnamen
Molekylformel	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub>
Strukturformel	
Molekylvikt	104,15
Kokpunkt (101,3 kPa)	145,2 <sup>o</sup> C
Frys punkt	-30,63 <sup>o</sup> C
Flampunkt	31 <sup>o</sup> C
Täthet (20 <sup>o</sup> C)	0,906
Ångtryck (25 <sup>o</sup> C)	0,86 kPa
Brytningsindex	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,5463
Spektroskopiska data	X <sub>max</sub> 246 nm (Σ = 1514)
Luktröskel (i vatten)	0,01 ml/l
(i luft)	0,2 mg/m <sup>3</sup> (0,05 ppm)
Omräkningsfaktor i luft	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,235 ppm
(20 <sup>o</sup> C, 101,3 kPa)	1 ppm=4,26 mg/m <sup>3</sup>
Löslighet (25 <sup>o</sup> C)	320 mg/l i vatten; blandbart med etanol, dietyler, metanol, aceton och koldisulfid.



## 2. Användning och förekomst

### 2.1. Användning

Styren som sådan polymeriseras till polystyren, men styren kan även reagera med andra monomerer, som butadien och akrylonitril, till respektive copolymerer. Vidare användes styren som reaktivt lösningsmedel för andra polymerer (21, 22).

Merparten av producerad styren (världsproduktionen på 80-talet var  $6 \times 10^6$  ton) användes i termoplast. Den största marknaden för polystyren (ca 40%) finns inom förpackningstillverkningen, t ex flasklock, "injection molded" förvaringskärl, vakuumproducerat gods som är förstärkt med polystyren, samt polystyrenfilmer.

Polystyren och "high-impact" polystyren (copolymeren butadien-styren) har ett stort användningsområde inom hushållsartiklar, t ex kylskåp, förvaringskärl, leksaker, sportartiklar, radio, elektriska varor och badrumsinredning. Butadien-styren användes även vid produktionen av "water-latex" för överdrag på papper och kartong. Butadien-styrenelastomerer användes i däck.

Polystyren användes i byggnader och industrikonstruktioner, samt även i fordon, i vilka framförallt akrylonitrilbutadien-styren terpolymerer förekommer. Expanderad polystyren som inte kommer till användning i förpackningsindustrin, utnyttjas som värmeisolering i kylskåp och byggnader.

Styren användes också som reaktivt förtunningsmedel för omättade polyesterhartser (resins) (40–60% styren i hartsblandningen), vilka användes i armerad plast för båtar, flygplan, bilkarosser m m, samt vidare som färg och cement.

### 2.2. Yrkesmässig exponering

Yrkesmässig exponering för styren kan förekomma i följande situationer; vid produktionen av styren, samt dess polymerisering, vid hantering och transport av flytande styren eller prepolymerer, vid arbete med termoplast som innehåller styren, vid produktion av polyesterhartser som innehåller styren som reaktivt lösningsmedel, vid tillverkning av armerad polyesterplast, samt vid tillverkning och användning av färg och cement som innehåller polyesterhartser.

Komersiell styrensyntes och polymeriseringsprocesser utföres i allmänhet i slutna kärl, varför exponering för styren begränsas till moment som påfyllning, öppnande samt underhåll. Genom noggrann hantering kan, under normala arbetsförhållanden, "time-weighted average" (TWA) exponering begränsas till mindre än  $20 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm).

Styrenpolymerisering är en exoterm reaktion med en slutlig temperatur i reaktorn på upp till  $300^\circ \text{C}$ . Vid denna temperatur måste särskilda försiktighetsåtgärder vidtagas så att okontrollerade polymeriseringsreaktioner förhindras. Olyckor kan nämligen uppstå om kondenserad styrenånga, som är fri från hämmare, polymeriserar till "pop corn" polymerer vilka kan blockera rör och ventiler.

Styren, samt även expanderad polystyren utan flamskyddsmedel, är lättantändlig, och är således också en brandrisk vid arbete med öppen eld, elektriska värmeelement, statisk elektricitet samt andra källor till antändning. Vid arbete med termoplast som innehåller styren, beror exponeringen på den termiska degraderingsprocessen i den upphettade plasten. Den slumpmässiga degraderingen av

polystyren ger upphov till små mängder styrenmonomerer. Vid arbetstemperaturen (ca  $200^\circ \text{C}$ ) är emellertid degraderingen så långsam att exponering vanligtvis är mindre än ett ppm (90).

De högsta värdena för yrkesmässig styrenexponering återfinns inom tillverkningen av glasfiberarmerade polyesterplastprodukter (AP-plast) (Fig 1). Kommersiellt tillgänglig omättad polyester består av linjärt glykolfthalat med styren som tvärgående agens. Under tillverkningsprocessen tillsättes organiska peroxider som initiatorer, samt koboltföreningar och tertiära aminer som regulatorer och stabilisatorer under den exoterma polymeriseringsreaktionen, varvid styren avdunstar till den omgivande luften.

Under 60- och det tidiga 70-talet utfördes och/eller publicerades sällan hygieniska mätningar inom den armerade plastindustrin. Vid mätningar som utförts av Institutet för arbetshygien i Finland, uppmättes styrenkoncentrationer på mellan  $850\text{--}1280 \text{ mg/m}^3$  (200–300 ppm) i personliga prov från laminärer (manuell och sprutapplicering), medan den genomsnittliga exponeringen var ca  $425 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm). Mätningarna gjordes huvudsakligen under de värsta exponeringsmomenten i tillverkningsprocesserna. I början av 80-talet sjönk den genomsnittliga styrenkoncentrationen i motsvarande prover något jämfört med föregående årtionde (Fig. 2), men den var fortfarande avsevärt högre (medelvärde  $300 \text{ mg/m}^3$ ; 70 ppm) än gränsvärdet för yrkesmässig exponering (i Finland 8 tim TWA  $210 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm) 1982). Inom båtindustrin varierade 8 tim TWA exponeringen mellan 200 och  $400 \text{ mg/m}^3$  (50–100 ppm), medan den i den andra AP-plastindustrin låg lägre än  $210 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm). Under åren 1980–86 låg merparten av de, inom AP-plastindustrin, uppmätta halterna högre än det finska gränsvärdet 1987 ( $20 \text{ ppm}$ ;  $85 \text{ mg/m}^3$ ).

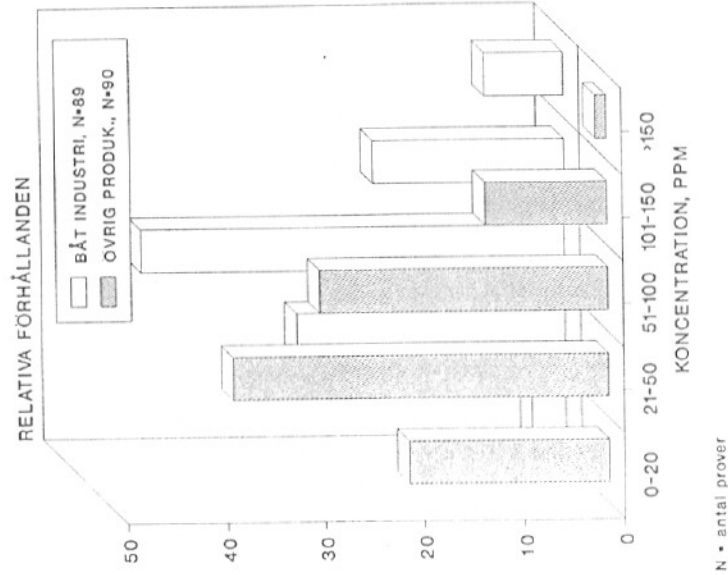
### 2.3. Analys av styren i luft

Ett sätt att ta prov för bestämning av styrenhalten i luft är att samla s.k. "direct grab samples" i lufttomma glasflaskor eller metallbehållare, i påsar av polärt plastmaterial, eller provsprutor (14, 239). Luftprover kan även samlas i vätskefyllda impinger. Analyserna görs med hjälp av gaskromatografi (GC) eller spektrometri (122, 250).

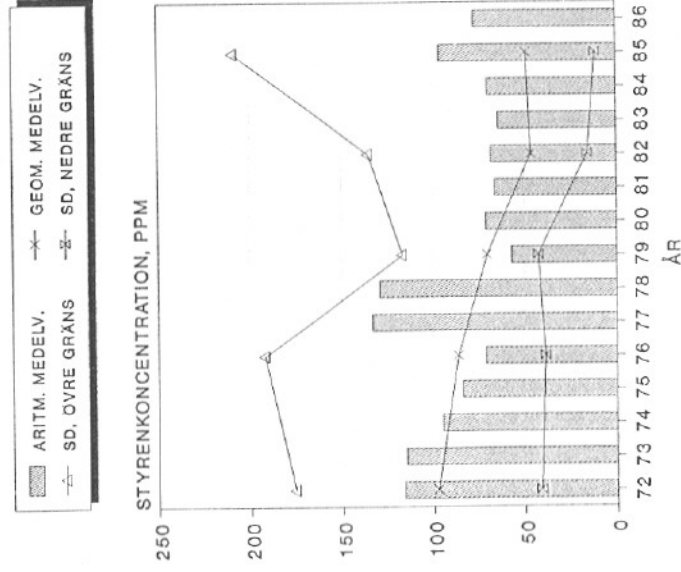
Ovan nämnda metoder passar bäst för analys av omgivande luft. För personlig provtagning är uppsamlingsrör kopplade till en batteridrivna pump att föredra (25, 55, 114, 161). Principen för metoden med uppsamlingsrör är, att samla luftföroreningen (styren) på ett fast material genom att pumpa en känd luftvolym genom röret. Som adsorptionsmaterial har man använt kol från kokosnöt, organiska polymerer eller kisel. Efter eluering av analyten från adsorbenten med, t.ex. koldisulfid, kan analysen göras med GC med flamjoniseringsdetektor.

Diffusionsprovtagare av kol finns också för personligt bruk utan aktiv pumpning (passiva provtagare) (105). Provtagarna kan bäras hela arbetsdagen för bestämning av 8 timmars exponering. Analysen utföres på samma sätt som för adsorptionsrören.

Kontinuerlig registrering av luftburen styren på arbetsplatsen kan ske med infraröd spektrometer försedd med en gascell med variabel längd samt en pump. De rekommenderade våglängderna för kvantitativa analyser är 11,0 och  $13,0 \mu\text{m}$  (225).



Figur 1. Arbetares styrenexponering (TWA, 8 tim) inom glasfiberarmerad polyesterindustri i Finland under åren 1980-86



Figur 2. Årliga medelvärden för styrenexponering mätt med personlig provtagare på arbetare i armerad plastindustri

### 3. Toxikokinetik

#### 3.1. Upptag

##### 3.1.1. Upptag genom inhalering

Det huvudsakliga styrenupptaget vid yrkesmässig exponering sker via lungorna. Ett stort antal humana inhalationsstudier har utförts för att beräkna upptag och absorption (10, 63, 64, 67, 68, 220). I dessa studier har upptaget av styren via lungorna varierat mellan 59-89%.

Den arteriella styrenkoncentrationen hos människan ökar som en funktion av ökad koncentration i luften samt andningshastigheten (63, 252). Blodkoncentrationen av styren är mätbar kort tid efter påbörjad exponering, vilket indikerar snabb absorption genom alveolmembranen ut till blodet (252).

Metaboliterna, styren-7,8-oxid och styrenglykol kan identifieras i blodet från arbetare som exponerats för styren i glasfiberarmerade plastindustrin (138). Den genomsnittliga exponeringsnivån var 99 mg/m<sup>3</sup>, och koncentrationen styren-7,8-oxid i blodet var 0,02 µmol/l, vilket motsvarar detektionsgränsen.

Hos råttor är absorptionen av styren via lungor snabb (194, 243, 244). Inom några få minuter efter exponering kunde styren detekteras i blodet, varefter halten i blodet steg under en fem timmars exponering till ca 1,5, 40, 150 och 200 µg/ml vid lufthalter på 50, 500, 1200 respektive 3000 ppm (244). Jämviktsnivåer i blodet på 0,8, 1,5, 25 och 64 µg styren/ml, motsvarande lufthalter på 80, 200, 600 respektive 1200 ppm, uppnåddes i allmänhet inom 6 timmar i en 24 timmars exponeringsstudie (193, 194). I möss har styren-7,8-oxid och styrenglykol uppmätts i ett flertal vävnader efter intraperitoneal (i.p.) injektion av radioaktivt styren (136). Den högsta halten av styren-7,8-oxid uppmättes i subkutan fett, men mätbara halter förekom även i andra vävnader t ex, lever, lunga och njure. I allmänhet var halten styren-7,8-oxid mindre än 10% av halten styrenglykol (136).

##### 3.1.2. Upptag genom huden

Absorptionshastigheten genom huden är mycket låg, ungefär 0,06 mg/m<sup>2</sup>/tim efter att ha doppat handen i flytande styren (16). Hudabsorptionen av styren i gasfas är försumbar (195, 240).

Hos råttor har hudpenetrationshastigheten mätts in vitro genom applicering av 1 ml styren på 2,55 cm<sup>2</sup> hud från abdomen som placerats i en diffusionscell (225). Penetrationshastigheten uppskattades till 4,8 nmol/min/cm<sup>2</sup> (0,03 mg/cm<sup>2</sup>/tim) efter en fördröjning (lagfas) på 1,67 timmar.

##### 3.1.3. Upptag från mag-tarmkanalen

Humanstudier rörande absorptionen av styren från mag-tarmkanalen saknas i litteraturen.

Data från råttstudier visar att absorptionen av styren från mag-tarmkanalen är snabb och så gott som fullständig. Maximal plasmanivå uppnåddes inom några minuter efter en dos styren löst i vatten, och på mindre än 2 timmar efter en dos i olja (244). Att det sker en nästan fullständig absorption av oralt administrerad styren har man kunnat visa med <sup>14</sup>C-styren; 90-95% av dosen har återfunnits som urinmetaboliter (184, 204).

### 3.2. Distribution

Humanstudier av fördelningen av styren är begränsad till kvantitativa analyser av blod och biopsier från subkutan fettvävnad från inhalationsexponerade frivilliga eller arbetare.

Medelkoncentrationen styren i fettvävnaden hos försökspersoner var ungefär 3,6 mg/kg (ca 8% av totalt absorberad styren) under de första 24 timmarna efter avslutad exponering för 50 ppm styren (200 mg/m<sup>3</sup>) under fyra 30-minuters perioder med vila och arbete (63). Tre arbetare som exponerades för TWA halter på 32-85 mg/m<sup>3</sup> hade ett genomsnittligt upptag av 193-558 mg styren, och koncentrationen i fettvävnaden varierade mellan 2,8 och 11,6 mg/kg (64). Wolff et al (246) detekterade styren i fettbiopsier från 13 av 25 personer som arbetade med styrenpolymerisation.

Djurstudier indikerar att distributionen av absorberad styren är snabb. Maximala vävnadshalter uppnåddes inom 2-4 timmar efter oral exponering (184). Organ/blod förhållandet förändrades med dos eller exponeringsnivå (194, 242, 243, 251). Den relativa styrenkoncentrationen ökade i lever och hjärna vid tilltagande exponering (243). Relativt höga styrenkoncentrationer har detekterats i fettvävnad (15, 30, 220, 221, 243). Fett har föreslagits som det perifera "compartment" i en "two-compartment" toxikokinetisk modell för styren. (194, 251). Blodkoncentrationen är linjärt korrelerad till den inhalerade exponeringskoncentrationen upp till 200 ppm enligt en fysiologiskt baserad farmakokinetisk modell (192).

### 3.3. Biotransformation

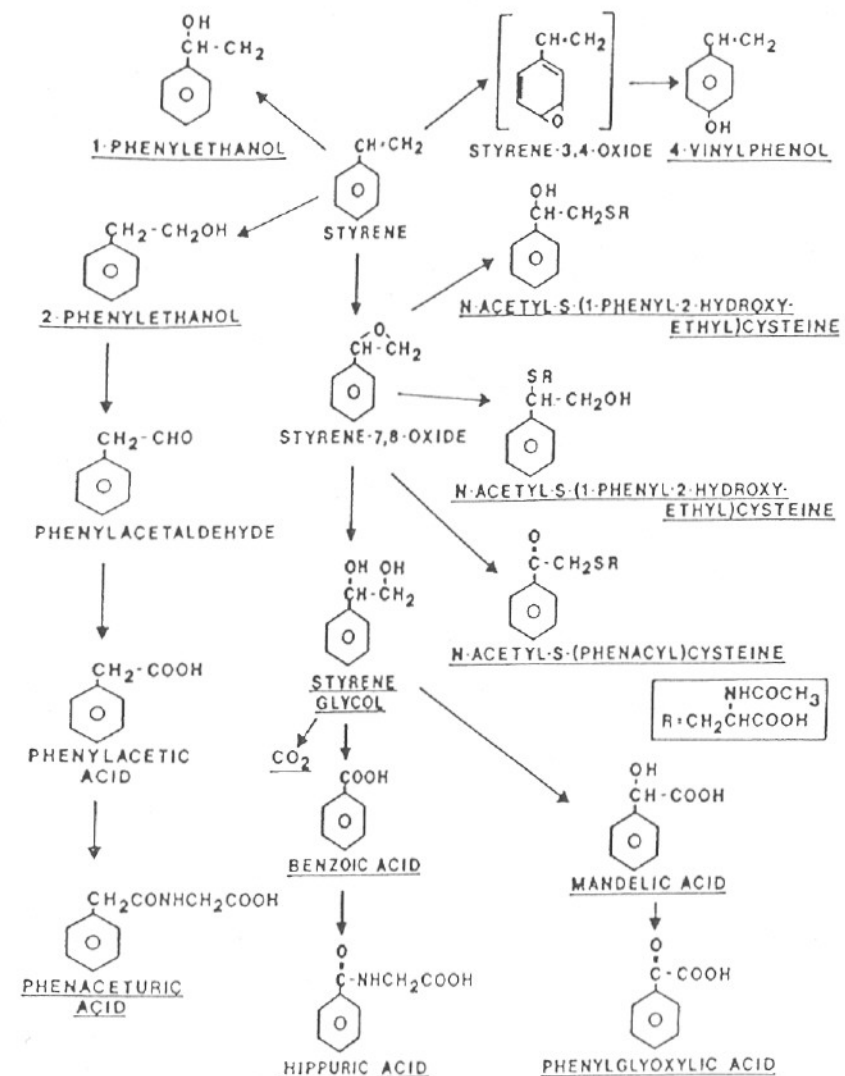
Styrenmetabolismen sker framförallt i levern. I fig. 1 visas de viktigaste metabolismvägarna. Den initiala omvandlingen av styren till styren-7,8-oxid katalyseras av de mikrosomala cytochrom P450 beroende mono-oxygenaserna (121). Styren-7,8-oxid är en reaktiv intermediär, som kan bindas kovalent till cellulära makromolekyler (27, 88, 230).

Mikrosomalt epoxidhydratas katalyserar omvandlingen av styren-7,8-oxid till styren glykol, vilken metaboliseras vidare till urinmetaboliterna mandelsyra, fenylglyoxylsyra, benzoesyra och hippursyra (120, 172). Mandelsyra och fenylglyoxylsyra har identifierats som de huvudsakliga urinmetaboliterna hos människa (10, 79, 80, 81, 252). Förhållandet mellan upptag och utsöndring efter exponering för 100 ppm styren i 8 timmar är följande: styren som utandas motsvarar 2,6% av upptaget; mandelsyra i urinen 56,9%; fenylglyoxylsyra i urinen 33,0%; hippursyra i urinen 7,5% (80). Mandelsyran som bildas från styren är racemisk, med både R- och S-enantiomerer (58,117).

Den andra avgiftningsvägen involverar enzymatisk konjugering av styren-7,8-oxid med reducerat glutation (GSH), vilket katalyseras av cytosoliska glutation-S-transferas, följt av vidare biotransformation till merkaptursyra som utsöndras i urinen (50, 118, 140). Man har kunnat visa att cytosoliskt glutationtransferas från humanlever katalyserar konjugeringen av glutation med styren-7,8-oxid (177).

Ett flertal mindre metabolismvägar har också föreslagits, vilka leder till bildningen av 1-fenyletanol, 2-fenyletanol, och 4-vinylfenol (108). Den senare har

identifierats i urinen från arbetare inom armerad plastindustrin (182). Styren-3,4-epoxid, som är ett bakteriemutagen, är troligen den metabola intermediären (235).



Figur 3. Styrens huvudsakliga metabolismvägar. Anpassad från LÖf (137)

### 3.4. Eliminering

Styren elimineras nästan fullständigt (90-97%) som urinmetaboliter (79, 193, 194). En liten del ometaboliserad styren utsöndras också i urinen (107), samt ca 1-3% i utandningsluften (218). Den biologiska halveringstiden för mandelsyra och fenylglyoxylysyra i urin har uppmätts efter styrenexponering; Mandelsyra (0-20 tim efter exponering) 3,9-9,4 tim; (>20 timmar efter exponering) 16,6-26,5 timmar (65, 80). För fenylglyoxylysyra (0-50 timmar efter exponering) är halveringstiden  $10,5 \pm 1,4$  timmar (80); för perioden 20-200 timmar efter exponering är den 21,5-26,7 timmar (29). Halveringstiderna påverkas av varaktigheten och intensiteten hos exponeringen. I fettväv har styrens halveringstid beräknats till ca 2-4 dagar (63).

Styren elimineras relativt snabbt från djurvävnader med undantag för fettvävnaden, som kan fungera som en reservoar för administrerat styren. Styrenkoncentrationen i alla undersökta vävnader var  $<1 \mu\text{g/g}$  24 timmar efter oral administration (184). Elimineringen från fett är långsammare än från annan vävnad (178, 220, 221). Upprepad exponering resulterar inte i ackumulering av styren (220, 221).

Hos djur är elimineringen av styren i utandningsluften och urinen, samt från blodet snabb och bifasisk log-lineärt vid låga doser (15, 193, 194, 204, 205, 242, 243, 245, 251). Vid högre doser tyder utsöndringskurvorna på en mätnadsnivå för metabolismen eller utsöndringen (193, 194, 204, 220, 221, 251).

### 3.5. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen

Styrenmetabolismen hämmas av andra lösningsmedel som t ex toluen (104, 106) och trikloretylen (104). Mandelsyrautsöndringen i urin hämmades temporärt av etanolintag hos försökspersoner som exponerats för styrenångor (241). Berode et al (1986) har bekräftat alkoholintagets stora inflytande på mandelsyrakinetiken, samt visat att fenylglyoxylysrakinetiken påverkas i mindre utsträckning än mandelsyrans.

Hos råttor stimuleras styrenmetabolismen av fenobarbitalbehandling (202). Även begränsning av födan i allmänhet eller enbart av kolhydratintaget, samt behandling (3 veckor) med etanol (2g/dag) ökade styrenmetabolismen hos råttor (116, 202, 203). Metylkolantrenbehandling, däremot, hade ingen effekt på styrenmetabolismen.

### 3.6. Biologisk monitoring

Styren har mätts i blod, utandningsluft och subkutant fett. Styrenkoncentrationen i blod och utandningsluft sjunker snabbt under den första timmen efter avslutad exponering.

Gaskromatografi används för snabb bestämning av styrenkoncentrationer i utandningsluft (67). Metodens detektionsgräns är  $0,04 \text{ mg/m}^3$  ( $0,01 \text{ ppm}$ ). Brooks et al (22) har utvecklat en förbättrad metod med ökad stabilitet hos provet och har därigenom reducerat detektionsgränsen till  $0,02 \text{ mg/m}^3$  ( $0,005 \text{ ppm}$ ).

Styrenkoncentrationer i venöst blod har bestämts med gaskromatografi med hjälp av den så kallade "head-space" tekniken (18, 242, 252) eller, efter ett

extraktionsförfarande (22, 218) genom en direkt spektrofluorimetrisk metod med en, enligt uppgift, mycket låg detektionsgräns (247, 248).

Beräkning av styrenkoncentrationen i fettvävnad är möjlig genom att man med nålbiopsitekniken kan erhålla vävnadsprover. Styrenhalten kan bestämmas med kromatografiska metoder (63, 208, 246). Detektionsgränsen i ett 10 mg prov är  $50 \mu\text{g}$  styren/kg fettvävnad (246).

En uppskattning av styrenexponeringen kan göras med utgångspunkt från urinhalten av fenylglyoxylysyra (82, 94, 173), eller mandelsyra (10), från den sammanlagda koncentrationen mandelsyra och fenylglyoxylysyra (62, 79), eller från förhållandet mellan mandel- och fenylglyoxylysyra (173, 183). De flesta metoder för bestämning av dessa båda syror i urinen är baserade på gaskromatografi (24, 66, 69, 78, 215). Detektionsgränsen varierar mellan 0,6 och 6 mg/l och variationskoefficienten mellan 1 och 3 % har rapporterats för de olika gaskromatografiska procedurerna (66, 69, 215).

En mycket lovande framtida metod att bestämma förekomsten av styrenexponering är mätningen av hemoglobinstyrenmetabolitaddukter. Byfält-Nordqvist et al (27) har mätt hemoglobinaddukter i möss efter intraperitoneal injektion av styren-7,8-oxid. Ökningen av hemoglobinaddukter var dosberoende. Vidare ackumuleras hemoglobinaddukterna under exponeringstiden och de tycks uppnå ett jämviktstillstånd vid kronisk exponering, vilket är idealiska förhållanden för biologiska exponeringsmätningar.

## 4. Allmän toxikologi

### 4.1. Toxikologiska mekanismer

Styren oxideras av cytokrom P450 medierade oxidaser till ett antal epoxidintermediärer. En föreslagen mekanism för styren toxicitet är den kovalenta bindningen av styren-7,8-oxid till cellens makromolekyler, t ex DNA och proteiner (27, 88, 119, 230). Styrenexponering leder till induktion av "mixed-function" oxidaser (46,47, 217, 227) och epoxidhydratasaktiviteten (179, 199, 200), samt en hämning av glutation-S-transferasaktiviteten (46-48, 217). Biokemiska förändringar i hjärnan har observerats efter styrenexponering (1, 93, 197, 208; se även sektion 5.8).

I ett cellfritt system har man visat att styren-7,8-oxid modifierar deoxynukleosider, aminosyror, humana serumproteiner, hemoglobin samt enkel- och dubbelsträngad DNA (88, 153, 206, 231). Hemminki (88) fann att den huvudsakliga reaktionsprodukten mellan styren-7,8-oxid och humant hemoglobin var en styrenoxid-cysteinaddukt. Byfält-Nordqvist et al (27) har påvisat en dosberoende ökning av hemoglobinaddukter i möss som injicerats intraperitonealt (i.p.) med styren eller styren-7,8-oxid.

I in vitro studier med celler i kultur eller isolerat DNA har man i allmänhet inte lyckats demonstrera någon interaktion mellan styren-7,8-oxid och DNA (57). In vivo däremot har Byfält-Nordqvist et al (27) påvisat kovalent bundet  $^{14}\text{C}$ -styren eller  $^3\text{H}$ -styren-7,8-oxid i DNA från olika vävnader efter i.p. injektion av NMRI hanmöss. Bindningen till guanin i lever varierade mellan 17 och 31 nmol/g DNA inom 2 timmar efter dosering.



## 4.2. Akut toxicitet

Resultaten från kontrollerade experiment med frivilliga försökspersoner tyder på att relativt höga doser styren i inandningsluften orsakar effekter på centrala nervsystemet (CNS). Sömnighet, apati och en förändrad balans rapporterades av två manliga individer under en 4 timmars exponering för 3400 mg styren/m<sup>3</sup> (800 ppm) (31).

Hos råttor och marsvin gav enstaka exponeringar för 1300 ppm styren upphov till depression, som omfattade svaghet och ostadighet. Efter exponering för 2500 ppm styren (10 timmar) blev djuren medvetlösa och efter 5000 till 10000 ppm blev de medvetlösa och dog. De viktigaste patologiska fynden hos råttor och marsvin, var allvarlig irritation av lunga, med blodansamling och ödem, blödning och leukocytinfiltration (216).

För råttor rapporterade Wolf et al (245) en akut oral (gavage) LD<sub>50</sub> dos på = 5000 mg/kg. Den högsta enstaka orala dosen som ej resulterade i mortalitet var 1600 mg/kg, medan den lägsta dosen som gav upphov till 100% mortalitet var 8000 mg/kg (216). Det förekom ingen dödlighet hos kaniner efter hudpensling med ≤ 20000 mg styren/kg i 24 timmar (85). LC<sub>50</sub> värden, varierande mellan 2700 ppm under 4 timmar (110) till 4620 ppm, under 6 timmar (19), har rapporterats från inhalationsstudier med råttor. Rapporterade LC<sub>50</sub> värden för möss är 4930 ppm under 4 timmar (213) och 2430 ppm under 6 timmar (19).

## 4.3. Subkronisk och kronisk toxicitet

Spencer et al (216) fann inga påtagliga toxiska effekter hos råttor efter oral tillförsel av 100 mg styren/kg, 5 dagar/vecka i 4 veckor. Reducerad viktökning noterades vid 500 mg/kg och ett par dödsfall vid ≥ 1000 mg/kg. Inga histopatologiska eller hematologiska effekter observerades i råttor efter oral tillförsel av ≤ 667 mg/kg i 6 månader (5 dagar/vecka); förändring i njure-, lever- och kroppsvikt observerades vid ≥ 400 mg/kg (men ej vid <133 mg/kg) (245). allvarliga toxiska effekter (mortalitet, levernekros, allvarliga lungblödningar) observerades i möss efter oral tillförsel av 1350 mg/kg varje vecka i <16 veckor (187). Skador på förmage och njurar var vanliga (incidenser ej angivna) i en kronisk studie, i vilken råttor doserats oralt med 500 mg/kg/vecka (187).

## 5. Organeffekter

### 5.1. Effekter på hud, slemhinnor och ögon

Frivilliga försökspersoner som, i en kontrollerad studie, exponerades under en timme för 376 ppm styren i inandningsluften, upplevde irritation i ögon och hals (218). Irritation i näsan förekom efter 20 minuters exponering för 920 mg/m<sup>3</sup> (216 ppm), medan inga tecken på toxicitet noterades vid exponering för 500 mg/m<sup>3</sup> (117 ppm) under 2 timmar (218). Irritation av ögon och hals observerades vid en koncentration på 800 ppm i 4 timmar (31). I en fall-kontrollstudie med laminarbetare, rapporterades irritation av slemhinnor

signifikant (P<0,01) oftare från den exponerade gruppen än från den oexponerade gruppen (95).

Hos råttor och marsvin som exponerades för 650 ppm förekom tårflöde, salivering och snuva, vilka tyder på ögon- och näsirritation (216).

### 5.2. Effekter på andningsorganen

Det finns ett flertal rapporter som behandlar irritation av luftvägarnas slemhinnor och näshålan hos arbetare som exponerats för styrenångor. Rowe et al (198) rapporterade att exponering för mindre än 1700 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) styren inte gav några tydliga symptom i näsan. Signifikanta skillnader har observerats mellan högre (20-85 mg/m<sup>3</sup>, 5-20 ppm) och lägre (<4 mg/m<sup>3</sup>, 1 ppm) exponerade grupper med avseende på akuta symptom i de lägre luftvägarna (134, 135). Inga påtagliga skillnader i lungfunktionstester kunde noteras bland styrenexponerade arbetare (9, 95). Obstruktiva lungförändringar har rapporterats i 4/21 styrenexponerade arbetare, men ingen jämförelse gjordes med kontroller (39).

Frekvensen lungobstruktion var signifikant (P<0,05) högre bland styren-metylmetakrylat arbetare (45,5%) än i referensgruppen (18,0%) (112). Förekomsten av kronisk bronkit och astmasymptom var jämförbara i exponerad och kontrollgrupp. Hos råttor förekom förändringar i epitelet i näsa och trakea efter exponering för 800 ppm styren (under 4 timmar/dag i 8 veckor). Djuren avlivades 3 veckor efter avslutad exponering. Förändringarna omfattade vacuolisering av epitelceller, nukleär pyknos, och "fall-out" av epitelceller (172). Förändringar i näsans mukosa förekom vid exponeringsnivåer ner till 50 ppm. En dag efter sista exponeringstillfället i en treveckors behandling (4 timmar/dag, 5 dagar/vecka) med 150 och 1000 ppm styren observerades en dosberoende minskning i cilieaktiviteten i trakea och näsa (172). I 12 veckan efter exponering för 150 ppm styren var slemhinnan i näsa och trakea morfologiskt fullständigt återställd. Tolv veckor efter exponering för 1000 ppm uppvisade näsans mukosa fortfarande förändrad morfologi.

### 5.3. Effekter i magtarmkanalen

Barsirov (11) rapporterade studier av matsmältningssystemet hos 130 arbetare (89 män, 41 kvinnor) inom styren-butadien gummiindustrin. Den genomsnittliga styrenkoncentrationen var 60-130 mg/m<sup>3</sup> (14-31 ppm). Butadienkoncentrationen angavs inte. Funktionstester avseende sekretion, exkretion, motoraktivitet och pepsinogenproduktion i magsäcken utfördes med 20 oexponerade personer och 80 exponerade arbetare som hade utvecklat symptom relaterade till matsmältningen, efter arbete i industrin. Trettiosex uppvisade reducerad matsmältningsfunktion, 25 hade reducerad peristaltik, och 51 uppvisade reducerad magsyra. I vidare studier diagnostiserades kronisk gastrit hos 35 av dessa arbetare.

### 5.4. Effekter på levern

Aktiviteten av serumzymer (alanin aminotransferas, ALAT; aspartat amino transferas ASAT; gammaglutamyltransferas, GGT) vilka är indikatorer på levertoxiska effekter, rapporterades som normal hos 101 styrenarbetare som

exponerats för i genomsnitt 100-300 mg/m<sup>3</sup> (23-70 ppm) (37), och var inte signifikant skild från kontroller bland 84 styrenarbetare vilka exponerats för <4 mg/m<sup>3</sup> (< 1 ppm) (222). Hos arbetare som exponerats för < 100 ppm styren hittades däremot signifikant högre halter av ALAT och ASAT än hos kontroller (9). En grupp arbetare med en exponering för 5-20 ppm styren uppvisade en signifikant högre prevalens för onormal GGT än en grupp som exponerats för < 1 ppm (134, 135). Individuer som exponerats för 50-100 ppm tenderade att ha högre serum-enzymaktiviteter än individer som exponerats för < 50 ppm (92).

I Finland uppvisade en grupp på 34 styrenexponerade och 34 kvinnliga referensarbetare inte någon skillnad i ALAT, ASAT och GGT värden när de följdes prospektivt i ett år. Styrenexponeringsnivåerna låg runt 130-170 mg/m<sup>3</sup> (30-40 ppm). Vidare var cholsyra- och chenodeoxycholsyrahalterna av samma magnitud i de båda grupperna (97). I en studie i Sverige med 23 styrenexponerade arbetare uppvisade, däremot, 11 arbetare en förhöjd halt av antingen cholsyra eller chenodeoxycholsyra eller båda (60). Exponeringshalterna var 40-200 mg/m<sup>3</sup>.

Förändringar i leverenzymaktiviteter har följts i flera djurstudier efter oral administration av styren. En ökning av "mixed function oxidase" aktiviteten i lever har rapporterats för råttor efter sju oraldoser på 450 eller 900 mg/kg/dag, men ej 270 mg/kg/dag (47), samt efter oraldoser på 200 eller 400 mg/kg under 6 dagar/vecka i 100 dagar (217). En dosberoende minskning av glutation-S-transferasaktiviteten i lever observerades efter oral dosering med 200 eller 400 mg/kg under 6 dagar/vecka i 100 dagar (217), medan både leverns och njurarnas glutation-S-transferasaktivitet sjönk signifikant efter 450 eller 900 mg/kg (men ej efter 270 mg/kg) oralt i 7 dagar (47).

I djurstudier har mindre hepatotoxiska effekter observerats efter oral tillförsel av styren. Förhöjda halter av ALAT och ASAT har påvisats och områden med fokal nekros förekom i råttlever efter dosering med 400 mg/kg under 6 dagar/vecka i 100 dagar (217). Minimala histopatologiska förändringar observerades hos hundar efter subkronisk oral exponering för styren (600 mg/kg i 560 dagar) (189, 190). I en kronisk studie, observerades små nekrotiska foci i levern hos råttor som dog vid ca 1 års ålder; dessa förändringar observerades ej hos råttor som dog senare (187).

Resultaten från inhalationsstudier stödjer resultaten efter oral exponering. Förändringar i leverenzymaktivitet observerades under en 11-veckors exponering av råttor för 300 ppm, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka (227), samt efter 7 dagars exponering för 1900 mg/m<sup>3</sup> (450 ppm), 8 timmar/dag (199, 200). Mindre histologiska leverförändringar noterades efter < 2 veckors exponering för 1300 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm), 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka (227).

Ett flertal leverenzymers substrataffinitet förändrades efter intraperitoneala styrendoser (118). En sänkning av glutationhalten i levern observerades hos laboratoriedjur efter akut styrenexponering (47, 180, 228), samt hos råttor efter oral dosering med 900 mg/kg (men ej 450 mg/kg) i 7 dagar (47), och efter subkronisk inhalationsexponering (230).

### 5.5. Effekter i njurarna

Ett antal rapporter har sammanfattat njurfunktionen hos arbetare som exponeras yrkesmässigt för alkylbenzener (5-8).

Medelvärden för albuminkoncentrationen i urinen var signifikant högre i de styrenexponerade arbetarna än i kontroller, men det fanns ingen indikation på skadade njurtubuli (5-6), och filtreringshastigheten i glomeruli var inte påverkat av styrenexponeringen (7).

Franchini et al (72) fann en förhöjd utsöndring av albumin och beta-2-mikroglobulin i urinen hos styrenexponerade manliga arbetare (exponeringsnivå ca 50 ppm; medelvärden för anställningstid 6,4 år). Vyskocil och medarbetare (232) lyckades däremot inte finna någon skillnad i urinutsöndringen av olika proteiner hos kvinnliga arbetare som exponerats för styren (medelvärden för exponeringen var ca 225 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) och för exponeringstiden 11 år) jämfört med de kvinnliga oexponerade kontrollerna.

Urinutsöndring av erythrocyter och leukocyter har inte rapporterats specifikt för styrenarbetare (8). Däremot utsöndrade alkylbenzenexponerade arbetare signifikant (P<0,02) mer erythrocyter och leukocyter än kontrollerna, och författaren anger att skillnaden mellan styrenarbetare och de som arbetar med andra organiska lösningsmedel inte var signifikant.

Jämfört med kontroller fanns det ingen signifikant skillnad i njurarnas förmåga att koncentrera urinen hos organiska lösningsmedelsarbetare eller filtreringshastigheten i glomeruli hos styrenarbetare (5, 7).

Glutationkonjugeringen av styren ger upphov till nefrotoxiska merkaptursyrederivat, vilka hämmar den organiska aniontransporten i njurtubuli (76).

### 5.6. Effekter på blod

Några författare har rapporterat en ökad prevalens för leukopeni, ibland associerat med andra hematologiska förändringar (t ex mild form av anemi), hos styrenexponerade arbetare. Andra har däremot inte funnit några hematologiska förändringar hos män som exponerats för styren (174). Hos en grupp styrenarbetare som exponerats för ≈ 70 ppm under i genomsnitt 10 år var antalet blodplättar signifikant lägre än hos arbetare som exponerats i genomsnitt 1 år (40). Ett antal andra hematologiska parametrar skiljde sig från en kontrollgrupp. En 30% ökning av antalet perifera monocyter observerades hos 20 styrenexponerade (medelkoncentration 56 mg/m<sup>3</sup>) personer som arbetade med glasfiberarmerad plast, jämfört med 22 oexponerade referenspersoner (83). Relativ lymfocytos diagnostiserades i 26 % (88/342) av arbetarna i styren/polystyrenproduktionen (134, 135). Lymfocytosincidensen ökade med exponeringstiden i den högst exponerade subgruppen (5-20 ppm). Åtskilliga andra studier har rapporterat resultat från hematologiska analyser utförda på styrenarbetare (32, 222), men låga exponeringsnivåer och bristen på jämförelser med kontrollgrupper gör det svårt att tolka dessa resultat.

### 5.7. Effekter på hjärta och blodkärl

Thiess och Friedheim (222) observerade inte några stora patologiska förändringar i elektrokardiogrammen från 84 arbetare som exponerats för styren i 1-36 år.

## 5.8. Effekter på nervsystemet

Hos styrenexponerade arbetare som uppvisat beteenderubbningar har även en signifikant ökning av abnorma EEG rapporterats (211). En märkbar förskjutning i förhållandet abnorma och normala EEG förekom när mandelsyrakoncentrationen var >700 mg/l (31 ppm, 8 timmar TWA) (98). Inom en subgrupp i denna population var nervledningsförmågan jämförbar för exponerade och kontrollgrupper. Tecken på sensorisk neuropati (ändringar i amplitud och duration hos sensoriska aktionspotentialer) har observerats i tre grupper arbetare som exponerats för <5, 47 eller 125 ppm styren (196). Försämrad nervledningsförmåga i vadbenet har uppmätts hos arbetare (125). Data stöder förekomsten av effekter på nervsystemet hos exponerade individer eftersom förhållandet ökar med ökande exponeringsdoser samt med ökande duration, och det korrelerar till hög mandelsyrakoncentration i urinen.

Ett flertal studier har behandlat reaktionstider hos arbetare som utsatts för yrkesmässig styrenexponering. I en studie (82) med 17 män som exponerades för en styrenkoncentration på 630 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm) påvisades förlängda enkla reaktionstider, både på morgonen och på eftermiddagen, jämfört med en åldersmatchad kontrollgrupp. I en annan studie med 106 arbetare på 4 arbetsplatser noterades längre och mer oregelbundna reaktionstider hos styrenexponerade arbetare jämfört med kontroller (74). Skillnaderna fanns kvar efter en natts vila. Medelvärde för styrenkoncentrationen, som bestämdes genom kontinuerliga mätningar i arbetarnas andningszon, var 57-426 mg/m<sup>3</sup> (14-100 ppm). Den genomsnittliga exponeringstiden var 2,7 år (range 0,1-11,0 år).

Ytterligare en studie med liknande uppläggning, visade på förlängda reaktionstider under arbetsdagen hos styren- och acetonexponerade båtillverkare (116). Den exponerade gruppen (7 arbetare, genomsnittlig styrenkoncentration 37 mg/m<sup>3</sup> (9 ppm) och acetonkoncentration 82 mg/m<sup>3</sup>, genomsnittlig anställningstid 10,5 år), visade igen försämring av senso-motoriska funktioner som kunde relateras till styrenexponeringar. Det förelåg en korrelation mellan försämring av reaktionstiden och det totala upptaget av styren dividerat med den uppskattade mängden fettväv.

I två studier (61, 139) har enkla reaktionstider mätts efter exponering för låga halter styren (mindre än 110 mg/m<sup>3</sup>). I den ena studien, med kvinnliga arbetare (139) observerades en långsammare reaktionstid efter exponering, men detta gällde ej de exponerade manliga arbetarna i den andra studien (61).

I studien av Cherry et al (36) undersöktes 27 arbetare (medelålder 23 år), som exponerades för en TWA halt av styren på 386 mg/m<sup>3</sup> (92 ppm). Av de psykologiska tester och beteendetester som användes, observerades en skillnad mellan den exponerade och den oexponerade gruppen endast med avseende på reaktionstider. Efter att ha tillfört nya fabriker och arbetare till studien (34, 35), kunde endast förändringar i humöret relateras till styrenexponeringen.

Flodin et al (70) studerade 21 män (medelålder 37 år) som hade arbetat i en fabrik som tillverkade armerade plastbåtar. När männen studerades första gången, var de alla anställda vid fabriken, men hade inte exponerats under en vecka. Av dessa 21 män, undersöktes 19 igen efter det att de hade varit borta från styrenexponering under ca 8 månader. Vid den första undersökningen blev 5 av 21 diagnostiserade med neurasteniskt syndrom (med symptom som abnorm trötthet

och glömska). Efter den exponeringsfria perioden på 8 månader, hade det subjektiva välmåendet förbättrats avsevärt hos alla försökspersoner utom en som vid den första undersökningen diagnostiserades med psykoorganiskt syndrom (med patologiska fynd vid psykologiska funktionstest). Exponeringsnivån hade sedan 1981 varit runt 25-50 mg/m<sup>3</sup> (8 timmar TWA).

En svag nedsättning av den sensoriska nervledningsförmågan observerades bland styrenexponerade båtillverkare i Canada (33). Andelen arbetare med nedsatt nervledningsförmåga ökade från 23 % hos de som exponerades för < 50 ppm (210 mg/m<sup>3</sup>) till 71 % hos de som exponerades för > 100 ppm (420 mg/m<sup>3</sup>). Effekter på centrala nervsystemet observerades också; den genomsnittliga reaktionstiden var reducerad hos de arbetare vars urin fortfarande innehöll mandelsyra trots avbrott i exponering under veckoslutet. Det fanns vissa tecken som tydde på att både centrala och perifera nervsystemen återhämtade sig när arbetarna flyttades från exponeringen.

I en studie avseende psykologiska funktioner hos manliga laminarbetare fanns det starkaste sambandet mellan visuomotoriska störningar och exponering (mandelsyra i urinen), medan försämrad psykomotorisk prestationsförmåga och sänkt koncentrationsförmåga var måttligt relaterade (127).

I en italiensk studie (156) användes ett neuropsykologiskt testbatteri på 50 styrenexponerade arbetare och 50 köns-, intelligens-, och åldersmatchade kontroller. Mandelsyra (MA) och fenyglyoxylysyra (PGA) användes som exponeringsindex i urin som samlades på lördagmorgon innan det neuropsykologiska testet genomfördes. Exponering-respons och exponering-effekt korrelationer observerades mellan exponeringsintensitet, indirekt mätt som summan av MA och PGA, och det neuropsykologiska testets poäng (score). Verbal inläring var signifikant försämrad hos arbetare med en MA+PGA koncentration över 150 mmol/mol kreatinin, vilket motsvarar en luftkoncentration på mer än 25 ppm styren (medexponering/dag). Verbalt minnestest och logisk-spatial förmåga var signifikant påverkad hos arbetare med MA+PGA över 300 mmol/mol kreatinin, vilket motsvarar exponeringsnivåer i luften på över 50 ppm styren.

Efter oral tillförsel av ca 900 mg/kg under 15 dagar till råttor, observerades i hjärnan signifikant förhöjda halter av noradrenalin och serotonin, samt sänkt monoaminoxidasaktivitet (93), medan förhöjd känslighet hos dopaminreceptorer noterades efter oral tillförsel av 200 och 400 mg/kg under 90 dagar (1).

Råttor som exponerats för styren via inhalation (800, 1000 och 1200 ppm, 14 timmar/dag i 3 veckor) uppvisade påtaglig hörsel förlust vid alla tre exponeringsnivåerna. Effekten studerades med beteende (conditioned avoidance) och elektrofysiologiska (brainstem auditory- evoked response) metoder (188).

Efter inhalationsexponering har förändrade enzymaktiviteter observerats i hjärnan mot slutet av 11 veckors exponering för 300 ppm, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, (208). Gliaceller påverkades ej av jämförbar exponering (206).

En tillfällig ökning av den motoriska ledningsförmågan i svansnerven hos råttor observerades efter exponering för 300 ppm, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, (210). Styrenexponering, 320 ppm i tre månader, inducerade astroglial förändringar i råttor, mätt som förhöjda koncentrationer av gliafibrillernas sura proteiner i senso-motoriska cortex samt i hippocampus (197).



## 5.9. Effekter på endokrina organ

Serumhalterna av prolaktin (PRL), och humant tillväxthormon (HGH) har rapporterats vara högre hos kvinnor som exponerats för styren (medelvärde 550 mg/m<sup>3</sup>, 130 ppm; range 65-300 ppm) än hos åldersmatchade kontroller (157).

Arfini et al (4) mätte prolaktin (PRL) respons på tyreoidestimulerande hormon (TSH) hos 16 kvinnliga styrenexponerade arbetare och på 16 kontroller. Endast en styrenexponerad arbetare uppvisade ett normalsvar på TSH, jämfört med 15 av 16 kontrollindivider. De styrenexponerade arbetarna visade ett mycket högre svar på TSH än kontrollerna. Medianutsöndringen av styrenmetaboliter i urinen var 315 mmol/mol kreatinin i prover insamlade 15 timmar efter den sista exponeringen. Hälsoeffekterna av dessa onormala neuroendokrinologiska reaktioner är inte kända, varför ytterligare studier är nödvändiga, t ex gynekologiska störningar associerade till hyperprolaktinemi, dvs oligomenorrhoea och reducerad fertilitet.

## 6. Immunotoxicitet och allergi

Det finns mycket lite information om styrens eventuella immunologiska och allergiska effekter. I en immunofores studie av Chmielewski et al (38) observerades ingen dosrelaterad skillnad i koncentrationen serumgammaglobulin bland arbetare som exponerades för olika halter styren.

Två fall av yrkesmässig astma p g a styren har beskrivits (151). Individerna klagade över hosta, andnöd och astmasymptom när de kom i kontakt med styren. Inhalationschallenge med styren producerade en omedelbar bronkospastisk reaktion som senare följdes av hudutslag i ett av fallen. Dessa två fall-rapporter antyder att styren kan vara en primär orsak till yrkesmässig astma.

## 7. Genotoxiska effekter

### 7.1. Mutagenicitet

I mutagentester med *Salmonella typhimurium* bakterier ökade inte antalet revertanter när styren testades i frånvaro av metaboliskt aktiveringssystem från mammalie lever, medan det i närvaro av metaboliskt aktivering förekom både positiva och negativa resultat (se tabell 1). Den troliga reaktive metaboliten, styren-7,8-oxid, var mutagen i *S. typhimurium* både med och utan metabolisk aktivering (24, 49, 52, 53, 57, 75, 133,150, 284). Watabe et al (235) upptäckte att en annan tänkbar styrenmetabolit, styren-3,4-oxid, var ett potent mutagen i *Salmonella*.

Resultaten från genmutationstester med styren i jäst var negativa i ett konventionellt in vitro test (12, 132), medan positiva resultat observerades med *Saccharomyces cerevisiae* när jästcellerna befann sig i logaritmisk tillväxtfas (49), samt när styren testades i en "host-mediated assay" (132). I kulturer med kinesisk hamster V 79 celler inducerade styren inga mutationer varken med eller utan metaboliserande system från råttlever (13, 132), utom då metabolisk aktivering

skedde med hjälp av isolerad, perfunderad lever (13). Styren var också positiv i ett recessivt letaltest med *Drosophila melanogaster* (56).

En ökad incidens av kromosomaberrationer p g a styrenexponering har rapporterats i kinesisk hamster CHL celler in vitro med (men ej utan) metabolisk aktivering (109, 144) samt i humanlymfocytkultur (111, 128, 129, 185). Styren ökade ej systerkromatidutbytet (SCE) i kinesisk hamster CHO celler när de testades i närvaro av råttlever S9mix. Däremot har positivt resultat observerats när erythrocyter användes för aktivering av styren (54, 166, 167). Styren inducerade också SCE i humana helblodslymfocyter i kultur (165, 170). Inhalations-exponering för styren gav upphov till en ökning av kromosomaberrationer i benmärgen hos råtta i en studie (148), medan en annan studie gav negativt resultat (214). Hos möss inducerade styren SCE och mikrokärnor efter intraperitoneal (i.p.) injektion (41-43, 168, 212). Däremot hittades inga effekter på antalet kromosomaberrationer i möss efter i.p. eller oral tillförsel av styren (133, 209, 212). Styren inducerade inte heller mikrokärnor hos kinesisk hamster (181).

En svag ökning av enkeltrådsbrott i DNA i perifer lymfocyter från styren-exponerade arbetare har rapporterats (229). En korrelation observerades mellan enkeltrådsbrott, urinutsöndring av mandelsyra samt styren glykol-koncentrationen i blodet.

Wallis och Orsen (233) har presenterat bevis på att styren kan inducera enkeltrådsbrott i DNA. Hanmöss injicerades i.p. med styrendoser på 1,7 till 10,1 mmol/kg. En timme efter dosering hade enkeltrådsbrotten i DNA från njurarna ökat, varefter brotten sjönk till kontrollnivån efter 24 timmar. Enkeltrådsbrott kunde också detekteras i DNA från hjärna och lungor, men det var mycket liten effekt på testikel-DNA. En dos-respons effekt kunde påvisas med DNA från njure.

### 7.2. Cytogenetiska effekter

Ett flertal studier visar på en ökning av kromosomaberrationer, systerkromatidutbytet (SCE) och/eller mikrokärnor hos armerad plast arbetare som exponerats för styren (3, 28, 77, 84, 100, 101, 147, 149, 158, 159, 163, 223) (se tabell 2). De flesta av dessa studier behandlar polyestertillverkning. Höga medelvärden för styrenkoncentrationerna, upp till 1260 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm), har uppmätts vid dessa tillverkningsprocesser.

Mäki-Paakkanen et al (158, 159) observerade en ökning av kromosomaberrationer hos icke-rökande arbetare som exponerades (enligt mandelsyrahalter i urinen) för ca 300 mg/m<sup>3</sup> (70 ppm) styren, men ej hos arbetare som exponerades för en genomsnittlig styrenkoncentration på 50 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm). Högstedt et al (101) har observerat att låga styrenkoncentrationer, genomsnittligt 55 mg/m<sup>3</sup> (13 ppm), ger upphov till mikrokärnor i humanlymfocyter i perifert blod. I en senare studie med styrenexponerade arbetare (medelkoncentration 56 mg/m<sup>3</sup>) kunde däremot ingen ökning av mikrokärnfrekvenser eller kromosomaberrationer observeras (83).

De undersökningar som hittills publicerats visar ingen klar korrelation mellan exponeringsnivå och antalet funna kromosomförändringar. Vissa dos-effekt förhållanden mellan aberrationer och SCE induktion, och styrenexponeringsnivån förekommer. Camurri et al (28) rapporterade att medelvärdet för aberrationer



Tabell 1. Sammanfattning av mutagenicitetstester med *S. typhimurium*

Stram	Experimentell procedur <sup>a)</sup>	Metabolisk aktivering <sup>b)</sup>	Dos (range) moler/platta	Resultat <sup>c)</sup>	Referens
TA 1535, TA 100	ST	Ingen	5 x 10 <sup>-5</sup>	-	(150)
TA 1535, TA 100	PT	RC	10 <sup>-4</sup> -10 <sup>-9</sup>	(+)	(228)
TA 1535, TA 100	ST, PT	RA, HA	upp till 10 <sup>-5</sup>	-	(218)
TA 1535, TA 100	PT	RA	10 <sup>-6</sup> -10 <sup>-9</sup>	+	(53)
TA 1535	PT	MP	10 <sup>-5</sup> -10 <sup>-9</sup>	-	(133)
TA 100	LP	RM	10 <sup>-6</sup>	+	(235)
TA 1535, TA 100	PT	RA, RC	10 <sup>-6</sup> -10 <sup>-9</sup>	-	(26)
TA 1535	PT	RA	10 <sup>-5</sup>	+	(185)
TA 1535, TA 100	PT	RA	gasformig	+	(52)
TA 1535, TA 100	PT	RA	up to 5 x 10 <sup>-6</sup>	-	(49)
TA 1535, TA 100	PT, LP	R, M, H, RA MA, HA	10 <sup>-6</sup> -10 <sup>-9</sup>	-	(59)
TA 100	PT	RA	10 <sup>-6</sup> -10 <sup>-7</sup>	-	(20)

a) ST, spot test; PT, behandling på agarplatta; LP, förinkubering i suspension

b) RC, Clophen-inducerad råttlever S-9; RA, Aroclor-inducerad råttlever S-9; RM, 3-metylkolantren-inducerad råttlever S-9; HA, Aroclor-inducerad hamsterlever S-9; R, råttlever S-9; M, muslever S-9; H, hamsterlever S-9; MP, mus-fenobarbitalinducerad lever S-9

c) +, positiv; (+), svagt positiv; -, negativ

Tabell 2. Cytogenetiska studier på blodlymfocyter från styrenexponerade arbetare

Medelvärde mg/m <sup>3</sup>	Exponeringsgrad		Medelvärde för antal exponeringsår	Resultat från cytogenetiska studier		Referenser
	Range	ppm		Kromosom-aberrationer	Mikro-kärnor	
-	up to 1260		3	+	ND	(146)
160	60-310	38	8	+	ND	(149)
197	0-1008	46	4	+	ND	(100)
	30->100		5	+	ND	(3)
	3-758		9	+	ND	(28)
200	4-900		14	+	ND	(168,222,223)
55	4-150	13	4	-	ND	(237)
190	8-190	45	8	ND	+	(101)
56		13,2	9	-	ND	(236)
102	34-263	24	11	-	ND	(84)
98	4-164	23	8	-	ND	(162)
56			8	-	ND	(158)
64			8	-	ND	(83)
			-	+	+	(248)

ND = data saknas; + = positiv; - = negativt

korrelerade till exponeringsnivån bland styrenexponerade arbetare (genomsnittlig exponering i de studerade fabrikena var 30-> 400 mg/m<sup>3</sup> eller 7-96 ppm).

Andersson et al (3) studerade två grupper arbetare med olika styrenexponering. Medelvärdena för aberrationer hos de båda grupperna skiljde sig inte åt, men författarna observerade att personliga aberrationstal och halten styrenexponering uppvisade en positiv korrelation i gruppen med de lägre exponeringsnivåerna (genomsnittet för ett 8 timmars arbetsskift multiplicerat med antalet år som anställd var 137 mg/m<sup>3</sup> eller 32 ppm). Yager et al (249) har rapporterat en signifikant ökning av SCE hos arbetare som exponerats för så låga styrenkoncentrationer i luften som 64 mg/m<sup>3</sup> (15 ppm). Grummt och Grummt (77) observerade också en ökning av kromosomaberrationer i perifera lymfocyter, som berodde på styrenkoncentrationen på arbetsplatsen.

## 8. Carcinogenicitet

### 8.1. Humanstudier

Retrospektiva kohort mortalitet och fall-kontrollstudier har utförts på arbetare som exponerats för styren (inom styren-polystyrentillverkningen samt inom den syntetiska gummiindustrin som är baserad på styren-butadien). Avsikten var att uppskatta styrens carcinogena effekt (103). I tre studier har ett samband mellan leukemi och lymfom, och styrenexponering indikerats.

I en mortalitetsanalys av 2904 amerikanska arbetare inom styren-polyester-tillverkningsindustrin, som exponerats för låga eller medelhöga styrenhalter (ej överstigande 100 ppm) observerades sex fall av leukemi (3,4 förväntat; SMR 176) och sju fall av lymfom (5,3 förväntat; SMR 132). När frekvensen analyserades, fann man sju fall av lymfatisk leukemi (1,6 förväntat), fyra fall av alla övriga leukemier (2,9 förväntat), samt fyra fall av multipelt myelom (1,6 förväntat). Det bär dock noteras att en undergrupp till kohorten tidigare även hade exponerats för benzen (176).

I en kohort med 622 engelska män som exponerats under minst ett år inom produktion, polymerisation och bearbetning av styren, fann man 3 dödsfall i non-Hodgkins lymfom (0,6 förväntat). Två av dem fanns i åldersgruppen 15-44 år (0,3 förväntat). En cancerincidens studie med samma grupp uppdagade ytterligare ett fall av lymfatisk leukemi (0,2 förväntat), och tre fall av larynxcancer (0,5 förväntat). Männerna med lymfom och leukemi hade troligen exponerats även för andra agens (såsom akrylonitril, benzen, etylenoxid), men styren var den huvudsakliga kemikalie som de exponerats för (89).

En svag ökning av cancerförekomsten i lymfatisk och blodbildande vävnad (SMR 155) noterades i en amerikansk kohort med 1662 män som varit anställda åtminstone sex månader inom styren-butadien gummiproduktionen. En undergrupp arbetare som var anställda under början av 1940-talet hade ett SMR på 212 (9 observerat, 4,3 förväntat); för endast leukemi var SMR 278 (5 observerat, 1,8 förväntat). Den genomsnittliga nivån för styrenexponeringen hade, enligt mätningar som utfördes mot slutet av uppföljningen, varit ungefär 1-2 ppm; emellertid var detta värde troligen inte representativt för hela perioden. Samtidig

exponering för 1,3-butadien samt låga halter benzen gör det svårt att peka ut styren som orsak (146).

1977 initierades vid åtta nordamerikanska fabriker, en studie med styren-butadien arbetare. Män som varit anställda i mer än ett år och hade anställts mellan 1943 och 1977 följdes fram till 1979. Analys gjordes dels på hela kohorten, dels på grupper som sammansatts efter de senaste arbetsuppgifterna (142). Kohorten uppdaterades med ytterligare fyra års uppföljning, samt vissa modifieringar av design och analys (143). I denna studie var en 50 % ökad risk för alla typer av lymfo-hematopoetisk cancer som detekterades hos tillverkningsarbetarna hänförd till leukemier och "andra lymfatiska cancer". Dessa arbetare hade ett SMR på 260 för "andra lymfatiska cancer" och ett SMR på 660 för leukemier hos svarta.

En fall-kontrollstudie inom en kohort med syntetisk styrenbutadien-gummiarbetare har utförts med avseende på lymfo-hematopoetisk cancer (201) Den yrkesmässiga exponeringen hos individer med lymfo-hematopoetisk cancer jämfördes med kontroller. Matchning gjordes med avseende på fabrik, ålder, anställningsdatum, arbetets varaktighet samt livslängd. Exponering uppskattades genom en rankad job-exponeringsmatrix. Analysen av 59 fall och 193 kontroller antydde en tvåfaldig lymfo-hematopoetisk cancer risk. De arbetare som exponerats för butadien hade en sex till åtta gånger högre risk för leukemi. Det observerade sambandet mellan styren och leukemi försvann när hänsyn togs till butadienexponeringen. En positiv tendens till ökande leukemirisk med ökande styrenexponering observerades. Risken associerad med styren ökade, efter justering för butadien, till ett oddsratio på 2,9 efter 10 år och 2,4 efter 20 år.

Det förelåg en 60-70% statistiskt icke-signifikant ökad risk för "andra lymfatiska cancer" hos arbetare som exponerats för 1,3-butadien, medan den var 20-30 % för styren.

I studien av Santos Burgoa (201), hade arbetare med hög butadienexponering och låg styrenexponering en signifikant sjufaldig risk att få "andra lymfatiska cancer"; när exponeringen av arbetaren var hög för styren och låg för butadien hade han en (icke-signifikant) risk av samma magnitud.

En engelsk kohortstudie omfattade 7949 män och kvinnor som anställdes mellan 1947-1984 vid åtta företag som tillverkade glasfiberarmerad plast vilket medförde hög styrenexponering. Kohorten uppvisade inte någon ökad mortalitet i cancer (188 observerat; 233,7 förväntat). Det var färre döda i lymfatisk och hematopoetisk cancer än väntat (6 observerat, 14,9 förväntat). Ytterligare åtta fall av lymfoma och leukemi förekom hos arbetare som fortfarande levde eller hade dött av andra orsaker. En liten förhöjning av lungcancer observerades (89 observerat, 80,1 förväntat). Analys av exponeringsnivån gav en viss indikation på ett dos-respons förhållande, men det förelåg inget entydigt förhållande med tiden från första exponeringstillfället (45).

Två kohortstudier visade inte någon ökning av lymfoma eller leukemi, eller någon annan cancer (99, 174). Båda dessa studier hade låg statistisk säkerhet eftersom kohorterna hade en ungefärlig åldersfördelning och man hade endast gjort en kort uppföljning efter påbörjad exponering.

I en fall-kontroll studie, som designats för att undersöka ett troligt samband mellan bakgrundsstrålning och akut myeloid leukemi, rapporterades tre fall av 59

efter exponering för styren och ett fall av 354 i kontrollgruppen (rate-ratio 18,9; 95% konfidensintervall, 1,9–357) (71).

## 8.2. Djurstudier

I ett flertal långtidsstudier/cancerstudier har styrenexponering lett till statistiskt signifikanta öknings av tumörincidensen vid vissa sites. I fyra olika studier observerades förhöjda tumörincidenser (44, 113, 160, 187).

I studier av Jersey et al (113) samt Conti et al (44) har det visats att inhalation av styren ger upphov till cancer i laboratoriedjur. Grupper med han- eller honråttor (Sprague Dawley) exponerades i 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, för styrenångor, 600 eller 1200 ppm (113). Den höga dosen reducerades till 1000 ppm efter 2 månader. Studien avslutades efter 24 månader. En statistiskt signifikant ökning av adenocarcinoma i bröstkörtlar observerades hos honråttor som exponerats för 600 ppm.

Det har rapporterats att inhalation av styren ökar incidensen av totala (benigna och maligna) antalet brösttumörer samt maligna brösttumörer hos Sprague Dawley vid alla studerade exponeringsnivåer (25, 50, 100, 200 och 300 ppm under 52 veckor (44). Ökningen av incidensen maligna brösttumörer var dosrelaterad. Hos råttor som exponerats för styren via magsond eller födan, observerades inte denna effekt.

Ponomarkov & Tomatis (187) gav styren i olivolja via gavage till honor (O<sub>20</sub> möss, C57B1 möss samt BDIV råttor) första gången på dag 17 under dräktigheten och därefter en gång varje vecka under avkommans livstid. En statistiskt signifikant, ökad incidens, samt tidigare uppkomst, av lungtumörer observerades i O<sub>20</sub> avkomman, men denna stam hade en hög bakgrunds nivå av tumörer. Några sällsynta tumörer observerades i BDIV avkomman. I C57B1 avkomman fanns en statistiskt signifikant förhöjning av levertumörincidensen jämfört med poolade obehandlade och "vehicle" kontroller.

I en studie utförd vid National Cancer Institute i USA (160) gavs styren (150 eller 300 mg/kg) i majsolja, dagligen via gavage till B6C3F1 möss. Exponeringen avslutades efter 78 veckor, och studien avslutades efter 91 veckor. Incidensen alveolär/bronkiolär adenoma eller carcinoma i lunga var statistiskt signifikant förhöjd i de båda exponerade grupperna, med en statistiskt signifikant dosrelaterad trend.

I en ofullständigt rapporterad studie exponerades råttor för styren via inhalation eller födan. En liten, statistiskt icke-signifikant ökning av incidensen hjärntumörer observerades (141). Sprague Dawley råttor exponerades för styren i olivolja via gavage (0,50 eller 250 mg/kg) eller via inhalation av styrenångor (0, 25, 50, 100, 200 eller 300 ppm).

## 9. Reproduktion och teratogenicitet

Studier rörande styrens effekter på reproduktionen är begränsade både till antalet och utförandet (små provstorlekar; kvaliteten hos exponeringsdata). Hemminki et al (87) fann att antalet spontana aborter var högre hos arbetare inom den finska styrenindustrin än hos alla finska kvinnor ( $p < 0,01$ ). Förhållandet mellan spontana

aborter och antalet födselar var signifikant högre ( $p < 0,001$ ) hos styrenarbetare. Emellertid kunde denna förhöjning inte verifieras i en uppföljningsstudie (86).

I en studie baserad på intervjuer avslöjades inga större skillnader mellan 67 kontroller och 67 lamineringsarbetare med styrenexponering omkring 66 ppm (96).

I en matchad fall-kontrollstudie i Finland observerades inte någon ökad risk för spontana aborter hos arbetare som preparerade polymeriserad plast eller upphettad plast gjord av styren (126). McDonald et al (145) har rapporterat en förhöjd andel (1,58; 90% konfidensintervall 1,02-2,35) observerade spontana aborter jämfört med andelen förväntade hos kanadensiska kvinnor vars arbete omfattade bearbetning av polystyren. En studie från Sverige och Norge avseende graviditetsutfallet avslöjade inte någon ökad förekomst av dödfödda eller missbildade barn hos kvinnor som arbetade inom styrentillverkning (2). Mödrar till 2/43 barn som föddes med CNS defekter i Finland under en 9 månaders period, var anställda inom den armerade plastindustrin med styrenexponering (91). Författarna uppskattade att 12 födselar kunde förväntas bland de styrenexponerade arbetarna, varför förhållandet 2/12 barn med CNS effekter var hög jämfört med det väntade förhållandet på 0,5/1000.

Lemasters et al (123) hittade inte någon statistiskt signifikant skillnad i menstruationsfunktionen mellan 174 exponerade kvinnliga arbetare och 449 kontroller. I en studie med 1050 exponerade arbetare från samma population noterades en dosrelaterad trend mot låg födselvikts hos nyfödda till styrenarbetare. Effekten var dock inte statistiskt signifikant (124).

Man hittade inga teratogena effekter av styren i råttor som exponerats oralt (153, 154), eller i råttor, möss, kaniner och hamster efter inhalationsexponering (115, 153, 155, 191). Doserna och exponeringsnivåerna var tillräckligt höga för att orsaka vissa toxiska effekter hos de gravida honorna i de studier med oral- och inhalationsexponering som utfördes av Murray et al (153-155). Fetotoxicitet (ökad incidens resorption eller döda foster) rapporterades av Kankaanpää et al (115) hos möss som exponerats för 250 ppm 6 timmar/dag på dag 6-16 under dräktigheten, och i hamster som exponerats för 1000 ppm 6 timmar/dag, dag 6-18 under dräktigheten (men ej i hamstrar som exponerats för <750 ppm).

## 10. Samband mellan exponering, effekt och respons

### 10.1. Effekter av korttidsexponering

De två huvudsakliga effekterna av korttidsexponering för styren hos människa och laboratoriedjur omfattar irritation (både hud och andningsvägar) samt effekter på centrala nervsystemet. Inhalationsexponering för 376 ppm styren under en timme resulterade i irritation i ögon och hals hos människa, samt i en förändrad neurofysiologisk funktion (svårigheter med balansen i Rombergs test) (218). Irritation i näshålan observerades efter 20 minuters exponering för 216 ppm, medan inga uppenbara tecken på toxicitet noterades vid exponering för 117 ppm i 2 timmar. Reaktionstiden var signifikant förhöjd under den sista av fyra 30-minuters exponeringar för ökande styrenkoncentrationer (50, 150, 250, och 350 ppm) (73). Resultaten från djurstudier överensstämmer med rapporterade

akutotiska effekter hos människa. Morfologiska förändringar i näshålans mukosa hos råttor har förekommit vid så låga styrenkoncentrationer som 50 ppm (171).

## 10.2. Effekter av långtidsexponering

### 10.2.1. Effekter på nervsystemet

Effekter relaterade till styrenexponering, som t ex prenarkotiska symptom, trötthet och slemhinneirritation har rapporterats (95, 134, 135, 196). I jämförelse med kontroller har förlängda reaktionstider observerats hos arbetare som exponerats för styrenkoncentrationer på mer än 150 ppm, men inte vid längre koncentrationer (82). Gamberale et al (74) noterade förlängda reaktionstider vid exponeringsnivåer på 13-101 ppm (medelkoncentrationer). Cherry et al (34) fann en korrelation mellan mandelsyrakoncentrationen och reaktionstiden vid början av ett skift. Lindström et al (127) rapporterade att förändrade psykologiska funktioner (särskilt visuomotorisk precision) var relaterade till styrenexponering. Försämringen av den visuomotoriska precisionen var påtaglig vid en mandelsyrakoncentration i urinen på 800 mg/l (motsvarande 36 ppm styren, TWA, 8-timmar). Ännu tydligare förändringar i visuomotoriska och psykomotorisk prestation uppträdde vid mandelsyrakoncentrationer i urinen på 1200 mg/l och mer (ca 55 ppm, 8 timmar TWA) (98).

Flodin et al (70) har studerat prevalensen av neurasthenisymptom bland 21 personer inom armerad plastindustrin, både under anställningstiden och efter en 8 månaders period som arbetslös. Neuroasthenisymptomen försvann efter 3-6 månader utan exponering. Styrennivåerna i fabriken hade varit låg, runt 25-50 mg/m<sup>3</sup> sedan 1980. Dessa observationer står i kontrast mot observationer gjorda av Edling och Ekberg (61), vilka inte fann några symptom på neurastheni vid exponering för en styrenkoncentration på 50 mg/m<sup>3</sup>. Skillnaden i resultat skulle kunna förklaras av skillnaderna i fysisk arbetsbelastning; de arbetare som studerades av Flodin et al (70) hade fysiskt mer krävande arbetsuppgifter än de arbetare som undersöktes av Edling och Ekberg (61).

### 10.2.2. Cytogenetiska effekter

Ett flertal studier visar att antalet kromosomaberrationer, systerkromatidutbyten och mikrokärnor ökar i perifera lymfocyter hos arbetare som exponerats yrkesmässigt för styren (se Tabell 2). Det flesta studierna kommer från armerad plastindustri, där styrenkoncentrationen i luften har legat runt 25-30 ppm eller högre. Det finns dock några studier i vilka man har försökt att studera dos-respons förhållanden även vid lägre styrennivåer. Camurri et al (28) fann att den genomsnittliga procentuella andelen lymfocyter med aberrationer ökade hos arbetare som exponerades för endast 10 ppm styren. Mäki-Paakkanen (159) fann inte någon ökning av antalet kromosomaberrationer hos män som arbetade i en fabrik med låg (runt 20 ppm) styrenexponering. Högstedt et al (101) har funnit en ökning av antalet mikrokärnor i lymfocyter vid låga styrenkoncentrationer (runt 55 mg/m<sup>3</sup>, 13 ppm). I en senare studie har däremot ingen ökning av varken mikrokärnor eller kromosomaberrationer observerats hos arbetare som exponerats för liknande styrenkoncentrationer (83). I en mycket noggrant utförd studie har Yager et al (249) funnit en ökning av SCE hos arbetare som exponerats för låga styrenkoncentrationer (ca 15 ppm).

### 10.2.3. Carcinogena effekter

I flera studier har man funnit att arbetare vid styrenbutadiengummi (SBR)-fabriker har förhöjda frekvenser lymfatisk och hematopoetisk cancer. Efter de första fallstudierna initierade NIOSH en retrospektiv kohortstudie vid två styrenbutadienfabriker. Resultaten visar att SMR för lymfatisk och hematopoetisk cancer var över 100 för gruppen med arbetare från den ena fabriken (146). En undergrupper vid denna fabrik, med högre styrenexponering hade SMR värden på 212 för de sammanlagda lymfatiska och hematopoetiska cancererna. Ott et al (176) och Matanoski et al (143) fann också förhöjda risker för lymfohematopoetisk cancer hos arbetare som exponerats i SBR-fabriker. Hodgson och Jones (89) fann ett samband mellan exponering vid styrenproduktion, -polymerisation, och-bearbetning samt leukemi och/eller lymfoma.

Den fall-kontrollstudie inom kohorten avseende lymfohematopoetisk cancer vid SBR-industrin som utförts av Santos-Burgoa (201) antyder att det föreligger en tvåfaldig lymfo-hematopoetisk cancerriik; de som varit längst anställda inom verksamhetens service, laboratorie och "utilities" hade en oddsratio för leukemi som var sex. Santos-Burgoa (201) ger butadien skulden; bristen på miljödata gör det emellertid svårt, om inte omöjligt att uppskatta den relativa betydelsen av styren och butadien. IARC (the International Agency of Research on Cancer) har klassat styren som ett troligt humancarcinogen (grupp 2 B; ref 103).

### 10.2.4. Övriga effekter

Störningar i vissa reproduktiva funktioner har beskrivits hos styrenarbetare; resultaten är dock långt ifrån avgörande. De mycket intressanta fynden rörande försämringen av den dopaminerga regleringen av hypofysens sekretion hos styrenexponerade arbetare skulle kunna förklara några av de menstruella och sexuella störningar som observerats. De neuroendokrina effekterna av styrenexponering har observerats vid styrenkoncentrationer på mer än 50 ppm.

## 11. Forskningsbehov

Väl utförda humanepidemiologiska studier med registrering av exponeringsnivåer, är nödvändiga för att utvärdera styrens eventuella betydelse för uppkomsten av lymfohematopoetisk cancer, vilken observerats hos styrenbutadien-gummi-arbetare. Andra populationer som inte exponerats för 1,3-butadien måste identifieras och studeras ytterligare epidemiologiskt.

De bevis som för närvarande finns rörande styreninducerad cancer hos försöksdjur är inadekvata p g a begränsade data från oral dosering och inhalationsstudier. Det förligger ett stort behov av ytterligare toxikologiska studier, företrädesvis vid inhalationsexponering.

Styrens eventuella möjlighet att interferera med immunoreglering bör studeras i både djur och människa.

Neuroendokrinologiska effekter orsakade av styren bör studeras ytterligare, framförallt de som är relaterade till hypotalamus funktioner.



## 12. Diskussion och utvärdering

De kritiska effekter som bör tas i beaktande vid fastställande av hygieniskt gränsvärde för styren, är de neurofysiologiska effekterna. Den carcinogena potentialen och de genetiska (kromosomala) förändringarna är ytterligare effekter som bör beaktas vid gränsvärdesbestämning.

Långtidsexponering för måttliga eller höga styrenhalter kan orsaka störningar i nervsystemets funktioner, vilket framgår av den ökade förekomsten av onormala EEG, samt reducerad nervledningsförmåga (konduktivitet) hos arbetare som yrkesmässigt exponerats för styren. Tecknen och symptomen på neurotoxicitet hos exponerade personer ökar med högre exponering och längre varaktighet. CNS funktioner såsom verbalt minnestest och logisk spatial förmåga påverkas vid koncentrationer över 50 ppm, medan verbal inlärningsförmåga skadades redan vid 25 ppm och uppåt.

Symptom på neurasteni har beskrivits hos en grupp arbetare med måttlig fysisk arbetsbelastning, men inte i en grupp med lätt fysisk belastning. I den första gruppen var exponeringen mindre än 25 ppm, medan den andra gruppen möjligen hade exponerats för mer än de 25 ppm som indikerats.

De nyligen utförda epidemiologiska studierna på styrenbutadiengummi (SBR) arbetare tyder på en ökad risk för lymfo-hematopoetisk cancer. Det är emellertid svårt att för närvarande utvärdera styrens betydelse i detta sammanhang. Arbetare inom SBR-industrin exponeras även för andra potentiella carcinogener som t ex 1,3-butadien. I experimentella studier finns det vissa (enligt IARC "begränsade") evidens för att styren är ett carcinogen. De andra evidensen, ökad incidens av kromosomaberrationer hos arbetare som exponerats för styren, samt de preliminära evidensen med DNA addukter i lymfocyter från styrenexponerade individer, stöder antagandet att styren är ett humancarcinogen. Enligt den utvärdering av all tillgänglig information, som gjorts vid IARC är styren ett troligt humancarcinogen (103).

Styren är ett välkänt experimentellt clastogen. Hos arbetare som är anställda inom den armerade plastindustrin och exponerade för höga styrenhalter, har det visats i ett flertal studier från olika länder (se Tabell 2) att de har ett förhöjt antal kromosomförändringar i sina lymfocyter. Det finns inga entydiga bevis för ett dos-respons förhållande. Dock har ökningarna i kromosomaberrationer observerats i populationer som exponerats inom armerade plastindustri för styrenhalter överstigande 25 ppm.

Svårigheten att demonstrera ett tydligt dos-respons förhållande skulle kunna bero på faktorer som vår oförmåga att identifiera den relevanta exponeringsparametern; den genomsnittliga exponeringsnivån är knappast det känsligaste måttet. Höga tillfälliga exponeringstoppar kan tänkas ha större betydelse än TWA-värdet.

Styren oxideras till styren-7,8-oxid, ett mutagen och ett djurcarcinogen, som med hjälp av lämpliga enzymssystem metaboliseras vidare till styren glykol, mandel- och fenyglyoxylysyra. Den föreslagna mekanismen för styreninducerad genotoxicitet är den kovalenta bindningen av styren 7,8-oxid till DNA. Det finns preliminära evidens för att detta även äger rum hos människan (130, 131). Induktion och inhibition av de enzym som är ansvariga för bildningen och

inaktiveringen av epoxiden kan modifiera styrens toxicitet, och detta kan också vara en källa till interindividuell variabilitet i känslighet.

## 13. Sammanfattning

H. Vainio: 93. Styren. Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1990:49 pp 1-41.

I detta dokument har relevanta data sammanfattats i avsikt att fastställa gränsvärden för yrkesmässig styrenexponering. Av de effekter som beskrivits, bör hänsyn tas till styrens neuropsykologiska effekter, samt dess cytogenetiska effekter och potentiella carcinogenicitet, när hygieniska gränsvärden fastställs.

252 referenser.

En engelsk version finns i Arbete och Hälsa.

Nyckelord: Styren, hygieniska gränsvärden, neuropsykiatriska effekter, carcinogenicitet, mutagenicitet.

## 14. Summary

H. Vainio: 93. Styrene. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1990:49 pp 1-41.

In this document relevant data are summarized for the purpose of establishing permissible levels of occupational exposure to styrene. Of the effects described, the neuropsychologic effects of styrene, in conjunction with its cytogenetic effects and the potential carcinogenicity of styrene, should be taken into consideration in the setting of occupational exposure limits.

In Swedish. 252 references.

An English version is available in Arbete och Hälsa.

Key words: styrene, occupational exposure limits, neuropsychiatric effects, carcinogenicity, mutagenicity.

## 15. Referenser

1. Agrawal AK, Srivastava SP, Seth PK. Effect of styrene on dopamine receptors. Bull Environ Contam Toxicol 29 (1982) 400-403.
2. Ahlborg G, Bjerkedal T, Egeaen J. Delivery outcome among women employed in the plastics industry in Sweden and Norway. Am J Ind Med 12 (1987) 507-517.
3. Anderson HC, Tranberg EA, Uggla AH, Zetterberg G. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of men occupationally exposed to styrene in a plastic-boat factory. Mutat Res 73 (1980) 387-402.

4. Arfini G, Mutti A, Vescovi P, Ferroni C, Ferrari M, Giaroli C, Passeri M, Franchini I. Impaired dopaminergic modulation of pituitary secretion in workers occupationally exposed to styrene: Further evidence from PRL response to TRH stimulation. *J Occup Med* 29 (1987) 826-830.
5. Askergren A, Allgen LG, Karlsson C, Lundberg I, Nyberg E. Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. I. Excretion of albumin and beta-2-microglobulin in the urine. *Acta Med Scand* 209 (1981) 479-483.
6. Askergren A, Allgen LG, Bergström J. Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. II. The effect of desmopressin in a concentration test and the effect of exposure to organic solvents on renal concentrating ability. *Acta Med Scand* 209 (1981) 485-488.
7. Askergren A, Brandt R, Gullquist R, Silk B, Strandell T. Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. IV. Effect on chromium(Cr-51)-EDTA clearance. *Acta Med Scand* 210 (1981) 373-376.
8. Askergren A. Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. III. Excretion of cells in the urine. *Acta Med Scand* 210 (1981) 103-106.
9. Axelson O, Gustavson J. Some hygienic and clinical observations on styrene exposure. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 215-219.
10. Bardodej Z, Bardodejova E. Biotransformation of ethylbenzene, styrene and alpha-methylstyrene in man. *Am Ind Hyg Assoc J* 31 (1970) 206-209.
11. Basirov AA. Biochemical indexes of the gastric juice in the early diagnosis of stomach illnesses under the effect of toxic substances (1,3-butadiene and styrene). *Azerb Med Zh* 52 (1975) 60-66 (in Russian).
12. Bauer C, Leporini C, Bronzetti G, Corsi C, Nieri R, Tonarelli S. The problem of negative results for styrene in the in vitro mutagenesis test with metabolic activation (microsomal assay). Behavior of epoxide hydrolase in the incubation mixtures. *Boll-Soc Ital Biol Sper* 56 (1980) 2200-2205.
13. Beije B, Jenssen D. Investigation of styrene in the liver perfusion/cell culture system. No indication of styrene 7,8-oxide as the principal mutagenic metabolite produced by the intact rat liver. *Chem-Biol Interact* 39 (1982) 57-76.
14. Bergman K. Exposure to styrene in plastic boat industry, INTechnical-hygienic study. *Arbete och Hälsa* 3 (1977) 1-9 (in Swedish).
15. Bergman K. Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 5 (1979) 1-263.
16. Berode M, Droz PO, Guillemin M. Human exposure to styrene. VI. Percutaneous absorption in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 55 (1985) 331-336.
17. Berode M, Boillat MA, Droz PO, Guillemin M. Effect of alcohol on the kinetics of styrene and its metabolites in volunteers and in workers. *Appl Ind Hyg* 1 (1986) 25-28.
18. Bencev I, Rizov N. Gas-chromatographic method for styrene determination in blood (head-space method). *Probl Hig* 6 (1981) 88-91.
19. Bonnet P, Morele Y, Raoult G, Zissu D, Gradiski D. Determination of the median lethal concentration of the main aromatic hydrocarbons in rats. *Arch Mal Prof Med Trav Secur Soc* 43 (1982) 261-265.
20. Brams A, Buchet HP, Crutzen-Fayt MC, De Meester C, Lauwerys R, Leonard A. A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the Salmonella assays and the SOS chromotest (Kit procedure). *Toxicol Lett* 38 (1987) 123-133.
21. Brighton CA, Pritchard G, Skinner GA. Styrene polymers: Technology and environmental aspects. Applied Science Publishers Ltd, London 1979, p 284.
22. Brooks SM, Anderson L, Emmett E, Carson A, Tsay JY, Elia V, Buncher R, Karbowsky R. The effects of protective equipment on styrene exposure in workers in the reinforced plastics industry. *Arch Environ Health* 35 (1980) 278-294.
23. Brydson JA. *Plastic Materials*. Butterworth Scientific, London 1982, p 386-422.
24. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Evaluation of the exposure of workers to styrene by determining its urinary metabolites: mandelic and phenylglyoxylic acids. I. Technique for determining metabolites by gas chromatography. *Arch Malad Professionnelles* 35 (1974) 511-516.
25. Burnett RD. Evaluation of charcoal sampling tubes. *Am Ind Hyg Assoc J* 37 (1976) 37-45.
26. Busk L. Mutagenic effects of styrene and styrene oxide. *Mutat Res* 67 (1979) 201-208.
27. Byfält-Nordqvist M, Löf A, Osterman-Golkar S, Wallis SAS. Covalent binding of styrene and styrene-7,8-oxide to plasma proteins, hemoglobin and DNA in the mouse. *Chem-Biol Interact* 55 (1985) 63-73.
28. Camurri L, Codeluppi S, Pedroni C, Scardueli L. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in workers exposed to styrene. *Mutat Res* 119 (1983) 361-367.
29. Caperos JR, Humbert B, Droz PO. Exposition au styrène. Bilan de l'absorption, de l'excretion et du métabolisme sur des sujets humains. *Int Arch Occup Environ Health* 42 (1979) 223-230.
30. Carlsson A. Distribution and elimination of carbon-14-styrene in rat. *Scand J Work Environ Health* 7 (1981) 45-50.
31. Carpenter CP, Shaffer CB, Weil CS, Smyth HF. Studies on the inhalation of 1,3-butadiene with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. *J Ind Hyg Toxicol* 26 (1944) 69-78.
32. Checkoway H, Williams TM. A hematology survey of workers at a styrene-butadiene synthetic rubber manufacturing plant. *Am Ind Hyg Assoc J* 43 (1982) 164-169.
33. Cherry N, Gaurin D. Neurotoxic effects of styrene: further evidence. *Br J Ind Med* 47 (1990) 29-37.
34. Cherry N, Rodgers B, Venables H, Waldron HA, Wells GG. Acute behavioral effects of styrene exposure: A further analysis. *Br J Ind Med* 38 (1981) 346-350.
35. Cherry N, Venables H, Waldron HA. The acute behavioural effects of solvent exposure. *J Soc Occup Med* 33 (1983) 13-18.
36. Cherry N, Waldron HA, Wells GG, Wilkerson RT, Wilson HK, Jones S. An investigation of the acute behavioral effects of styrene on factory workers. *Br J Ind Med* 37 (1980) 234-240.
37. Chmielewski J, Hac E. Clinical and experimental research into the pathogenesis of toxic effects of styrene. IV. Estimation of liver functions in persons exposed to the action of styrene during their work. *Bull Inst Marit Trop Med Gdynia* 27 (1976) 69-74.
38. Chmielewski J, Mikulski P, Uselis J, Wiglusz R. Rating of the exposure to styrene of persons working at the production of polyester laminates. *Biul Inst Med Morskiej Gdanska* 24 (1973) 203-209.
39. Chmielewski J, Renke W. Clinical and experimental studies on the pathogenesis of toxic effects of styrene. II. The effect of styrene on the respiratory system. *Bull Inst Marit Trop Med Gdynia* 26 (1975) 299-302.
40. Chmielewski J, Renke W. Clinical and experimental research into the pathogenesis of toxic effects of styrene. III. Morphology, coagulation and fibrinolysis systems of the blood in persons exposed to the action of styrene during their work. *Bull Inst Marit Trop Med Gdynia* 27 (1976) 63-67.
41. Conner MK, Alarie Y, Dombroske RL. Sister chromatid exchange in regenerating liver and bone marrow cells of mice exposed to styrene. *Toxicol Appl Pharmacol* 50 (1979) 365-367.
42. Conner MK, Alarie Y, Dombroske RL. Sister chromatid exchange in murine alveolar macrophages, bone marrow, and regenerating liver cells induced by styrene inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 55 (1980) 37-42.
43. Conner MK, Alarie Y, Dombroske RL. Multiple tissue comparisons of sister chromatid exchanges induced by inhaled styrene. *Environ Sci Res* 24 (1982) 433-441.

44. Conti B, Maltoni C, Perino G, Ciliberti A. Long-term carcinogenicity bioassays on styrene administered by inhalation, ingestion and injection and styrene oxide administered by ingestion in Sprague-Dawley rats, and paramethylstyrene administered by ingestion in Sprague-Dawley rats and Swiss mice. *Ann N Y Acad Sci* 534 (1988) 203-234.
45. Cozzon D, Osmond C, Pannett B, Simmonds S, Winter PD, Ackeson ED. Mortality of workers exposed to styrene in the manufacture of glass-reinforced plastics. *Scand J Work Environ Health* 13 (1987) 94-99.
46. Das K, Srivastava SP, Seth PK. Effect of styrene on glutathione content and some xenobiotic-metabolizing enzymes of rat kidney. *Acta Pharmacol Toxicol* 52 (1983) 47-50.
47. Das M, Dixit R, Mushtaq M, Srivastava SP, Seth PK. Effect of styrene on hepatic mixed function oxidase, glutathione content and glutathione-S-transferase activity in rats. *Drug Chem Toxicol* 4 (1981) 219-227.
48. Das M, Seth PK, Mukhtar H. Effect of certain neurotoxins and mixed function oxidase modifiers on glutathione-S-transferase activity of rat brain. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 33 (1981) 377-380.
49. De Flora S. Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis* 2 (1981) 283-298.
50. Delbressine LPC, Van Bladeren PJ, Smeets FLM, Seutter-Berlage F. Stereoselective oxidation of styrene to styrene oxide in rats as measured by mercapturic acid excretion. *Xenobiotica* 11 (1981) 589-594.
51. Del Carratore R, Bronzetti G, Bauer C, Corsi C, Nieri R, Paolini M, Giagoni P. Cytochrome P-450 factors determining synthesis in strain D7 *Saccharomyces cerevisiae*. An alternative system to microsomal assay. *Mutat Res* 121 (1983) 117-123.
52. De Meester C, Duverger-Van Bogaert M, Lambotte-Vandepaer M, Mercier M, Poncelet F. Mutagenicity of styrene in the Salmonella typhimurium test system. *Mutat Res* 90 (1981) 443-450.
53. De Meester C, Poncelet F, Roberfroid M, Rondelet J, Mercier M. Mutagenicity of styrene and styrene oxide. *Mutat Res* 56 (1977) 147-152.
54. De Raat WK. Induction of sister chromatid exchanges by styrene and its presumed metabolite styrene oxide in the presence of rat liver homogenate. *Chem-Biol Interact* 20 (1978) 163-170.
55. Dietrich MW, Chapman LM, Mieux JP. Sampling for organic chemicals in workplace atmosphere with porous polymer beads. *Am Ind Hyg Assoc J* 39 (1978) 385-392.
56. Donner M, Sorsa M, Vainio H. Recessive lethals induced by styrene and styrene oxide in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 67 (1979) 373-376.
57. Drinkwater NR, Miller JA, Miller EC, Yang NC. Covalent intercalative binding to DNA in relation to the mutagenicity of hydrocarbon epoxides and N-acetoxy-2-acetylaminofluorene. *Cancer Res* 38 (1978) 3247-3255.
58. Drummond L, Caldwell J, Wilson HK. The metabolism of ethylbenzene and styrene to mandelic acid: stereochemical considerations. *Xenobiotica* 19 (1989) 199-207.
59. Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGreger D, Mortelmans K, Rosenkranz HS, Simmon VF. Reproducibility of microbial mutagenicity assays. Testing of carcinogens and noncarcinogens in Salmonella typhimurium and Escherichia coli. *Environ Mutagen* 7 (1985) suppl 5, 1-284.
60. Edling C, Tagesson C. Raised serum bile acid concentrations after occupational exposure to styrene: a possible sign of hepatotoxicity? *Br J Ind Med* 41 (1984) 257-259.
61. Edling C, Ekberg K. No acute behavioural effects of exposure to styrene: a safe level of exposure? *Br J Ind Med* 42 (1985) 301-304.
62. Elia VJ, Anderson LA, MacDonald TJ et al. Determination of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids in styrene exposed workers and a control population. *Am Ind Hyg Assoc J* 41 (1980) 922-926.
63. Engström J, Bjurström R, Åstrand I, Övrum P. Uptake, distribution and elimination of styrene in man. Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 315-323.
64. Engström J, Åstrand I, Wigaeus E. Exposure to styrene in a polymerization plant. Uptake in the organisms and concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 324-329.
65. Engström K, Härkönen H, Kalliokoski P, Rantanen J. Urinary mandelic acid concentration after occupational exposure to styrene and its use as a biological exposure test. *Scand J Work Environ Health* 2 (1976) 21-26.
66. Engström K, Rantanen J. A new gas chromatographic method for determination of mandelic acid in urine. *Int Arch Arbeitsmed* 33 (1974) 163-167.
67. Fernandez JG, Caperos JR. Styrene exposure. I. An experimental study of pulmonary absorption and excretion in human subjects. *Int Arch Occup Environ Health* 40 (1977) 1-12.
68. Fiserova-Bergerova V, Teisinger J. Pulmonary styrene vapor retention. *Ind Med Surg* 3 (1965) 620-622.
69. Flek J, Sedivek V. Simultaneous gas chromatographic determination of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids using diazomethane derivatization. *Int Arch Occup Environ Health* 45 (1980) 181-188.
70. Flodin U, Ekberg K, Andersson L. Styrene - (110mg/m<sup>3</sup>). *Br J Ind Med* (in press).
71. Flodin U, Fredriksson M, Axelson O, Persson B, Hardell L. Background radiation, electrical work, and some other exposures associated with acute myeloid leukemia in a case-referent study. *Arch Environ Health* 41 (1986) 77-84.
72. Franchini I, Cavatorta A, Falzoi M, Lucertini S, Mutti A. Early indicators of renal damage in workers exposed to styrene. *Int Arch Occup Environ Health* 52 (1983) 1-9.
73. Gamberale F, Hultengren M. Exposure to styrene. II. Psychological functions. *Work Environ Health* 11 (1974) 86-93.
74. Gamberale F, Lisper HO, Anshelm-Olson B. Effect of styrene gases on reaction time among workers in plastic boat industry. *Arbete och Hälsa* 1975:8, 23 (cited in WHO, 1982)
75. Glatt HR, Oesch F, Frigerio A, Garattini S. Epoxides metabolically produced from some known carcinogens and from some clinically used drugs. I. Differences in mutagenicity. *Int J Cancer* 16 (1975) 787-797.
76. Graan AG, Malick MA. Structure-nephrotoxicity relationships of glutathione pathway intermediates derived from organic solvents. *Toxicology* 56 (1989) 47-61.
77. Grummt T, Grummt H-J. Studies on chromosome aberrations and unscheduled DNA synthesis in blood lymphocytes of workers exposed to styrene. In EEMS XVIII Annual Meeting, Bulgaria, Varna, October 3-8, 1988.
78. Guillemin MP, 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.
79. Guillemin M P, Bauer D. Biological monitoring of exposure to styrene by analysis of combined urinary mandelic and phenylglyoxylic acids. *Am Ind Hyg Assoc J* 39 (1978) 873-879.
80. Guillemin MP, 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.
81. Guillemin MP, Berode M. Biological monitoring of styrene: A review. *Am Ind Hyg Assoc J* 49 (1988) 497-505.
82. Götell P, Axelson O, Lindelof B. Field studies on human styrene exposures. *Work Environ Health* 9 (1972) 76-83.

83. Hagmar L, Högstedt B, Welinder H, Karlsson A, Rassner F. Cytogenetic and hematological effects in plastics workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 15 (1989) 136-141.
84. Hansteen I-L, Jelmert O, Torgrimsen T, Firsund B. Low human exposure to styrene in relation to chromosome breaks, gaps and sister chromatid exchanges. *Hereditas* 100 (1984) 87-91.
85. Harton EE Jr, Rawl RR. Toxicological and skin corrosion testing of selected hazardous materials. U S Dept Commerce, Dept Transportation. Office of Hazardous Materials Operation. PB-264975, 1976.
86. Hemminki K, Lindbohm M-L, Hemminki T, Vainio H. Reproductive hazards and plastics industry. In Järvisalo J, Pfäffli P, Vainio H (Eds). *Industrial Hazards of Plastics and Synthetic Elastomers*. Alan R Liss, New York (1984) 79-87.
87. Hemminki K, Franssila E, Vainio H. Spontaneous abortion among female chemical workers in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 45 (1980) 123-126.88. Hemminki K. Covalent binding of styrene oxide to amino acids, human serum proteins and hemoglobin. In Sorsa M, Norppa H (Eds). *Monitoring of Occupational Genotoxicants*. Alan R Liss, New York (1986) 159-168.
89. Hodgson JT, Jones RD. Mortality of styrene production polymerization and processing workers at a site in northwest England. *Scand J Work Environ Health* 11 (1985) 347-352.
90. Hoff A, Jacobsson S, Pfäffli P, Zitting A, Frostling H. Degradation products of plastics. *Scand J Work Environ Health* 8 (1982) suppl 2, 60.
91. Holmberg PC. Central nervous defects in two children of mothers exposed to chemicals in the Reinforced Plastics Industry. *Scand J Work Environ Health* 3 (1977) 212-214.
92. Hotz PA, Guillemin M, Lob M. Hepatic and renal effect due to the exposure to styrene in the polyester industry. *Toxicol Lett* 6 (1980) 58 (abstract).
93. Husain R, Srivastava SP, Mustaq M, Seth PK. Effect of styrene on levels of serotonin, noradrenaline, dopamine and activity of acetyl cholinesterase and monoamine oxidase in rat brain. *Toxicol Lett* 7 (1980) 47-51.
94. Härkönen H, Kalliokoski P, Hietala S, Hernberg S. Concentrations of mandelic and phenylglyoxylic acid in urine as indicators of styrene exposure. *Work Environ Health* 11 (1974) 162-165.
95. Härkönen H. Relationships of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations. *Int Arch Occup Environ Health* 40 (1977) 231-239.
96. Härkönen H, Holmberg PC. Obstetric histories of women occupationally exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 8 (1982) 74-77.
97. Härkönen H, Lehtiniemi A, Aitio A. Styrene exposure and the liver. *Scand J Work Environ Health* 10 (1984) 59-61.
98. Härkönen H, Lindström K, Seppäläinen A-M, Hernberg S. Exposure-response relationship between styrene exposure and central nervous functions. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 53-59.
99. Härkönen H, Tola S, Korkala M-L, Hernberg S. Congenital malformations, mortality and styrene exposure. *Ann Acad Med Singapore* 13 (1984):suppl 2, 404-407.
100. Högstedt B, Hedner K, Mark-Vendel E, Mitelman F, Schuetz A, Skerfving S. Increased frequency of chromosome aberrations in workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 5 (1979) 333-335.
101. Högstedt B, Åkersson B, Axell K, Gullberg B, Mitelman F, Pero RW, Skerfving S, Welinder H. Increased frequency of lymphocyte micronuclei in workers producing reinforced polyester resin with low exposure to styrene. *Scand J Work Environ Health* 9 (1983) 241-246.
102. IARC (International Agency for Research on Cancer). *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans: Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein*. IARC, Lyon, France, Vol 20 (1979).
103. IARC (International Agency for Research on Cancer). *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs volumes 1 to 42*. IARC, Lyon, France, Suppl 7 (1987) 345-347.
104. Ikeda M, Hirayama T. Possible metabolic interaction of styrene with organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 41-46.
105. Ikeda M, Koizumi A, Miyasaka M, Watanabe T. Styrene exposure and biologic monitoring in FRP production plants. *Int Arch Occup Environ Health* 49 (1982) 325-339.
106. Ikeda M, Ohtsuji H, Imamura T. In vivo suppression of benzene and styrene oxidation by coadministered toluene in rats and effects of phenobarbital. *Xenobiotica* 2 (1972) 101-106.
107. Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, Capodaglio E. Toluene and styrene in urine as biological exposure indices. *Ann Conf Ind Hyg* 12 (1985) 351-355.
108. IPCS (International Programme on Chemical Safety). *Environmental Health Criteria 26: Styrene*. IPCS, Geneva, Switzerland 1983.
109. Ishidate M, Yoshikawa K. Chromosome aberration tests with Chinese hamster cells in vitro with and without metabolic activation: A comparative study on mutagens and carcinogens. In *Further Studies in the Assessment of Toxic Actions*. *Arch Toxicol* (1980) Suppl 4, 41-44.
110. Jaeger RJ, Conolly RB, Murphy SD. Toxicity and biochemical changes in rats after inhalation exposure to 1,1-dichloroethylene, bromobenzene, styrene, acrylonitrile or 2-chlorobutadiene. *Toxicol Appl Pharmacol* 29 (1974) 81 (abstract).
111. Jantunen K, Mäki-Paakkanen J, Norppa H. Induction of chromosome aberrations by styrene and vinylacetate in cultured human lymphocytes: dependence on erythrocytes. *Mutat Res* 159 (1986) 109-116.
112. Jedrychowski W. Styrene and methyl methacrylate in the industrial environment as a risk factor of chronic obstructive lung disease. *Int Arch Occup Environ Health* 51 (1982) 151-157.
113. Jersey G, Balmer M, Quast J et al. Two-year Chronic Inhalation Toxicity and Carcinogenicity Study on Monomeric Styrene in Rats. Dow Chemical Study for Manufacturing Chemists Association, December 6, 1978.
114. Kalliokoski P, Pfäffli P. Charcoal sampling method for determining the concentration of styrene in air. *Scand J Work Environ Health* 1 (1975) 193-198.
115. Kankaanpää JT, Elovaara E, Hemminki K, Vainio H. The effect of maternally inhaled styrene on embryonal and fetal development in mice and Chinese hamsters. *Acta Pharmacol Toxicol* 47 (1980) 127-129.
116. Kjellberg A, Wigaeus E, Engström J, Åstrand I, Ljungquist E. Long-term effects of exposure to styrene in a polyester plant. *Arbete och Hälsa*, 1979;18, 25 (cited in WHO, 1982).
117. Korn M, Wodarz R, Drysch K, Schoknecht W, Schmal FW. Stereometabolism of styrene in man: Gas chromatographic determination of phenylethyleneglycol elastomers and phenylethanol isomers in the urine of occupationally-exposed persons. *Arch Toxicol* 58 (1985) 110-114.
118. Lambotte-Vandepaer M, Duverger-van Bogaert M, De Meester C, Noel G, Poncelet F, Roberfroid M, Mercier M. Styrene induced modifications of some rat liver enzymes involved in the activation and inactivation of xenobiotics. *Biochem Pharmacol* 28 (1979) 1653-1659.
119. Latif F, Moschel RC, Hemminki K, Dipple A. Styrene oxide as a stereochemical probe for the mechanism of aralkylation at different sites on guanosine. *Chemical Res Toxicol* 1 (1988) 364-369.
120. Leibman KC. Metabolism and toxicity of styrene. *Environ Health Perspect* 11 (1975) 115-119.
121. Leibman KC, Ortiz E. Epoxide intermediate in microsomal oxidation of olefins to glycols. *J Pharmacol Exp Ther* 173 (1970) 242-246.
122. Leithe W. *Analysis of air pollutants*. Ann Arbor, Ann Arbor Science Publishers, (1971) 246.



123. Lemasters GK, Hagen A, Samuels SJ. Reproductive outcomes in women exposed to solvents in 36 reinforced plastics companies. I. Menstrual dysfunction. *J Occup Med* 27 (1985) 490-494.
124. Lemasters GK, Samuels SJ, Morrison JA, Brooks SM. Reproductive outcomes of pregnant workers employed at 36 reinforced plastics companies. II. Lowered birth weight. *J Occup Med* 31 (1989) 115-120.
125. Lilis R, Lorimer WV, Diamond S, Selikoff IL. Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. *Environ Res* 15 (1978) 133-138.
126. Lindbohm M-L, Hemminki K, Kyyrönen P. Spontaneous abortions among women employed in the plastics industry. *Am J Ind Med* 8 (1985) 579-586.
127. Lindström K, Härkönen H, Hernberg S. Disturbances in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 3 (1976) 129-139.
128. Linnainmaa K, Meretoja T, Sorsa M, Vainio H. Cytogenetic effects of styrene and styrene oxide on human lymphocytes and *Allium cepa*. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 156-162.
129. Linnainmaa K, Meretoja T, Sorsa M, Vainio H. Cytogenetic effects of styrene and styrene oxide. *Mutat Res* 58 (1978) 277-286.
130. Liu SF, Rappaport SM, Pongracz K, Bodell WJ. Detection of styrene oxide - DNA adducts in lymphocytes of a worker exposed to styrene. In Bartsch H, Hemminki K, O'Neill IK (Eds). *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention*. IARC, Lyon, Scientific Publications No.89 (1988) 217-222.
131. Liu SF, Rappaport SM, Rasmussen J. Detection of styrene oxide-DNA adducts by 32P-postlabeling. *Carcinogenesis* 9 (1988) 1401-1404.
132. Loprieno N, Abbondandolo A, Barale R et al. Mutagenicity of industrial compounds: Styrene and its possible metabolite styrene oxide. *Mutat Res* 40 (1976) 317-324.
133. Loprieno N, Prescuitini S, Shrana I. Mutagenicity of industrial compounds and DNA repair induction analyses. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 169-178.
134. Lorimer WV, Lilis R, Nicholson WJ. Clinical studies of styrene workers: Initial findings. *Environ Health Perspect* 17 (1976) 171-181.
135. Lorimer WV, Lilis R, Fischbein A, Daum S, Anderson H, Wolff MS, Selikoff IJ. Health status of styrene-polystyrene polymerization workers. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) Suppl 2, 220-226.
136. Löf A, Gullstrand E, Lundgren E, Byfält-Nordqvist M. Occurrence of styrene glycol in mouse after the administration of styrene. *Scand J Work Environ Health* 10 (1984) 179-187.
137. Löf A. Toxicokinetics of styrene. Biotransformation and covalent binding. *Arbete och Hälsa* 1986:6.
138. Löf A, Lundgren E, Nydahl E, Nordqvist MB. Biological monitoring of styrene metabolites in blood. *Scand J Work Environ Health* 12 (1986) 70-74.
139. Mackay CJ, Kelman GR. Choice reaction time in workers exposed to styrene vapour. *Human Toxicol* 5 (1986) 85-89.
140. Malonova H, Bardoděj Z. Urinary excretion of mercapturates or a biological indicator of exposure to electrophilic agents. *J Hyg Epid Microbiol Immunol* 27 (1983) 319-328.
141. Maltoni C, Cilberti A, Carrietti D. Experimental contributions in identifying brain potential carcinogens in the petrochemical industry. *Ann N Y Acad Sci* 381 (1982) 216-249.
142. Matanoski GM, Schwartz L. Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *J Occup Med* 29 (1987) 675-680.
143. Matanoski GM, Santos-Burgoa C, Zeger S, Schwartz L. Nested case-control study of lymphopoietic cancers in workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry. Report to International Institute of Synthetic Rubber Producers Inc, 1988.
144. Matsuoka A, Hayashi M, Ishidate M Jr. Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix in vitro. *Mutat Res* 66 (1979) 277-290.
145. McDonald AD, Lavoie J, Coté R, McDonald JC. Spontaneous abortions in women employed in plastics manufacture. *Am J Ind Med* 14 (1988) 9-14.
146. Meinhardt TJ, Lemm RA, Crandall MS, Young RJ. Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies. *Scand J Work Environ Health* 8 (1982) 250-259.
147. Meretoja T, Vainio H, Sorsa M, Härkönen H. Occupational styrene exposure and chromosomal aberrations. *Mutat Res* 56 (1977) 193-197.
148. Meretoja T, Vainio H, Järventaus H. Clastogenic effects of styrene exposure on bone marrow cells of rats. *Toxicol Lett* 1 (1978) 315-318.
149. Meretoja T, Järventaus H, Sorsa M, Vainio H. Chromosome aberrations in lymphocytes of workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 259-264.
150. Milvy P, Garro A J. Mutagenic activity of styrene oxide (1,2-epoxyethylbenzene), a presumed styrene metabolite. *Mutat Res* 40 (1976) 15-18.
151. Moscato G, Biscaldi G, Cottica D, Pugliese F, Candura A, Candura F. Occupational asthma due to styrene: two case reports. *J Occup Med* 29 (1987) 957-960.
152. Moschel RC, Hemminki K, Dipple A. Hydrolysis and rearrangement of O6-substituted guanosine products resulting from reaction of guanosine with styrene oxide. *J Org Chem* 51 (1986) 2952-2955.
153. Murray FJ, John JA, Balmer MF, Schwetz BA. Teratologic evaluation of styrene given to rats and rabbits by inhalation or by gavage. *Toxicology* 11 (1978) 335-343.
154. Murray FJ, John JA, Haberstroh HD, Nitschke KD, Smith FA, Kociba RJ, Olson KJ, Schwetz BA. Teratologic evaluation of styrene monomer administered to rats by gavage. Dow Chemical Study for Manufacturing Chemists Association, August 26, 1976.
155. Murray FJ, John JA, Smith FA, Nitschke KD, Crawford AA, McBride JG, Balmer MF, Quast JF, Rampy LW, Schwetz BA. Teratologic evaluation of inhaled styrene monomer in rats and rabbits. Dow Chemical Study for Manufacturing Chemists Association, January 30, 1978b.
156. Mutti A, Mazzucchi A, Rustichelli P, Frigeri G, Arfini G, Franchini I. Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *Am J Ind Med* 5 (1984) 275-286.
157. Mutti A, Vescovi PP, Falzoi M, Arfini G, Valenti G, Franchini I. Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 10 (1984) 225-228.
158. Mäki-Paakkanen J, Wallis S, Osterman-Golkar S, Norppa H. Chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges, micronuclei and single-strand breaks in lymphocytes of workers exposed to styrene. In EEMS XVIII Annual Meeting, Bulgaria, Varna, October
159. Mäki-Paakkanen J. Chromosome aberrations, micronuclei and sister-chromatid exchanges in blood lymphocytes after occupational exposure to low levels of styrene. *Mutat Res* 189 (1987) 399-406.
160. NCI (National Cancer Institute). National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series, No.285: Bioassay of Styrene for Possible Carcinogenicity. Litton Bionetics Inc, Kensington, MD 1979.
161. NIOSH. NIOSH manual of analytical methods, Cincinnati, National Institute for Occupational Safety and Health, Method No. 127, 1974.
162. Nakajima T, Koyama Y, Sato A. Dietary modification of metabolism and toxicity of chemical substances, with special reference to carbohydrate. *Biochem Pharmacol* 31 (1982) 1005-1011.
163. Nordenson I, Beckman L. Chromosomal aberrations in lymphocytes of workers exposed to low levels of styrene. *Hum Hered* 34 (1984) 178-182.
164. Nordic Expert Group Document on Styrene. *Arbete och Hälsa* 1979:14.

165. Norppa H, Sorsa M, Pääfä P, Vainio H. Styrene and styrene oxide induce SCEs and are metabolized in human lymphocyte cultures. *Carcinogenesis* 1 (1980) 357-361.
166. Norppa H, Tursi F, Einistö P. Erythrocytes as a metabolic activation system in mutagenicity tests. In Janiaud P, Averbeck D, Moustacchi E (Eds). *Mutagenesis and Genetic Toxicology*. Inserm, Paris, Vol 119 (1985) 35-50.
167. Norppa H, Tursi F. Erythrocyte-mediated metabolic activation detected by SCE. In Tice RR, Hollaender A (Eds). *Sister Chromatid Exchanges*. Plenum Press, (1984) 547-559.
168. Norppa H. Styrene and vinyltoluene induce micronuclei in mouse bone marrow. *Toxicol Lett* 8 (1981) 247-251.
169. Norppa H, Vainio H, Sorsa M. Chromosome aberrations in lymphocytes of workers exposed to styrene. *Am J Ind Med* 2 (1981) 299-304.
170. Norppa H, Vainio H, Sorsa M. Metabolic activation of styrene by erythrocytes detected as increased sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes. *Cancer Res* 43 (1983) 3579-3582.
171. Ohashi Y, Nakai Y, Ikeoka H, Koshimo H, Esaki Y, Horiguchi S, Teramoto K. Electron microscopic study of respiratory toxicity of styrene. *Osaka City Med J* 31 (1985) 11.
172. Ohashi Y, Nakai Y, Ikeoka H, Koshimo H, Nakata J, Esaki Y. Degeneration and regeneration of respiratory mucosa of rats after exposure to styrene. *J Appl Toxicol* 6 (1986) 405-412.
173. Ohtsui H, Ikeda M. A rapid colorimetric method for the determination of phenylglyoxylic and mandelic acids - Its application to the urinalysis of workers exposed to styrene vapour. *Br J Ind Med* 27 (1970) 150-154.
174. Okun AH, Beaumont JJ, Meinhardt TJ, Crandall MS. Mortality patterns among styrene-exposed boatbuilders. *Am J Ind Med* 8 (1985) 193-205.
175. Oltramare M, Desbaumes E, Imhoff C, Michiels W. *Toxicologie du styrene monomere: Recherches experimentales et cliniques chez l'homme*. Edition Medecine et Hygiene, Geneve 1974.
176. Ott MG, Kolesar RC, Scharnweber HC, Schneider EJ, Venable JR. A mortality survey of employees engaged in the development of manufacture of styrene-based products. *J Occup Med* 22 (1980) 445-460.
177. Pacifici GM, Warholm M, Guthenberg C, Mannervik B, Rane A. Detoxification of styrene oxide by human liver glutathione transferase. *Human Toxicol* 6 (1987) 483-489.
178. Pantarotto C, Fanelli R, Belletti I, Bidoli F. Determination of styrene in biological specimens by gas chromatography-selected ion monitoring: Distribution in mice. *Anal Biochem* 105 (1980) 340-347.
179. Parkki MG, Marniemi J, Vainio H. Action of styrene and its metabolites styrene oxide and styrene glycol on activities of xenobiotic biotransformation enzymes in rat liver in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 38 (1976) 59-70.
180. Parkki MG, Marniemi J, Ekfors T, Louhivuori A, Aitio A. Hepatotoxicity changes in hamster by styrene. *Int Congr Ser Excerpta Med* 440 (1978) 320-322.
181. Penttilä M, Sorsa M, Vainio H. Inability of styrene to induce nondisjunction in *Drosophila* or a positive micronucleus test in the Chinese hamster. *Toxicol Lett* 6 (1980) 119-123.
182. Pääfä P, Hesso A, Vainio H, Hyvönen M. 4-Vinylphenol excretion suggestive of arene oxide formation in workers occupationally exposed to styrene. *Toxicol Appl Pharmacol* 60 (1981) 85-90.
183. Philippe R, Lauwerys R, Buchet JP, Roels H, Defeld JM. Evaluation of the exposure of workers to styrene by determining its urinary metabolites: mandelic and phenylglyoxylic acids. 2. Application to workers engaged in the production of polyesters. *Arch malad professionnelles* 35 (1974) 631-640.
184. Plotnick HB, Weigel WW. Tissue distribution and excretion of <sup>14</sup>C-styrene in male and female rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 24 (1979) 515-524.
185. Pohlova H, Rössner P, Sram RJ. Cytogenetic analysis of human peripheral blood lymphocytes in culture exposed in vitro to styrene and styrene oxide. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 29 (1985) 269-274.
186. Poncet F, De Meester C, Duverger-Van Bogaert M, Lambotte-Vandepaer M, Roberfroid M, Mercier M. Influence of experimental factors on the mutagenicity of vinylic monomers. *Arch Toxicol* 4 (1980) 63-66.
187. Ponomarev VI, Tomatis L. Effects of long-term oral administration of styrene to mice and rats. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 127-135.
188. Pryor GT, Rebert CS, Howd RA. Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *J Appl Toxicol* 7 (1987) 55-61.
189. Quast JC, Humiston CG, Kalvins RV, et al. Results of a toxicity study of monomeric styrene administered to beagle dogs by oral incubation for 19 months. Final report. Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical Co, Midland, MI 1979.
190. Quast JC, Kalvins RP, Olson KJ, Humiston CG, Murray FJ, John JA, Schwetz BA. Results of a toxicity study in dogs and teratogenicity studies in rabbits and rats administered monomeric styrene. *Toxicol Appl Pharmacol* 45 (1978) 293-294 (abstract).
191. Ragule N. Embryotoxic action of styrene. *Gig Sanit* 11 (1974) 85-86 (CA 82:81357q) (cited in Murray et al 1978a, Kankaanpää et al 1980).
192. Ramsey JC, Andersen ME. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 73 (1984) 159-175.
193. Ramsey JC, Young JD. Comparative pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans. In Proc. 10th Conference on Environmental Toxicology, OH, November, 1979, pp103-117. Wright Patterson Air Force Base, OH 1980 (AFAMRL-TR-79-121).
194. Ramsey JC, Young JD. Pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 84-91.
195. Riihimäki V, Pääfä P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 73-85.
196. Rosen I, Haeger-Aronsen B, Rehnstrom S, Welinder H. Neurophysiological observations after chronic styrene exposure. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 184-194.
197. Rosengren LE, Haglid KG. Long-term neurotoxicity of styrene. A quantitative study of glial fibrillary acidic protein EGFA and A-100. *Br J Ind Med* 46 (1989) 316-320.
198. Rowe VK, Atchison GJ, Luce EN, Adams WM. The determination of monomeric styrene in the air. *J Ind Hyg Toxicol* 25 (1943) 348-353.
199. Sandell J, Marniemi J, Parkki MG, Aitio A. Effects of inhalation and cutaneous exposure to styrene on drug metabolizing enzymes in the rat. *Int Congr Ser* 440 (1978) 177-179.
200. Sandell J, Parkki MG, Marniemi J, Aitio A. Effects of inhalation and cutaneous exposure to styrene on drug metabolizing enzymes in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 19 (1978) 109-118.
201. Santos-Burgoa C. Case-control study of lympho-hemopoietic malignant neoplasms within a cohort of styrene-butadiene polymerization workers. Dissertation. Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland (1988) 1-278.
202. Sato A, Nakajima T. Enhanced metabolism of volatile hydrocarbons in rat liver following food deprivation, restricted carbohydrate intake, and administration of ethanol, phenobarbital, polychlorinated biphenyl and 3-methylcholanthrene: a comparative study. *Xenobiotica* 15 (1985) 67-75.
203. Sato A, Nakajima T. Pharmacokinetics of organic solvent vapors in relation to their toxicity. *Scand J Work Environ Health* 13 (1987) 81-93.
204. Sauerhoff MW, Madrid EO, Braun WH. The Fate of Orally Administered Styrene in Rats. Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Research, Dow Chemical U S A, Midland, MI 1976.

205. Sauerhoff MW, Braun WH. The Fate of Styrene in Rats Following an Inhalation Exposure to <sup>14</sup>C-Styrene. Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Research, Dow Chemical U S A, Midland, MI 1976.
206. Savela K, Hesso A, Hemminki K. Characterization of reaction products between styrene oxide and deoxynucleosides and DNA. *Chem-Biol Interact* 60 (1986) 235-246.
207. Savolainen H, Helojoki M, Tengen-Junnila M. Behavioural and glial cell effects of inhalation exposure to styrene vapour with special reference to interactions of simultaneous ethanol intake. *Acta Pharmacol Toxicol* 46 (1980) 51-56.
208. Savolainen H, Pfäffli P. Effects of chronic styrene inhalation on rat brain protein metabolism. *Acta Neuropathol* 40 (1977) 237-241.
209. Sbrana I, Lascialfari D, Rossi AM, Loprieno N, Bianchi M, Tortoreto M, Pantarotto C. Bone marrow cell chromosomal aberrations and styrene biotransformation in mice given styrene on a repeated oral schedule. *Chem-Biol Interact* 45 (1983) 349-357.
210. Seppäläinen A-M. Neurotoxicity of styrene in occupational and experimental exposure. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978):suppl 2, 181-183.
211. Seppäläinen A-M, Härkönen H. Neurophysiological findings among workers occupationally exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 2 (1976) 140-146.
212. Sharief Y, Brown AM, Backer LC, Campbell JA, Westbrook-Collins B, Stead AG, Allen JW. Sister chromatid exchange and chromosome aberration analyses in mice after in vivo exposure to acrylonitrile, styrene, or butadiene monoxide. *Environ Mutagen* 8 (1986) 439-448.
213. Shugaev BB. Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Arch Environ Health* 18 (1969) 878-882.
214. Sinha AK, Jersey GC, Linscombe VA, Adams RL, Müller AM, McLintock ML. Cytogenetic evaluation of bone marrow cells from rats exposed to styrene vapor for one year. *Fundam Appl Toxicol* 3 (1983) 95-98.
215. Slob A. A new method for the determination of mandelic acid excretion at low level styrene exposure. *Br J Ind Med* 30 (1973) 390-393.
216. Spencer HC, Irish DD, Adams EM, Rowe VK. The response of laboratory animals to monomeric styrene. *J Ind Hyg Toxicol* 24 (1942) 295-301.
217. Srivastava SP, Das M, Mushtaq M, Chandra SV, Seth PK. Hepatic effects of orally administered styrene in rats. *J Appl Toxicol* 2 (1982) 219-222.
218. Stewart RD, Dodd HC, Barett ED, Schaffer AW. Human exposure to styrene vapor. *Arch Environ Health* 16 (1968) 656-662.
219. Stoltz DR, Withey RJ. Mutagenicity testing of styrene and styrene oxide in *Salmonella typhimurium*. *Bull Environ Contam Toxicol* 17 (1977) 739-742.
220. Teramoto K, Horiguchi S. Absorption, distribution and elimination of styrene in man and experimental animals. *Arh Hig Rada Toksikol* 30 (1979) 431-439.
221. Teramoto K, Horiguchi S. Distribution, elimination and retention of styrene in rats. *J Toxicol Sci* 6 (1981) 13-18.
222. Thiess AM, Friedheim M. Morbidity among persons employed in styrene production, polymerization and processing plants. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 203-214.
223. Thiess AM, Schwegler H, Fleig I. Chromosome investigations in lymphocytes of workers employed in areas in which styrene-containing unsaturated polyester resins are manufactured. *Am J Ind Med* 1 (1980) 205-210.
224. Thiess AM, Schwegler H, Fleig J. Correspondence. *Am J Ind Med* 3 (1982) 237-239.
225. Thompson B. Hazardous gases and vapors: infrared spectra and physical constants. Fullerton, Beckman Instruments Inc, (1974) 154, 255 (Technical report 595).
226. Tsuruta H. Percutaneous absorption of organic solvents. III. On the penetration rates of hydrophobic solvents through the excised rat skin. *Ind Health* 20 (1982) 335-345.
227. Vainio H, Järvisalo J, Taskinen E. Adaptive changes caused by intermittent styrene inhibition on xenobiotic biotransformation. *Toxicol Appl Pharmacol* 49 (1979) 7-14.
228. Vainio H, Mäkinen A. Styrene and acrylonitrile induced depression of hepatic non-protein sulfhydryl content in various rodent species. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 17 (1977) 115-124.
229. Vainio H, Pääkkönen R, Rönholm K, Raunio V, Pelkonen O. A study on the mutagenic activity of styrene and styrene oxide. *Scand J Work Environ Health* 3 (1976) 147-151.
230. Van Anda J, Smith BR, Fouts JR, Bend JR. Concentration-dependent metabolism and toxicity of <sup>14</sup>C-styrene oxide in the isolated perfused rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 211 (1979) 207-212.
231. Vodicka P, Hemminki K. Identification of alkylation products of styrene oxide in single- and double-stranded DNA. *Carcinogenesis* 9 (1988) 1657-1660.
232. Vyskocil A, Emminger S, Malir F, Fiala Z, Tusl M, Etlérova E, Bernard A. Lack of nephrotoxicity of styrene at current TLV level (50 ppm). *Int Arch Occup Environ Health* 61 (1989) 409-411.
233. Walles SAS, Orsen I. Single stranded breaks in DNA of various organs of mice induced by styrene and styrene oxide. *Cancer Lett* 21 (1983) 9-16.
234. Walles SAS, Norppa H, Osterman-Golkar S, Mäki-Paakkanen J. Single-strand breaks in DNA of peripheral lymphocytes of styrene-exposed workers. In Bartsch H, Hemminki K, O'Neill IK (Eds). *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention*. IARC, Lyon, IARC Scientific Publications No.89 (1988) 223-226.
235. Watabe T, Hiratsuka A, Aizawa T, Sawahata T, Ozawa N, Isobe M, Takabatake E. Studies on the metabolism and toxicity of styrene. IV. 1-Vinylbenzene 3,4-oxide, a potent mutagen formed as a possible intermediate in the metabolism in vivo of styrene to 4-vinylphenol. *Mutat Res* 93 (1982) 45-55.
236. Watabe T, Isobe M, Yoshikawa K, Takabatake E. Studies on metabolism and toxicity of styrene. II. Mutagenesis in *Salmonella typhimurium* by metabolic activation of styrene with 3-methylcholanthrene pretreated rat liver. *J. Pharm. Dyn.* 1 (1978) 301-309.
237. Watanabe T, Endo A, Kumai M, Ikeda M. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in styrene-exposed workers with reference to their smoking habits. *Environ Mutagen* 5 (1983) 299-309.
238. Watanabe T, Endo A, Sato K, Ohtsuki T, Miyasaka M, Kaizumi A, Masayuki I. Mutagenic potential of styrene in man. *Ind Health* 19 (1981) 37-45.
239. White LD, Taylor DG, Mayer PA, Kupel RE. A convenient optimized method for the analysis of selected solvent vapors in the industrial atmosphere. *Am Ind Hyg Assoc J* 31 (1970) 225-232.
240. Wicczorek H. Evaluation of low exposure to styrene. II. Dermal absorption of styrene vapours in humans under experimental conditions. *Int Arch Occup Environ Health* 57 (1985) 71-75.
241. Wilson HK, Robertson SM, Waldron HA, Gompertz D. Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapor. *Br J Ind Med* 40 (1983) 75-80.
242. Withey JR, Collins PG. Pharmacokinetics and distribution of styrene monomer in rats after intravenous administration. *J Toxicol Environ Health* 3 (1977) 1011-1120.
243. Withey JR, Collins PG. The distribution and pharmacokinetics of styrene monomer in rats by the pulmonary route. *J Environ Pathol Toxicol* 2 (1979) 1329-1342.
244. Withey JR. Quantitative analysis of styrene monomer in polystyrene and foods including some preliminary studies on the uptake and pharmacodynamics of the monomer in rats. *Environ Health Perspect* 17 (1976) 125-133.
245. Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *AMA Arch Ind Health* 14 (1956) 387-398.

246. Wolff MS, Daum SM, Lorimer WV, Selikoff IJ. Styrene and related hydrocarbons in subcutaneous fat from polymerization workers. *J Toxicol Environ Health* 2 (1977) 997-1005.
247. Wolff MS, Lilis R, Lorimer WV, Selikoff IJ. Biological indicators of exposure in styrene polymerization workers. Styrene in blood and adipose tissue and mandelic and phenylglyoxylic acids in urine. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) Suppl 2, 114-118.
248. Wolff MS, Lorimer WV, Lilis R, Selikoff IJ. Blood styrene and urinary metabolites in styrene polymerization. *Br J Ind Med* 35 (1978) 318-329.
249. Yager JW, Rappaport SM, Paradisin WM. Sister chromatid exchanges induced in peripheral lymphocytes of workers exposed to low concentrations of styrene. *Environ Mutag* 14 (1989) Suppl 15, 224.
250. Yamamoto RK, Cook WA. Determination of ethylbenzene and styrene in air by ultraviolet spectrophotometry. *Am Ind Hyg Assoc J* 29 (1968) 238-241.
251. Young JD, Ramsey JC, Blau GE, Karbowski RJ, Nitschke KD, Slaughter RWA, Braun HW. Pharmacokinetics of inhaled or intraperitoneally administered styrene in rats. In Deichmann WB (Ed). *Dev Toxicol Environ Sci Toxicology and Occupational Medicine*. Elsevier/North-Holland, New York, Vol 4 (1979) 297-310.
252. Åstrand I, Kilbom A, Övrum P, Wahlberg I, Vesterberg O. Exposure to styrene. I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise and metabolism. *Work Environ Health* 11 (1974) 69-85.

Insänt för publicering 1990-12-12

#### Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av styren i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	År	Anm.	Ref
Västtyskland	85	20	1988		5
Danmark	105	25	1988		2
Finland	85	20	1987		10
	420	100		15 min.	
Frankrike	215	50	1988		11
Island	210	50	1978		8
Nederländerna	420	100	1989		7
Norge	105	25	1989		1
Sverige	110	25	1989	S	3
	300	75		STV	
England	420	100	1987		
	1050	250		10 min.	4
USA (ACGIH)	215	50	1987-88		
	425	100		STEL	9
(OSHA)	215	50	1989		
	425	100		STEL	12
Sovjet	5		1978	g	6

g = gas

S = hud

STV = korttidsvärde

STEL = gränsvärde vid korttidsexponering

#### Referenser till Appendix

- Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo 1989.
- Grænseværdier for stoffer og materialer. København 1988.
- Arbetsarkivstyrelsen Författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1989:4.
- Guidance Note EH 40/87 from the Health and Safety Executive. Occupational Exposure Limits 1987. ISBN 0-11-883940-3.
- Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt Luft, 39(1979), 56-62.
- De Nationale MAC-Lijst 1989. Arbeidsinspectie P No 145. Voorburg 1989. ISSN: 0166-8935.
- Skra um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitrefni og haettuleg efni i andrumslofti a vinnusstöðum. Öryggisefntilrit ríkisins. Reykjavík 1978.
- Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1988-89. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati 1989. ISBN 0-936712-78-3.
- HTP-arvot 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhallitus, Tampere 1987. ISSN 0358-2876.
- Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des lieux de travail. ND 1707-133-88, Cah Notes Doc No. 133, 1988.
- Rules and regulations. Fed Reg. 54 (1989) No. 12, book 2, pp 2329-2984. ISSN 0097-6326.