

GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE AV ADMINISTRATIV NORM FOR ETYLBENZEN

**Direktoratet for arbeidstilsynet
2000**

INNHOLDSFORTEGNELSE

1. STOFFETS IDENTITET: ETYLBENZEN.....	3
2. GRENSEVERDIER.....	3
3. FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA	4
4. TOKSIKOLOGISKE DATA OG HELSEEFFEKTER	4
4.1 NÅVÆRENDE KLASSIFISERING	4
4.2 OPPTAK, BIOTRANSFORMASJON OG UTSKILLELSE.....	4
4.2.1 Opptak gjennom lunger.....	4
4.2.2 Opptak gjennom hud.....	5
4.2.3 Biotransformasjon.....	5
4.2.4 Utskillelse.....	5
4.3 EFFEKTER VED EKSPONERING FOR ETYLBENZEN.....	5
4.4 NEVROTOKSISK EFFEKT	6
4.4.1 Studier gjort in vitro.....	6
4.4.2 Studier gjort på forsøksdyr.....	7
4.5 REPRODUKSJONSSKADELIGE EFFEKTER	8
4.6 GENTOKSISK EFFEKT	9
4.7 KARSINOGEN EFFEKT.....	9
4.8 KONKLUSJON.....	10
5. BRUK, FOREKOMST, HÅNDTERING OG TEKNOLOGI.....	11
5.1 OPPLYSNINGER FRA KRITERIEDOKUMENTET	11
5.2 OPPLYSNINGER I PRODUKTREGISTERET	11
5.3 SAMMENLIGNING AV ANVENDELSESOMRÅDER IFØLGE LITTERATUREN OG REGISTRERINGER I PRODUKTREGISTERET	13
5.4 OPPLYSNINGER FRA ARBEIDSTILSYNET OM ANTALL ARBEIDSTAKERE I BRANSJEN	13
6. MÅLEDOKUMENTASJON.....	14
6.1 MÅLE- OG ANALYSEMETODER	14
6.2 NIVÅ AV EKSPONERING.....	14
7. EVENTUELLE ERSTATNINGSSTOFFER	15
8. NY ADMINISTRATIV NORM.....	15
9. REFERANSER	15

Grunnlagsdokumentet er basert på blant annet Nordiska ekspertgruppen för gränsvärdesdokumentation, 67, Arbete och hälsa, 1986:19 (Engström & Elovaara, 1986), Toxicological Profile for Ethylbenzene (update) fra U.S Department of Health & Human Services (1999) og Dutch expert committee for occupational standards (1991): Health-based recommended occupational exposure limits for ethylbenzene (met Nederlandstalige samenvatting), Voorburg Directorate-General of Labour of the Ministry of Social Affairs and Employment. I tillegg er senere publiserte studier hentet inn.

1. Stoffets identitet: Etylbenzen

Synonymer: fenyletan, EB
 Cas-nr: 100-41-4
 Eines-nr: 202-849-4
 Indeks-nr: 601-023-00-4
 Elincs-nr: -

2. Grenseverdier

Nåværende administrativ norm: 50 ppm, 220 mg/m³, anmerkning: ingen.

Tabell 2.1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner (eventuelle korttidsverdier, 15 min., er oppgitt i parentes).

Land/ Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. Anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 Oktober 2000	50 ppm	
Sverige	AFS 2000:3	50 ppm, 200 mg/m ³ (100 ppm, 450 mg/m ³)	
Finland	HTP-ARVOT 1998	50 ppm, 220 mg/m ³	
Storbritannia	EH40/2000	100 ppm, 441 mg/m ³ (125 ppm, 552 mg/m ³)	
Nederland	De Nationale MAC- lijst 1997-1998	50 ppm, 215 mg/m ³ H	
NIOSH	1997-lista	100 ppm, 435 mg/m ³	
OSHA	1997-lista	100 ppm, 435 mg/m ³	
ACGIH	2000-lista	100 ppm (125 ppm)	A3 (Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans)
MAK	1999-lista	100 ppm, 440 mg/m ³ H	
EU	Kommisjonsdirektiv 2000/39/EC	100 ppm, 442 mg/m ³	
Japan	1998-1999	100 ppm, 430 mg/m ³	(fra 1978)

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylformel: C₈H₁₀

Strukturformel: -

Molekylvekt: 106,17

Damptrykk: 1,241 kPa (20 °C)

Kokepunkt: 136,2 °C (101,3 kPa)

Smeltepunkt: -94,97 °C (101,3 kPa)

Flammepunkt: -

Eksplisivitet: 1-7,8 % (v/v) i luft (101,3 kPa, 20 °C)

Tetthet av væske: 0,8669 g/cm³ (101,3 kPa, 20 °C)

Fordelingskoeffisient oktanol/vann (K_{ow}): 3,11-3,15 (log-verdi)

Løselighet: 152 mg/l vann; løselig i etanol, dietyleter og de fleste andre organiske løsemidler (101,3 kPa, 20 °C)

Omregningsfaktor: 1 ppm = 4,35 mg/m³, 1 mg/m³ = 0,23 ppm

Ved romtemperatur er etylbenzen en fargeløs, antennelig væske med aromatisk lukt. Luktegrensen er blitt angitt til 0,02 - 0,10 ppm (0,087 - 0,435 mg/m³).

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Nåværende klassifisering

F;R11 (meget brannfarlig), Xn;R20 (farlig ved innånding).

4.2 Opptak, biotransformasjon og utskillelse

4.2.1 Opptak gjennom lunger

Etylbenzen tas opp hurtig og effektivt ved inhalasjon. Frivillige som ble eksponert for etylbenzenkonsentrasjoner på 23-85 ppm i 8 timer absorberte 64 % av dampen som ble pustet inn. Bare små mengder av etylbenzen ble funnet i luften som ble pustet ut (Bardodej & Bardodejova, 1970). I en annen inhalasjonsstudie ble det ved samme eksponeringsnivå funnet at 49 % ble absorbert (Gromiec & Piotrowski, 1984). Inhalasjonsstudier på forsøksdyr eksponert for etylbenzen viste lignende resultater, der Harlan-Wistar rotter tok hurtig opp radioaktivt etylbenzen under respirasjon, med en retensjonsrate på 44 % (Chin *et al.* 1980b).

4.2.2 Opptak gjennom magetarm

Det ble ikke funnet studier hvor det har vært sett på opptak av etylbenzen hos mennesker etter oral administrasjon. Studier på dyr indikerer imidlertid at etylbenzen tas opp hurtig og effektivt også via denne veien (Climie *et al.* 1983; El Masri *et al.* 1956).

4.2.2 Opptak gjennom hud

Forsøk gjort på mennesker har vist at etylbenzen i væskeform også tas hurtig opp gjennom huden, mens absorpsjon av etylbenzendamp gjennom huden synes til å være minimal (Dutkiewicz & Tyras, 1967; Gromiec & Piotrowski, 1984; Tsuruta, 1982; Susten *et al.* 1990). Penetrasjonshastigheten gjennom rottehud (*in vitro*) er $6,3 \mu\text{g}/\text{t}/\text{cm}^2$, musehud (*in vivo*) $2,22 \text{mg}/\text{t}/\text{cm}^2$ og menneskehud (*in vivo*) $28 \text{mg}/\text{t}/\text{cm}^2$. Når løsninger av etylbenzen brukes, er penetrasjonshastigheten gjennom menneskehud lavere og avhengig av konsentrasjonen.

4.2.3 Biotransformasjon

Etylbenzen fordeles i størst grad til nyre, lunge, lever, fettvev og mage-tarm trakten. Metabolismen av etylbenzen har vært studert både hos mennesker og andre pattedyr. Resultatene viser at etylbenzen hovedsakelig metaboliseres gjennom hydroksylering og deretter ved konjugeringsreaksjoner (Engstrøm *et al.* 1984). Sammenligning av resultater fra *in vitro* forsøk med resultater fra forsøk gjort på forsøksdyr *in vivo* indikerer at mikrosomale enzymer fra lever deltar i hydroksyleringen av etylbenzen (McMahon & Sullivan, 1966). Det finnes holdepunkter for at binyrebarken kan være et hovedsete i den ekstra-hepatiske etylbenzenmetabolismen (Greiner *et al.* 1976). Det har ikke vært rapportert om forskjeller i metabolismen mellom oral administrasjon og inhalasjon, men det er vist at metabolismen av etylbenzen varierer med art, kjønn og ernærings-status.

De viktigste metabolittene hos mennesker etter eksponering ved inhalasjon er mandelsyre (ca. 64-71 %) og fenylglyoksylysyre (ca. 19-25 %) (Bardodej & Bardodejova, 1970; Engstrøm *et al.* 1984). Det har vært rapportert om kvalitative og kvantitative forskjeller i biotransformasjonen av etylbenzen hos dyr sammenlignet med mennesker (Bakke & Scheline, 1970; Climie *et al.* 1983; Sollenberg *et al.* 1985).

4.2.4 Utskillelse

Etylbenzen metaboliseres hurtig og skilles ut fra kroppen hovedsakelig via urinen. Eksponering ved inhalasjon for m-xylen i kombinasjon med etylbenzen (begge 150 ppm) har vist seg å forsinke utskillelsen, men påvirker ikke den prosentvise sammensetningen av metabolitter i menneskeurin (hovedsakelig mandelsyre og fenylglyoksylysyre).

Ifølge U.S Department of Health & Human Services (1999) er rotte den beste dyremodellen for ekstrapolering fra dyr til menneske for etylbenzen.

4.3 Effekter ved eksponering for etylbenzen

Etylbenzen har en irritativ effekt på respirasjonssystem, øyne og hud (Yant *et al.* 1930; Thienes & Haley, 1972). Det har også vært rapportert om redusert respirasjonsfrekvens (Nielsen & Alarie, 1982) og endringer i blod hos rotte (Cragg *et al.* 1989). Det har ikke vært rapportert om

effekter verken på lever eller nyre hos mennesker. Effekter på nyre, vist som enzymendringer, økt organvekt og tubulær hevelse og hyperplasi, er imidlertid vist hos både mus og rotter (Andrew *et al.* 1981; Cragg *et al.* 1989; NTP, 1992; 1996; Toftgard & Nielsen, 1982).

Inhalasjonsstudier på rotter og mus har vist biokjemiske endringer, økt levervekt og histopatologiske endringer (Cragg *et al.* 1989; Elovaara *et al.* 1985; NTP, 1992; 1996; Toftgard & Nielsen, 1982). Vi vil i dette dokumentet gå nærmere inn på de nevrotoksiske, reproduksjonsskadelige og karsinogene effektene til etylbenzen.

4.4 Nevrotoksisk effekt

Det har vært vist at etylbenzen, som andre aromatiske hydrokarboner, gir effekt på CNS både hos mennesker og dyr. Det finnes få studier gjort på mennesker m.h.p. nevrotoksisk effekt av etylbenzen, og de vi har omfatter nærmest utelukkende løsemidler i blanding. Det har vært rapportert om svimmelhet, sløvhet, hodeverk, humørendringer og vertigo etter akutt eksponering for høye doser (Yant *et al.* 1930; Bardodej & Bardodejova, 1970). Mekanismen bak denne toksisiteten er ikke kjent i detalj, og det har generelt ikke vært mulig å peke på spesifikke effekter i CNS. Dyrestudier tyder på at etylbenzen gir nevrotoksiske effekter ved å interagere med biologiske membraner (Engelke *et al.* 1993; Vaalavirta & Tähti, 1995a; 1995b), ved å forstyrre ATPase-avhengige astrocyttiske reguleringsfunksjoner (Naskali *et al.* 1994; Tähti *et al.* 1997) eller ved påvirkning av det dopaminerge systemet (Mutti *et al.* 1988; Romanelli *et al.* 1996; Andersson *et al.* 1981).

4.4.1 Studier gjort *in vitro*

Engelke og medarbeidere (1993) viste at inkubering av mikrosomer fra griselever i etylbenzen førte til en opphopning av etylbenzen i den mikrosomale membranen, noe som igjen førte til økt fluiditet av membranen. Det ble ikke sett noen endring i innholdet av cytokrom P₄₅₀ eller i cytokrom b₅, heller ikke i aktiviteten til NADPH-cytokrom P₄₅₀ reduktase eller NADH-cytokrom b₅ reduktase. Det ble derimot sett en endring i reduksjons-kinetikken i disse enzymene. Forfatterne mente at dette kunne være forårsaket av en rearrangering av P₄₅₀ molekyler i mikrosom-membranen som et resultat av akkumulering av etylbenzen i membranen. Endringer i membranens integritet vil nettopp påvirke membranen som en barriere, i energioverføring og i dannelse av matriks for proteiner og enzymer. Det har vært rapportert at etylbenzen påvirker cellemembranen i astrocytter (Vaalavirta & Tähti, 1995a; 1995b), på samme måte som vist i mikrosomale membraner fra griselever.

Naskali og medarbeidere (1994) har i en studie sett på forskjellige løsemidlers effekt på astrocytter i kultur. Astrocytter har blant annet ansvar for å sørge for et stabilt miljø for nevronene, og ATPase (Na⁺/K⁺-ATPase og Mg²⁺-ATPase) spiller en viktig rolle i opprettholdelsen av en korrekt ionebalanse. Cellene fra astrocyttkulturen ble inkubert i 3 mM, 6 mM eller 9 mM løsemiddel, bl.a. etylbenzen, i en time. Det ble vist at spesielt de aromatiske hydrokarbonene ga en doseavhengig hemming av ATPase aktiviteten. Etylbenzen ga sterkest effekt av de løsemidlene som ble testet. Gruppen bekreftet nylig disse resultatene for aromatiske hydrokarboner generelt (Tähti *et al.* 1997).

4.4.2 Studier gjort på forsøksdyr

Andersson og medarbeidere (1981) eksponerte 6 hannrotter for 2000 ppm etylbenzen 6 timer/dag i 3 dager. Etylbenzen ga, i likhet med flere andre aromatiske hydrokarboner, en økt omsetting av signalstoffene dopamin og noradrenalin i forskjellige områder av hypothalamus. I tillegg ga etylbenzen en selektiv økning i nivået av dopamin i den dopamin-cholecystokinin-8 immunoreaktive nerveterminalen. Det ble også rapportert om en signifikant redusert sekresjon av prolaktin i rotter eksponert for etylbenzen sammenlignet med kontrolldyr. Man vet at dopamin har en hemmende virkning på frisettingen av prolaktin i hypothalamus (Brodal, 1995).

Mutti og medarbeidere (1988) bekreftet i et senere studie at dopamin var et mål for etylbensens toksisitet. Hannkaniner ble eksponert for 750 ppm etylbenzen i 12 timer/dag i 7 dager, og det ble vist at etylbenzen forårsaket en betydelig tapping av dopamin fra de to banene striataltrakten og tubero-infundibulærtrakten i hjernen. Denne effekten ble også sett med metabolittene til etylbenzen (mandelsyre og fenylglykoxylsyre).

Striatum, en ansamling av nerveceller i hjernen som virker regulerende på motorisk aktivitet, mottar afferente, dopaminholdige fibre fra substantia nigra. Dette er den største dopaminerge banen i CNS, og substantia nigra utgjør den største samlingen av dopaminholdige nerveceller. Det finnes store mengder dopaminreseptorer på nevronene i striatum, og det er rent generelt klart at dopamin har modulerende virkning i striatum. Spørsmålet om dopamins virkning i striatum er av stor klinisk interesse, fordi flere sykdommer er relatert til forstyrrelser i dopamins signaloverføring (Parkinsons sykdom, schizofreni, Tourettes syndrom og andre) (Brodal, 1995). Tubero-infundibulærtrakten forbinder på sin side hypothalamus med hypofysens forlapp, sammen med et spesielt portåresystem. Dopamin har her en hemmende virkning på frisettingen av prolaktin. De nevnte endringene (Andersson et al. 1981; Mutti et al. 1988) kan altså helt klart forstyrre signaloverføringen i hjernen, noe som videre fører til endret hjernefunksjon.

Den akutte nevrologiske effekten knyttet til adferd ble testet for seks alkylbenzener (etylbenzen, benzen, toluen, propylbenzen, m-xylene og propylbenzen) på albino mus (Tegeris & Balster, 1994). Dette ble gjort vha. en FOB (functional observational battery)-test. Denne testen er opprinnelig utviklet for rotte av Moser og medarbeidere (1988), men ble i denne studien tilpasset inhalasjonsstudier på mus. Forsøksdyrene ble eksponert for for 0 (kontroll), 2000, 4000 eller 8000 ppm etylbenzen i 20 minutter. Grunnen til at denne eksponeringsprofilen ble valgt, var at forfatterne mente at det ville simulere eksponering som er relevant for mennesker, enten i en arbeidsrelatert situasjon (søl, arbeid i et lukket område) eller ved frivillig misbruk. Det ble ved alle konsentrasjoner rapportert om signifikant endring i kroppsholdning, redusert aktivering (arousal), redusert aktivitet, forstyrrelser i gange, bevegelighet og balanse, redusert gripekraft i forlabb, ustøhet ved landing på føttene og svekket psykomotorisk koordinasjon. Sensorisk reaktivitet var også redusert. Disse effektene var kortvarige, reversible ved avsluttet eksponering og viste en doserespons-sammenheng. Alkylbenzenene som ble testet ga samme effekt-profil som i.p. injeksjon av pentobarbital, som er et CNS-hemmende middel. Forfatterne understreket at siden hensikten med studien var å sammenligne effektene av disse forbindelsene kvalitativt, ble det ikke gjort noe forsøk på å bestemme den laveste konsentrasjon som ga effekt. Det var derimot klart at alle de seks forbindelsene, også etylbenzen, ga betydelige og statistisk signifikante effekter allerede etter 20 minutters eksponering for 2000 ppm, som var den laveste dosen som ble testet.

Frantik og medarbeidere (1994) eksponerte rotter (4 timer) og mus (2 timer) for 48 vanlige løsemidler, bl.a. etylbenzen, for å se på den akutte nevrotoksisiteten til disse. Hemming av nervecellenes evne til å lede og opprettholde den elektriske utladningen, nerveimpulsen, ble benyttet som et kriterie for denne effekten. Forsøksdyrene ble eksponert for 3 konsentrasjoner som var valgt ut fra en konsentrasjons-respons kurve som ble laget på grunnlag av pilotstudier (mellom 25 og 75% av maksimal effekt). De fleste forsøksdyrene ble eksponert for forskjellige løsemidler 3 eller 4 ganger, med minst 3 ukers intervall. Forsøksdyrene ble utsatt for en fysiologisk test, hvor fremkallt elektrisk aktivitet i hjernen ble målt. Testen besto i å gi dyret en kort elektrisk impuls gjennom øreelektroder, og måle tiden det tok før forsøksdyret reagerte. Den mest sensitive og reproducerbare målingen var varigheten av det toniske strekket av baklabb hos rotte og latenstiden til tonisk strekk hos mus. Det ble funnet at en gjennomsnittlig eksponering på 245 ppm etylbenzen hos rotte og 342 ppm etylbenzen hos mus resulterte i en 30% hemming av nerveimpulsene, altså den fremkallte elektriske aktiviteten i hjernen, øyeblikkelig etter eksponering.

Cragg og medarbeidere (1989) eksponerte rotter for 0, 99, 392 eller 782 ppm etylbenzen-damp i 6 timer/dag, 5 dager i uken i 4 uker. Det ble rapportert om sporadisk spyttavsondring og tåreutskillelse, i tillegg til signifikant økt levervekt, ved 382 ppm og 782 ppm etylbenzen. Forfatterne konkluderte imidlertid med en NOAEL-verdi på 382 ppm og en LOAEL-verdi på 782 ppm for rotter og mus. De tilsvarende verdiene for kanin var 782 ppm og 1610 ppm.

4.5 Reproduksjonsskadelige effekter

Det ble ikke funnet studier hvor det har vært sett på eventuell reproduksjonsskadelig effekt hos mennesker etter eksponering for etylbenzen. Flere typer gnagere har derimot vært undersøkt etter inhalasjon av etylbenzen, og det har vært rapportert om både positive (Hardin *et al.* 1981; Andrew *et al.* 1981; Ungvary & Tatrai, 1985) og negative funn (Cragg *et al.* 1989; NTP, 1992).

Hardin og medarbeidere (1981) eksponerte rotter for 430 og 4300 mg/m³ (ca. 100 og 1000 ppm) i 6-7 timer/dag fra dag 1 til dag 19 i drektighetsperioden. Studien inkluderte også rotter som hadde vært eksponert for etylbenzen i 3 uker før parring. Gravide rotter ble drept dagen før termin (dag 21) og avkommet ble talt og undersøkt, i tillegg til at morens organer ble sjekket for maternell toksisitet. Det ble vist en signifikant økt insidens av ekstra ribbein i rottefoster ved begge eksponeringene. Det ble ikke oppgitt noen dose-relatert sammenheng. Det ble rapportert om maternell toksisitet (økt vekt av lever, nyre og milt) ved 4300 mg/m³ etylbenzen. Antall rotter som var eksponert før parring og som ble drektige var redusert sammenlignet med de som ikke var eksponert for etylbenzen før parring (77 % vs. 89 %).

I samme studie ble også kaniner eksponert for 430 og 4300 mg/m³ (ca. 100 og 1000 ppm) i 6-7 timer/dag fra dag 1 til dag 24 i drektighetsperioden. Gravide kaniner ble, som rotter, drept dagen før termin (dag 30). Kaniner fikk på begge eksponeringsnivå en signifikant reduksjon i antall levende kaninunger per kull sammenlignet med kontrollgruppen. Implantasjons-frekvensen og antall døde eller resorberte foster per kull var ikke forskjellig fra kontrollgruppen. Det ble ikke observert maternell toksisitet.

Ungvary og Tatrai (1985) eksponerte rotter for 600, 1200 eller 2400 mg/m³ (138, 276 eller 552 ppm) etylbenzen i 24 timer/dag fra dag 7 til dag 15 i drektighetsperioden. Hos rotter ga alle

konsentrasjoner av etylbenzen skjelettretardasjon hos fosteret, unormale urinveier og postimplantert tap. 2400 mg/m³ økte insidensen av ekstra ribben. Maternell toksisitet var moderat og doseavhengig. I samme studie ble mus og kaniner eksponert for 500 eller 1000 mg/m³ (115 eller 230 ppm) etylbenzen i 24 timer/dag fra dag 7 til dag 15 i drektighetsperioden. Hos mus ga 1000 mg/m³ etylbenzen skjelettretardasjon og økt insidens av lav fostervekt. Etylbenzen økte også hos mus insidensen av unormale urinveier. Hos kanin var ikke 500 mg/m³ etylbenzen toksisk for moren, men ga en moderat embryotoksisk effekt ved at insidensen av lav vekt økte. 1000 mg/m³ etylbenzen ga en økning i spontanaborter. Etylbenzen krysset placenta i alle forsøksdyrene. Konsentrasjonen av etylbenzen var høyere i fosterets blod enn i fostervannet, men begge disse var lavere enn i maternelt blod. Forfatterne mente at arbeidsrelatert eksponering for etylbenzen kan føre til spontanaborter hos arbeidende kvinner.

Andrew og medarbeidere (1981) har også sett på teratogene effekter på rotter etter eksponering for etylbenzen. Eksponering av rotter for 0, 100 eller 1000 ppm etylbenzen i 7 timer/dag, 5 dager i uken i 3 uker ga ingen signifikant økning i misdannelser. Det ble derimot også i denne studien rapportert om økt insidens av ekstra ribbein i alle eksponerte grupper, mens insidensen av rudimentære ribbein kun var økt etter eksponering for 1000 ppm sammenlignet med kontroll. Etylbenzen var toksisk i mordyret i dette studiet.

4.6 Gentoksisk effekt

Studier m.h.p gentoksiske effekter har gitt negative resultater i en rekke *in vitro* testsystemer med prokaryotiske organismer (Dean *et al.* 1985; NTP, 1986; 1996; 1999), *Salmonella Cerevisiae* (Dean *et al.* 1985; Nestman *et al.* 1980), *S. typhimurium* (NTP, 1999; Nestman *et al.* 1980; Dean *et al.* 1985), ovarieceller fra kinesisk hamster (NTP, 1986; 1999), epitelceller fra rottelever (Dean *et al.* 1985) og i *in vivo* testsystemer der det har blitt brukt perifere erythrocytter fra mus (NTP, 1996) og perifere lymfocytter etter arbeidsrelatert eksponering fra mennesker (Holz *et al.* 1995).

Etylbenzen induserer derimot gentoksiske effekter i noen få testsystemer der konsentrasjonen er såpass høy at det observeres store celleødeleggelser i tillegg. McGregor og medarbeidere (1988) fant at 80 mg/L etylbenzen uten metabolsk aktivering var mutagen i lymfeceller fra mus. 100 mg/L var dødelig for disse cellene. Etylbenzen har også vist en marginal, men signifikant, økning i søsterkromatid utbyttinger i humane lymfocytter ved den høyeste dosen som ble testet (1061,6 mg/L). Denne dosen var også toksisk for cellene (Norppa & Vainio, 1983).

4.7 Karsinogen effekt

National Toxicology Programs (NTP) har foretatt grundige og veldokumenterte 2-årige inhalasjonsstudier på F344 rotter og B₆C₃F₁mus (NTP, 1999; <http://ntp-server.niehs.nih.gov/>). Disse studiene tilfredstiller kravene satt til dyreforsøk som grunnlag for klassifisering av helsefarlige kjemikalier. Forsøksdyrene ble eksponert for 0, 75, 250 eller 750 ppm etylbenzen ved inhalasjon i 16 dager, 13 uker (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/ST-studies/TOX010.html>) eller 2 år (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/tr466.html>). Forekomsten av adenomer/karsinomer økte med dosen. Dødeligheten var imidlertid høyere enn 50 % hos mus av begge kjønn og hannrottene. NTP mente at resultatene ga klare holdepunkter for at etylbenzen gir karsinogen effekt hos hannrotter basert på økt insidens av neoplasi (vekstforstyrrelse) i nyre og adenom i testikler. Hunnrotter hadde økt insidens av adenom i renale

tubuli, noe som ga noe holdepunkt for karsinogen effekt hos hunnrotter. Hannmus viste økt insidens av neoplasi i lunger, mens hannmus hadde økt insidens av neoplasi i lever. NTP mente at dette ga noe holdepunkt for karsinogen effekt hos mus av begge kjønn.

I en studie av Maltoni og medarbeidere (1985) ble det vist en økt frekvens av ondartede svulster i rotter eksponert for etylbenzen (oralt, 500 mg/kg/dag, 4 - 5 dager/uke, 104 uker). I tillegg til at det bare ble benyttet én dose, spesifiserte ikke studien hvilke svulsttyper som ble observert og heller ikke noe tidsaspekt for svulstdannelse. Studien var ikke konkluderende.

I IARC sin vurdering av etylbenzen ble det konkludert med at "Ethylbenzene is possibly carcinogenic to humans" og stoffet ble plassert i Gruppe 2B, som sier "there is *inadequate evidence* in humans for the carcinogenicity of ethylbenzene. There is *sufficient evidence* in experimental animals for the carcinogenicity of ethylbenzene".

4.8 Konklusjon

Særlig nevrotoksisk og karsinogen effekt bør trekkes frem ved utarbeiding av ny administrativ norm for etylbenzen.

Det har vært gjort flere studier mhp. etylbensens nevrotoksiske effekt på forsøksdyr, mens undersøkelser på mennesker er meget sparsomme. I tillegg omfatter de humane studiene nærmest utelukkende eksponering for løsemidler i blanding. Dyreforsøkene som er referert gir imidlertid sterke holdepunkter for at etylbenzen er nevrotoksisk.

Frantik og medarbeidere (1994) rapporterte at 245 ppm etylbenzen hos rotte og 342 ppm etylbenzen hos mus ga en 30% hemming av fremkalt elektrisk aktivitet i CNS. I en studie gjort av Tegeris og Balster (1994) ble FOB-testen benyttet i vurderingen av akutt neurologisk effekt knyttet til adferd hos mus. Det ble rapportert om endring i kroppsholdning, redusert aktivisering (arousal), redusert aktivitet, forstyrrelser i gange, bevegelighet og balanse, redusert gripekraft i forlab, ustøhet ved landing på føttene, svekket psykomotorisk koordinasjon og redusert sensorisk reaktivitet ved 2000, 4000 og 8000 ppm. Disse effektene var kortvarige, gikk tilbake ved avsluttet eksponering og viste en dose-respons sammenheng. Etylbenzen er et løsemiddel som er meget fettløselig og som dermed lett tas opp i nervesystemet. Med bakgrunn i det vi vet om mekanismene til nevrotoksiske effekter, som påvirkning av cellemembranens integritet, hemming av ATPaser i cellemembraner og biokjemiske endringer i CNS (Vaalavirta & Tähti, 1995a; Naskali *et al.*, 1994; Mutti *et al.*, 1988), regner vi derfor disse effektene som et tegn på at etylbenzen ved denne konsentrasjonen også kan gi toksiske effekter andre steder i CNS.

Studien gjort av Frantik og medarbeidere (1994) er imidlertid usikker kvalitetsmessig. Studiet til Tegeris og Balster viste akutte, reversible effekter ved høy eksponering i 20 minutter, og forfatterne understreket selv at siden hensikten med studien var å sammenligne effektene av disse forbindelsene kvalitativt, ble det ikke gjort noe forsøk på å bestemme den laveste konsentrasjonen som ga effekt.

Verdens helseorganisasjon (<http://www.who.int/dsa/cat98/chemtox8.htm#Ethylbenzene>) publiserte i 1996 en monografi om etylbenzen. Det at yrkesrelatert eksponering for etylbenzen alene var sjelden, gjorde det vanskelig å vurdere arbeidernes helserisiko. Basert på de begrensede

tilgjengelige data ble det likevel utfra dyreforsøk og med bruk av usikkerhetsfaktor beregnet en grenseverdi for dette stoffet på 5 ppm.

I IARC sin vurdering av etylbenzen ble det konkludert med at "Ethylbenzene is possibly carcinogenic to humans" og stoffet ble plassert i Gruppe 2B, som sier "there is *inadequate evidence* in humans for the carcinogenicity of ethylbenzene. There is *sufficient evidence* in experimental animals for the carcinogenicity of ethylbenzene".

Enkelte studier gjort på forsøksdyr indikerer at etylbenzen kan være reproduksjonsskadelig (Hardin *et al.* 1981; Ungvary & Tatrai, 1985).

Flere studier har vist at etylbenzen tas opp gjennom hud både hos mennesker og andre forsøksdyr (Dutkiewicz & Tyras, 1967; Gromiec & Piotrowski, 1984; Susten *et al.* 1990; Tsuruta, 1982).

5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi

5.1 Opplysninger fra kriteriedokumentet

Etylbenzen er nesten alltid naturlig til stede i råolje og er bestandel i bensin, som kan inneholde opp til 25% etylbenzen, white spirit og asfalt, og er tilstede i isomerblandinger av xylen (opp til 20%), som anvendes i malinger, i insekticider innen landbruket og i bensinblandinger.

Ren etylbenzen anvendes sjelden på arbeidsplasser, men anvendes i syntese av styren innen plastindustrien. I tillegg anvendes etylbenzen i syntese av acetophenon. Vanligvis forekommer etylbenzen i produkter sammen med andre løsemidler og brukes som løsemiddel i malinger, lim og blekk. Innen gummiindustrien anvendes etylbenzen som løsemiddel og fortynningsmiddel.

5.2 Opplysninger i Produktregisteret

Basert på opplysninger fra Produktregisteret (1998) anvendes etylbenzen i relativt små mengder innen en rekke bransjer. Totalt er det registrert at noe over 600 produkter inneholder i overkant av 20.000 tonn etylbenzen.

Over 90% av mengden anvendes innen "produksjon av raffinerte petroleumsprodukter". Innen "bygging og reparasjon av skip og båter" anvendes en ikke ubetydelig mengde. Andre registrerte anvendelsesbransjer er "produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter", "produksjon av metallvarer unntatt maskiner og utstyr", "produksjon og reparasjon av lokomotiver og annet rullende materiell til jernbane og sporvei" og "bygge- og anleggsvirksomhet". Det er også registrert "privat anvendelse" og "annen personlig tjenesteyting".

"Annen personlig tjenesteyting" står for mer enn en tredjedel av samtlige registrerte produkter. De øvrige produktene fordeler seg relativt jevnt på de ulike bransjene, men i overkant av ti bransjer anvender under fire produkter.

Tabell 5.2.1 Oversikt over bransjer hvor det er registrert bruk av etylbenzen.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Total		20.120
PR.1	Privat anvendelse	1,7
PR.2	Allmenn anvendelse	5,0
11	Utvinning av råolje og naturgass. Tjenester tilknyttet olje- og gassutvinning	1,8
23.2	Produksjon av raffinerte petroleumsprodukter	20.000
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	18,4
24.301	Produksjon av maling og lakk	0,3
25.1	Produksjon av gummiprodukter	0,1
28	Produksjon av metallvarer unntatt maskiner og utstyr	7,4
34	Produksjon av motorkjøretøyer, tilhengere og deler	0,6
35.1	Bygging og reparasjon av skip og båter	10,5
35.111	Bygging og reparasjon av skip og skrog over 100 bruttotonn	0,8
35.2	Produksjon og reparasjon av lokomotiver og annet rullende materiell til jernbane og sporvei	1,8
36.6	Industriproduksjon ellers	0,3
45	Bygge- og anleggsvirksomhet	2,3
60.21	Transport med rutebil, sporvei og forstadsbane	1,1
93	Annen personlig tjenesteyting	8,9

Tilhørende produkttyper for registrerte produkter i Produktregisteret fordeler seg over i underkant av 20 grupper som hver omfatter under fire produkter. Det er registrert flest produkter (578 produkter) innen "maling (lakk)" med mengde i overkant av 20 tonn. Etylbenzen er også registrert som bestanddel i "herdere" og "løsemidler" med henholdsvis ca. 2 - 32 tonn og ca. 75 tonn.

Tabell 5.2.2 Oversikt over produkttyper som inneholder etylbenzen. Av samme grunn som for bransjekodene er tonnasjen oppgitt i intervaller for de fleste produkttypene.

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Total		20,120
H1500	Herdere	33,2
M0500	Maling (lakk)	22,7
O1500	Løsemidler	76,0
R1000	Rengjøringsmidler (avvasking, avrensing og rensmidler)	0,2
X83	Gammel kode som tilsvare råvarer og tilsetningsstoffer	20,000

5.3 Sammenligning av anvendelsesområder ifølge litteraturen og registreringer i Produktregisteret

Den funksjonen etylbenzen har i de ulike produktene som er registrert i Produktregisteret er ikke kjent og fremkommer ikke av den informasjonen som er mottatt fra registeret.

Den betydelige mengden som er registrert for "produksjon av raffinerte petroleumsprodukter" kan henføres til etylbenzen som naturlig bestanddel i bensin og white spirit. Likeledes kan anvendelsen av etylbenzen innen "produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter" gjenspeile innholdet av etylbenzen i isomerblandinger av xylen. (Hvis det sistnevnte anvendelsesområdet ses i tilknytning til bruken som løsemiddel er det betydelig avvik i mengde med ca. 75 tonn i løsemidler og ca. 2- 17 tonn til "produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter".)

Ifølge kriteriedokumentene anvendes etylbenzen i malinger. Slik anvendelse er registrert for i underkant av 600 produkter som representerer i overkant av 20 tonn. Innen "produksjon av gummiprodukter er det registrert svært få produkter som dekker noe over 100 kg. Bruken som løsemiddel og fortynningsmiddel innen gummiindustrien er ikke bekreftet, men bruken som løsemiddel kan dekkes av gruppen for "løsemidler".

Da det ikke er registrert bruk innen plastindustrien og som insekticider er det mulig at slik bruk er dekket opp av andre bruksområder, for eksempel løsemidler.

5.4 Opplysninger fra Arbeidstilsynet om antall arbeidstakere i bransjen

Dataene nedenfor angir totalt antall arbeidstakere og totalt antall virksomheter i bransjene. Ikke alle arbeidstakerne blir eksponert for etylbenzen, men vi har ikke grunnlag for å anslå hvor stor andel som blir eksponert i de forskjellige bransjene.

Opplysningene nedenfor omfatter for øvrig ikke alle bransjene hvor det er registrert bruk av etylbenzen. Hovedsakelig er det bransjer med 1 tonn per år eller mer som er registrert.

Tabell 5.4.1 Oversikt over totalt antall arbeidstakere og totalt antall virksomheter i bransjer hvor det er registrert bruk av etylbenzen.

Kode	Navn	Antall ansatte	Antall virksomheter	Antall ansatte per virksomhet
11	Utvinning av råolje og naturgass. Tjenester tilknyttet olje- og gassutvinning	16660	175	95,2
23.2	Produksjon av raffinerte petroleumsprodukter	1520	30	39,0
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	19091	250	76,4
24.301	Produksjon av maling og lakk	1393	33	42,2
28	Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr	21561	1490	14,5
34	Produksjon av motorkjøretøyer, tilhengere og deler	4423	110	40,2
35.1	Bygging og reparasjon av skip og båter	33261	671	49,6

35.11	Bygging og reparasjon av fartøyer	32483	537	60,5
35.2	Produksjon og reparasjon av lokomotiver og annet rullende materiell til jernbane og sporvei	2356	14	168,3
45	Bygg- og anleggsvirksomhet	145376	39615	3,7
60.21	Transport med rutebil, sporvei og forstadsbane	17399	335	51,9
93	Annen personlig tjenesteyting	15207	3755	4,0

6. Måledokumentasjon

6.1 Måle- og analysemetoder

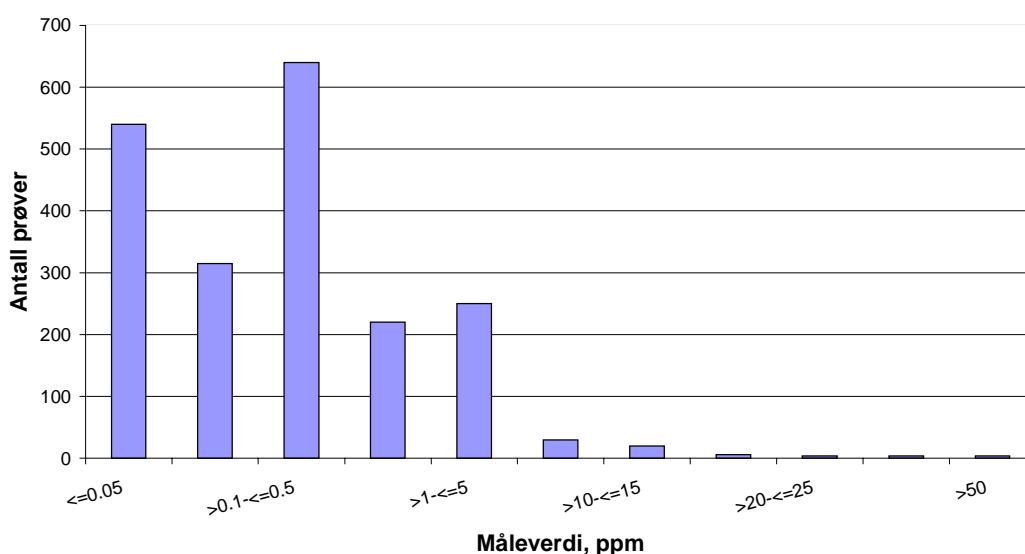
Prøvetaking på kullrør, analyse med gaskromatografi, metode N 1501

6.2 Nivå av eksponering

For etylbenzen har vi måldata fra STAMI (hentet fra EXPO for perioden 1990 - 1997) og fra to bedrifter hvor det er eksponering for etylbenzen. De sistnevnte målingene er analysert av Arbeidstilsynets tidligere laboratorium i Bergen i 1997, og vi har mottatt analyserapportene fra Arbeidstilsynet 8. distrikt.

2277 målinger inngår i dataene fra EXPO, med 2023 målinger over deteksjonsgrensen. Av disse var ca 5 over gjeldende norm. Nedenfor følger et stolpediagram som viser fordelingen av de 2023 målingene på forskjellige ppm-verdier. 1505 prøver inneholdt 0,5 ppm etylbenzen eller mindre. Bare ca 50 prøver inneholdt mer enn 5 ppm.

Etylbenzen, målinger over deteksjonsgrensen, 1990-97



Dataene fra den ene av de to bedriftene består av resultater fra 13 løsemiddelmålinger, sannsynligvis i forbindelse med malearbeid. Siden det vi har tilgang til er analyserapportene, har vi ikke kjennskap til forholdene rundt målingene. 10 av målingene inneholder 0,1 ppm etylbenzen eller mindre, mens gjennomsnittet av de fire andre målingene er 2,1 ppm. Det går fram av dokumentasjonen at dette er målinger som er tatt over mer enn 8 timer. Gjennomsnittet av additiv faktor for disse fire målingene er høy (0,9).

I den andre bedriften er det foretatt 10 korttidsmålinger ved sprøytelakkering. Løsemiddelnivået er svært høyt, med gjennomsnittlig additiv faktor på 4,0 (0,47 - 8,18). Innholdet av etylbenzen varierer mellom 1,3 og 20,3 ppm, med et gjennomsnitt på 9,5 ppm. Siden dette er korttidsmålinger, er målingene ikke relevante for fastsettelse av 8-timers grenseverdi.

7. Eventuelle erstatningsstoffer

Yrkesmessig eksponering for etylbenzen skyldes hovedsakelig at etylbenzen inngår i andre løsemidler, for eksempel teknisk xylen.

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsforslag og styrebehandling ble ny administrativ norm fastsatt til:

ppm	mg/m ³	Anmerkninger
5	20	H, K

9. Referanser

Andersson, K., Fuxe, K., Nilsen, O. G. et al. (1981). Production of discrete changes in dopamine and noradrenaline levels and turnover in various parts of the rat brain following exposure to xylene, ortho-, meta-, and para-xylene, and ethylbenzene. *Toxicol Appl Pharmacol.* 60: 535-548

Andrew, F. D., Buschbom, R. L., Cannon, W. C. et al. (1981). Teratologic assessment of ethylbenzene and 2-ethoxyethanol. Richland, W. A: Battelle Pacific Northwest Laboratory. PB83-208074

Bakke, O. M. & Scheline, R. R. (1970). Hydroxylation of aromatic hydrocarbons in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 16: 691-700

Bardodej, Z. & Bardodejova, E. (1970). Biotransformation of ethylbenzene, styrene, and alpha-methylstyrene in man. *Am Ind Hyg Assoc J.* 31: 206-209

Brodal, P. (1995). Sentralnervesystemet. Bygning og funksjon. TANO (2. utgave)

Chin, B. J., McKelvey, J. A., Tyler, T. R. et al. (1980). Absorption, distribution, and excretion of ethylbenzene, ethylcyclohexane, and methylethylbenzene isomers in rats. *Bull Env Contam Toxicol.* 24: 477-483

- Climie, I. J. G., Hutson, D. H. & Stoydin, G. (1983). The metabolism of ethylbenzene hydroperoxide in the rat. *Xenobiotica*. 13: 611-618
- Cragg, S. T., Clarke, E. A., Daly, I. W. et al. (1989). Subchronic inhalation toxicity of ethylbenzene in mice, rats, and rabbits. *Fundam Appl Toxicol*. 13 (3): 399-408
- Dean, B. J., Brooks, T. M., Hodson-Walker, G. et al. (1985). Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals. *Mutat Res*. 153: 57-77
- Dutch expert committee for occupational standards (1991): Health-based recommended occupational exposure limits for ethylbenzene (met Nederlandstalige samenvatting). Voorburg Directorate-General of Labour of the Ministry of Social Affairs and Employment. 66 pp. ISSN 0921-9641; Ra 9/91. ISBN 90-5307-246-2
- Dutkiewicz, T. & Tyras, H. (1967). A study of the skin absorption of ethylbenzene in man. *Brit J Ind Med*. 24: 330-332
- El Masri, A. M., Smith, J. N. & Williams, R. T. (1956). The metabolism of alkylbenzenes: n-Propylbenzene and n-butylbenzene with further observations on ethylbenzene. *Biochem J*. 64: 50-56
- Elovaara, E., Engstrom, K., Nickels, J. et al. (1985). Biochemical and morphological effects of long-term inhalation exposure of rats to ethylbenzene. *Xenobiotica*. 15: 299-308
- Engelke, M., Bergmann, U. & Diehl, H. A. (1993). Fluidity of the Microsomal Membrane and Cytochrome P450 Reduction Kinetics of Pig Liver Microsomes as a Consequence of Organic Solvent impact. *Xenobiotica*. 23 (1): 71-78
- Engstrøm, K. & Elovaara, E. Nordiske ekspertgruppen for gränsvärdesdokumentation. 67. *Etylbensen, Arbete og Hälsa*. 1986: 19
- Engstrøm, K., Riihimäki, V. & Laine, A. (1984). Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 54: 355-363
- Frantik, E., Hornychova, M. & Horvath, M. (1994). Relative acute neurotoxicity of solvents: Isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. *Environ Res*. 66 (2): 173-185
- Gromiec, J. P. & Piotrowski, J. K. (1984). Urinary mandelic-acid as an exposure test for ethylbenzene. *Int Arch Occup Environ Health*. 55: 61-72
- Hardin, B. D., Bond, G. P., Sikov, M. R. et al. (1981). Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health*. 7 (Suppl. 4): 66-75
- Holz, O., Scherer, G., Brodtmeier, S. et al. (1995). Determination of low level exposure to volatile aromatic hydrocarbons and genotoxic effects in workers at a styrene plant. *Environ Med*. 52 (6): 420-428

Maltoni, C., Conti, B., Cotti, G. et al. (1985). Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: Current results and ongoing research. *Am J Ind Med.* 7: 415-446

McGregor, D. B., Brown, A., Cattanaach, P. et al. (1988). Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 Coded chemicals. *Environ Mol Mutag.* 12: 85-154

McMahon, R. E. & Sullivan, H. R. (1966). Microsomal hydroxylation of ethylbenzene. Stereospecificity and the effect. *Life Sci.* 5: 921-926

Moser, V.C., McCormick, J.P., Creason, J.P. & MacPhail, R.C. (1988). Comparison of chlordimeform and carbaryl using a functional observational battery. *Fundam Appl Toxicol.* 1988 Aug, 11:2, 189-206

Mutti, A., Falzoi, H., Romanelli, A. et al. (1988). Brain dopamine as a target for solvent toxicity: Effects of some monocyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicology.* 49: 77-82

Naskali, L., Engelke, M., Tahti, H. et al. (1993). The effects of selected organic solvents on rat synaptosomal membrane fluidity and integral enzyme activities. *Neurosci Res Commun.* 13 (1): 27-35

Naskali, L., Oksanen, H. & Tahti, H. (1994). Astrocytes as targets for CNS effects of organic solvents *in vitro*. *Neurotoxicology.* 15 (3): 609-612

Nestmann, E. R., Lee, E.G-H., Matula, T. I. et al. (1980). Mutagenicity of constituents identified in pulp and papermill effluents using the Salmonella/mammalian-microsome assay. *Mutat Res.* 79: 203-212

Nielsen, G. D. & Alarie, Y. (1982). Sensory irritation, pulmonary irritation, and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: Prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicol Appl Pharmacol.* 65: 459-477

Norppa, H. & Vainio, H. (1983). Induction of sister-chromatid exchanges by styrene analogues in cultured human lymphocytes. *Mutat Res.* 116: 379-387

NTP (1999) NTP (National Toxicology Program). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylbenzene (CAS No. 100-41-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) NTP TR-466. Springfield, VA: National Institutes of health and human services. Available from: National Technical Information Services, Springfield, VA; (<http://ntp-server.niehs.nih.gov>)

NTP (1996) NTP (National Toxicology Program). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylbenzene (CAS No. 100-41-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies) NTP. Springfield, VA: National Institutes of health and human services. Available from: National Technical Information Services, Springfield, VA (<http://ntp-server.niehs.nih.gov>)

NTP (1992). NTP (National Toxicology Program). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylbenzene (CAS No. 100-41-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Springfield, VA: National Institutes of health and human services. Available from: National

Technical Information Services, Springfield, VA; NIH Publication no. 94-3370 (<http://ntp-server.niehs.nih.gov>)

Romanelli, A., Falzoi, M., Mutti, A. et al. (1986). Effects of some monocyclic aromatic solvents and their metabolites on brain dopamine in rabbits. *J Appl Toxicol.* 6 (6): 431-435

Sikkema, J., De Bont, J. A. M. & Poolman, B. (1995). Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons. *Microbiol. Rev.* 59 (2): 201-222

Sollenberg, J., Smallwood, A. W. & Lowry, L. K. (1985). Determination of mandelic and phenylglyoxylic acids in rat urine by high-performance liquid chromatography and by isotachopheresis. *J Chromatogr.* 343: 175-178

Susten, A. S., Niemeier, R. W. & Simon, S. D. (1990). In vivo percutaneous absorption studies of volatile organic solvents in hairless mice. II. Toluene, ethylbenzene and aniline. *J Appl Toxicol.* 10 (3): 217-225

Tähti, H., Engelke, M. & Vaalavirta, L. (1997). Mechanisms and models of neurotoxicity of n-hexane and related solvents. *Arch Toxicol Suppl.* 19: 337-45

Tegeris, J. S. & Balster, R. L. (1994). A comparison of the acute behavioral effects of alkylbenzenes using a functional observational battery in mice. *Fund Appl Toxicol.* 22 (2): 240-250

Thienes, C. & Haley, T. J. (1972). *Clinical toxicology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 126.

Toftgard, R. & Nielsen, O. G. (1982). Effects of xylene and xylene isomers on cytochrome P-450 and in vitro enzymatic activities in rat liver, kidney and lung. *Toxicology.* 23: 197-212

Tsuruta, H. (1982). Percutaneous absorption of organic solvents: 3. Penetration rates of hydrophobic solvents through excised rat skin. *Ind Health.* 20: 335-346

Ungvary, G & Tatrai, E. (1985). On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice. Rats and rabbits. *Arch Toxicol (Suppl)* 8: 425-430

U.S Department of Health & Human Services. (1999). Toxicological Profile for Ethylbenzene (update)

Vaalavirta, L. & Tähti, H. (1995a). Astrocyte membrane Na⁺, K⁺-ATPase and Mg²⁺-ATPase as targets of organic solvent impact. *Life Sci.* 57 (24): 2223-2230

Vaalavirta, L. & Tähti, H. (1995b). Effects of selected organic solvents on the astrocyte membrane ATPase *in vitro*. *Clin Exper Pharmacol Physiol.* 22 (4): 293-294

World Health Organisation. (1996). Ethylbenzene. Distribution and Sales Service, 121.001 Geneva 27, Switzerland. 101 sider <http://www.who.int/dsa/cat98/chemtox8.htm#Ethylbenzene>

Yant, W. P., Schrenk, H. H., Waite, C. P. et al. (1930). Acute response of guinea pigs to vapors

of some new commercial organic compounds. II. Ethylbenzene. Pub Health Rep. 45: 1241-1250