

## ARBETE OCH HÄLSA

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

## ARBETE OCH HÄLSA

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

ARBETE & HÄLSA 1979:5

NORDISK EKSPEKTGRUPPE

FOR

HYGIEJNISKE GRÆNSEVÆRDIER

2.

T O L U E N

Hellerup, september 1978.

ISBN 91-7464-038-0  
ISSN 0346-7821

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

Åke Swensson, ordfører	Arbetsmedicinske afdelingen, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet, Hellerup
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien, Helsinki
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt, Oslo
Ole Riis Simonsen	Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet, København
Ulf Ulfvarson	Arbetsmedicinska afdelingen, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien, Helsinki

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

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

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

Ved ekspertgruppens møde den 11. november 1977 blev det besluttet, at grundlaget for en hygiejnisk grænseværdi for toluen skulle vurderes. Endvidere blev det besluttet, at arbejdet skulle udføres ved Arbejdsmiljøinstituttet, Hellerup.

Vurderingen af det indsamlede litteraturmateriale og sammenfatningen af arbejdsudkastet, som ligger til grund for det foreliggende dokument er udført af Karl-Heinz Cöhr, M.Sc. og Jens Stokholm, M.D., Arbejdsmiljøinstituttet, Hellerup.

Ved udarbejdelsen af nærværende dokument er der taget udgangspunkt i "Criteria for a Recommended Standard. Occupational Exposure to Toluene". National Institute for Occupational Safety and Health, 1973. I dokumentet er der kun medtaget litteratur, som er bedømt at være pålidelig og af betydning for grænseværdidiskussionen. Under arbejdet med dokumentforslaget er nogle referencer gledet ud og andre er kommet til. Af praktiske årsager forekommer der i litteraturfortegnelsen både manglende numre og tilføjelser med bogstaver.

Biologiske koncentrationer er angivet i potenser af mol/l; luftkoncentrationer i mg/m<sup>3</sup>. Hvis koncentrationerne i de refererede arbejder ikke er udtrykt i disse enheder, er de regnet om, med angivelse af oprindelig værdi og enhed i parentes.

Dokumentforslaget blev diskuteret i ekspertgruppen ved mødet den 10. - 11. maj 1978. Efter bearbejdning blev dokumentet accepteret på ekspertgruppens møde den 5. - 6. september 1978 i sin nuværende form.

INDHOLDSFORTEGNELSE.

BAGGRUND	9
Anvendelsesområder	9
Fysisk-kemiske egenskaber	10
TOKSIKOLOGI	10
1.    Metabolisk model	10
1.1.  Optagelse	10
1.1.1.  Lunger	10
1.1.2.  Mave-tarm-kanal	11
1.1.3.  Hud	12
1.2.    Distribution	12
1.3.    Biotransformation	15
1.4.    Elimination	16
1.4.1.  Lunger	16
1.4.2.  Nyrer	16
1.4.3.  Mave-tarm-kanal	16
1.4.4.  Andre udskillelsesveje	17
1.5.    Biologiske halveringstider	17
1.6.    Faktorer som påvirker den metaboliske model	18
2.    Toksikologiske mekanismer	20
3.    Organeffekter	20
3.1.    Centralnervesystemet (CNS)	20
3.2.    Det perifere nervesystem (PNS)	22
3.3.    Blod og bloddannende organer	23
3.4.    Lever	25
3.5.    Nyrer	26
3.6.    Hjerte	27
3.7.    Homonproducerende organer	27
3.8.    Foster	28
3.9.    Slimhinder - lunger	28
3.10.   Øjne	28
3.11.   Hud	28
4.    Allergiske effekter	29
5.    Genotoksiske effekter	29
5.1.    Mutationer i modelsystemer	29
5.2.    Kromosomskader	29

6.	Carcinogen effekt	30
7.	Ekspositionsindikatorer	30
7.1.	Luftkoncentrationer	30
7.2.	Biologiske indikatorer	30
8.	Sammenhæng mellem eksponering, effekt og respons	32
8.1.	Kortvarig høj eksponering	32
8.2.	Længere varende eksponering	33
9.	Diskussion og vurdering	35
10.	Sammenfatning	43
11.	Summary	43
12.	Litteraturfortegnelse	44
Appen- dix I.	Hygiejniske grænseværdier i respektive lande	60
Appen- dix II.	Analysemetoder	61

## BAGGRUND

Anvendelsesområder.

Toluen er en farveløs væske, der anvendes som opløsningsmiddel og fortynder, samt som udgangsmateriale i en lang række kemiske industrier, hvor toluen indgår i fremstillingen af: TDI, phenol, benzen, benzyl- og benzoylderivat, benzoesyre, nitrotoluen, vinyltoluen, farver, lakker, klæbemidler m.v.


Desuden er der en eksponeringsrisiko ved anvendelse af toluenholdige farver, lakker, lime, fortyndere, rensesvæsker m.v. Dette foregår ved malings- og lakeringsarbejder i træ- og møbelindustrien, lejlighedsvis ved bygningsmalearbejde, autolakering og anden metallakering. Endvidere ved klæbearbejde som linoleumpålægning; i gummivare-, plast- og lædervareindustri samt i garveri. I samme industrier kan toluen indgå i indfarvningsarbejde. Endelig anvendes toluen udbredt i den grafiske industri.

Toluens anvendelse til syntesebrug m.v. har været jævnt stigende under hensyntagen til konjunkturbevægelser. Anvendelsen i den kemiske industri kan sædvanligvis foregå på stationære arbejdspladser, hvor ekspositionsrisici normalt kun opstår under maskinrensning og reparationer.

Ved anvendelse som opløsningsmiddel og fortynder i farver, lakker, klæbemidler og rensesvæsker opstår eksponeringsrisikoen ofte på små mobile arbejdspladser, hvor fordampningen er stor og afsugningsmulighederne ofte beskedne. Den største eksponeringsrisiko findes derfor her.

Der arbejdes på at udvikle farver, lakker og klæbemidler baseret på vand som "vehicle" og fortynder for bindere, pigmenter og klæbeprodukter. Enkelte produkter findes allerede, først og fremmest blandt klæbemidlerne. En succesfyldt videreudvikling af disse produkter vil reducere tolueneksponeringen ganske betydeligt.

Fysisk-kemiske egenskaber.

Systematisk navn	methylbenzen
Synonymer	toluen, toluol
CAS nr.	108-88-3
Molekylformel	$C_6H_5CH_3$
Strukturformel	
Molekylvægt	92,13 u
Tilstandsform ved 25°C, 101,3 kPa	farveløs væske
Kogepunkt ved 101,3 kPa	110,6°C
Damptryk ved 25°C	3,73 kPa ( ~ 137.500 mg/m <sup>3</sup> )
Opløselighed	ca. 6,5 mmol/l vand v. 20°C; opløseligt i acetone, blandbart med ethanol, diethylether og benzen
Omregningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,267 ppm 1 ppm = 3,75 mg/m <sup>3</sup>

1. Metabolisk model.1.1. Optagelse.1.1.1. Lunger.

Toluens retention via lungerne afhænger af lungeventilationen, koncentrationsgradienten over alveolevæggen, fordelingskoefficienten blod/luft for toluen, samt i mindre grad af blodcirkulationen gennem alveolerne (1).

Ved en given toluenkonzentration i indåndingsluften stiger koncentrationen i alveoleluften og det arterielle blod hurtigt i de første 10-15 minutter. Allerede efter 10 sekunders eksposition kan toluen påvises i arterieblodet (2). Siden stiger koncentrationen langsomt og når et tilnærmelsesvis konstant niveau efter ca. 25 minutter (1, 2). I denne periode er retentionen 75-80% (2, 129).

Retentionen falder, når organismen nærmer sig ligevægt med hensyn til optagelse, oplagring og udskillelse af toluen og metabolitter. Efter 2-3 timers eksposition var retentionen faldet til et næsten konstant niveau - ca. 40-50% (111, 129, 145, 162). Den gennemsnitlige retention over 5 timer er ca. 50% (145). Hos hunde optages 3-4% i de øvre luftveje (36).

Det tidsmæssige forløb af optagelsen kan beskrives med en sum af 3 eksponentialled (138), som reduceres til

$$Y = A (1 - e^{-\alpha t})$$

når retentionen er blevet konstant (165). Y er kropskoncentrationen til tiden t, A er kropskoncentrationen ved ligevægt og  $\alpha$  er tidskonstanten.

1.1.2. Mave-tarm kanal.

Kasuistikker fra ulykkestilfælde og selvmordsforsøg, samt forsøg på at helbrede leukæmi med toluen (17) viser, at toluen kan optages fra mave-tarm kanalen.

I dyreforsøg er det vist, at toluen optages langsomt fra mave-tarm kanalen end via lungerne. Blodkoncentrationen var maksimal 2 timer efter oral indgift (130). Absorptionen var næsten 100%, idet ca. 76% genfundtes som hippursyre i urinen (84) og ca. 18% udskiltes som toluendampe via lungerne (142).

1.1.3. Hud.

Ved eksponering for  $2250 \text{ mg/m}^3$  (600 ppm) toluen optoges gennem huden en mængde svarende til ca 0,9% af den alveolære retention (132). Hudeksponering for  $1600 \text{ mg/m}^3$  toluen i 8 timer medførte ikke hippursyreudskillelse, der afveg fra det normale (129).

Væskeformig toluen blev optaget i de øverste hudlag med hastigheder på  $150 - 250 \text{ } \mu\text{mol/cm}^2\text{h}$  ( $14-23 \text{ mg/cm}^2\text{h}$ ). For vandige toluenopløsninger var optagelseshastigheden proportional med koncentrationen (35). Den videre transport fra de øverste hudlag er meget langsom. Måling af toluenkonzentrationen i udåndingsluften efter 10 minutters neddykning af begge hænder viste ca. 25 gange lavere værdier end efter 2 timers eksposition for  $375 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) (58, 137). Ved subcutan injektion hos dyr var blodkoncentrationen maksimal 4 timer efter injektionen (48).

1.2. Distribution.

Toluens opløselighed i blod kendes ved fordelingskoefficienten blod/luft, som er bestemt til 11,2 - 15,6 ved  $37^\circ\text{C}$  (91, 135, 136, 141, 166). Fordelingskoefficienten er uafhængig af blodets hæmatokritværdi (135) og af blodets hæmoglobinindhold (91).

Toluen er ikke særligt vandopløseligt (ca.  $6,5 \text{ mmol/l}$  ved  $20^\circ\text{C}$ ) og bindes derfor til plasmaets lipider og lipoproteiner - fortrinsvis i chylomikroner (48, 138, 166). Toluens opløselighed i lipider aftager når disse elektriske ladninger og eventuelt polaritet øges. Fordelingskoefficienterne kolesterol/blod og triolein/blod er således 3,5 og 115 (138).

Den mængde toluen, der optages i et væv afhænger af fordelingskoefficienten væv/blod, ekspositionstiden og metaboliseringshastigheden. Den hastighed hvormed

det optages, afhænger af vævets gennemblødning og af koncentrationsgradienten.

Anæstesiologer opdeler den menneskelige organisme i 4 vævsgrupper (126):

VRG: Vessel rich group (hjerne, hjerte, lever, tarm, nyrer og endokrine kirtler).

MG: Muscle group (muskler og hud)

FG: Fat group (fedtvæv og gul knoglemarv)

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

Denne opdeling er hensigtsmæssig ved bedømmelse af toluens distribution. I tabel 1 er volumener og gennemblødning for disse vævsgrupper sammenstillet med beregnede fordelingskoefficienter (kaninvæv), biologiske halveringstider og fordelingsvolumener, hvor fordelingsvolumen  $V_{\text{dist}} = V \cdot \lambda$  og biologisk halveringstid

$t_{1/2} = V_{\text{dist}} \cdot \ln 2 / \dot{V}$ . I den her angivne biologiske halveringstid er der ikke taget hensyn til biotransformation.

Tabel 1	Vævsgruppe				
		VRG	MG	FG	VPG
Volumen i en 70 kg person (i liter) (V)	6,0	33,0	14,5	12,5	+)
Procent af hjertets minutvolumen til vævsgruppen	75,0	18,1	5,4	1,5	
Gennemblødning i en 70 kg person ved et hjerte-minutvolumen på 7 l/min (i l/min) (V)	5,25	1,27	0,38	0,10	
Væv/blod-fordelingskoefficient (kanin) ++)	(λ) 2,3	1,6	74,3	1,9	
Væv/blod-fordelingskoefficient (menneske) (λ)			+++) 81-83		
Biologisk halveringstid (t <sub>1/2</sub> )	2 min	30 min	77 h	2,8 h	
Fordelingsvolumen (l) (V <sub>dist</sub> )	14	53	1189	23	

+) heri er medregnet, at lungevæv svarer til 0,5 liter.

++) fra ref. 138.

+++) fra ref. 138 og 141.

Fordelingskoefficienterne væv/blod er i størrelsesordenen 1-3 for alle vævsgrupper undtagen FG, hvor den er ca. 80. Fordelingsvolumenet siger direkte, hvor stor en mængde toluen (i mmol), der kan akkumuleres i vævet ved en blodkoncentration på 1 mmol/l. Toluene akkumuleres i størst mængde i FG. Dette stemmer overens med, at retentionen var positivt afhængig af personens fedtdepoter (27).

Endvidere har dyreforsøg vist en forholdsvis høj fordeling til mavevæggen ved inhalering (fordelingskoeffi-

cient mave/blod = 4-5 (130)).

Der findes ingen meddelelser om toluens passage over placenta.

### 1.3.

#### Biotransformation.

Toluen omdannes hovedsaglig i mikrosomerne i leverparenchymceller ved oxydering i en af flere mulige positioner (52, 77, 107). Det vigtigste omdannelsesprodukt er benzoesyre (19, 50, 170). Denne dannes ved oxydering af toluens methylgruppe over benzylalkohol og benzaldehyd (84). Der er påvist benzylalkohol i urinen hos rotter (11); men ikke benzaldehyd, hverken i urin eller i ekspirationsluft (11, 142). Dannelsen af benzylalkohol sker muligvis via frit benzyradikal (173).

I rottelever er oxidationshastigheden af toluen til benzoesyre fundet til 0,6 mmol/kg·h (55 mg/kg·h) (62). 75-80% af den optagne mængde toluen omdannedes til benzoesyre (84). I den menneskelige organisme bliver toluen næsten udelukkende omdannet til benzoesyre (146).

Der findes dog angivelser af, at små mængder toluen kan omdannes til phenolforbindelser både hos mennesker og dyr (11, 44, 51, 152). Ved oxydering af toluen i den aromatiske kerne omdannedes 0,1% til o-cresol og 1% til p-cresol, men ikke til m-cresol (11, 87, 164). Denne oxydering katalyseres af enzymet arylmonooxygenase og foregår via epoxid-dannelse (73, 74).

Endvidere har det været nævnt, at små mængder toluen kan omdannes til pyrocatechol og β-ketoadipinsyre (14).

De dannede metabolitter gøres vandopløselige ved sammenkobling med egnede forbindelser (170). Benzoesyre kobles til glycin under dannelse af hippursyre (84, 98, 146, 170) og til glucuronsyre med dannelse af ben-



zoylglucuronid (14, 87, 146, 162). Benzylalkohol og phenolderivater kobles til glucuronsyre og sulfat (11, 51, 87, 152).

#### 1.4. Elimination.

##### 1.4.1. Lunger.

Den ekshalerede mængde toluen afhænger af koncentrationsforskellen mellem blod og alveoleluft, fordelingskoefficienten blod/luft og ventilationen. Hjerterets minutvolumen har kun ringe betydning for toluen, der har en relativt høj blod/luft fordelingskoefficient (54).

Efter ekspositionsofphør faldt toluenkonzentration i udåndingsluften stærkt i de første 10 minutter (1, 2). To timer efter ekspositionsofphør var koncentrationen i udåndingsluften meget lav (1, 2, 115). Der ekshaleredes 15-20% af den optagne mængde toluen (50, 111, 112, 142, 145, 162).

##### 1.4.2. Nyrer.

Af den dannede benzoesyre udskiltes 80% som hippursyre (146, 170) og 20% som benzoylglucuronid (14, 87, 115, 146, 162).

Phenolderivater (11, 51, 152) udskiltes som glucuronider og sulfater (51, 87). Endvidere udskiltes små mængder benzylalkohol (11).

Små mængder toluen - svarende til toluens opløselighed i vand - udskiltes uomdannet (145, 162).

##### 1.4.3. Mave-tarm kanal.

Mindre end 2% af den optagne toluen udskiltes uforandret og som metabolitter via galden til tarmkanalen (3). En stor del af disse udskilte stoffer resorberes,

således at kun ringe mængder toluen udskiltes med afføringen. Toluen udskilles eventuelt fra mavewæggen uforandret eller omdannet til mavens indhold (130).

#### 1.4.4. Andre udskillelsesveje.

Det toluen der optoges i de øverste hudlag ved kontakt med væskeformig toluen, dampede hurtigt af igen, da hudkontakten ophørte (58, 137).

#### 1.5. Biologiske halveringstider.

I tabel 1 er anført biologiske halveringstider for de 4 vævsgrupper. Toluen fordeles til de forskellige væv i et forhold, der svarer til vævenes gennemblødning som procent af hjerterets minutvolumen. For VRG-vævene med meget korte halveringstider betyder det, at selv kortere varende spidskoncentrationer hurtigt resulterer i høje koncentrationer. I hjerne- og nervevæv kan det teoretisk medføre meget høje lokalkoncentrationer i lipidholdige strukturer.

Koncentrationen i alveoleluften følger koncentrationen i veneblodet efter ekspositionen. Forløbet kan begge steder beskrives med en sum af eksponentialled:

$$Y = A_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 e^{-\alpha_2 t} + A_3 e^{-\alpha_3 t}$$

Tallene angiver forskellige "Compartments", som fysiologisk ofte fortolkes som vævsgrupper (1 ~ VRG; 2 ~ MG + VPG; 3 ~ FG). A'erne svarer da til bidragene til blod-/alveoleluftkoncentrationen (Y) fra de respektive vævsgrupper ved ekspositionsofphør. (- $\alpha$ )'erne er tidskonstanterne for mindskelsen af respektive vævsgruppers bidrag til blod-/alveoleluftkoncentrationen.  $\alpha$  omfatter implicit biotransformation i vævsgruppen.

Følgende værdier for A'er og  $\alpha$ 'er er fundet:

	køn	A <sub>1</sub>	$\alpha_1$	A <sub>2</sub>	$\alpha_2$	A <sub>3</sub>	$\alpha_3$	Ref.
1	m	3,85 (35,5)	0,355	3,82 (35,2)	0,0197	1,40 (12,9)	0,00339	134, 138
2	m	0,34 (3,17)	0,437	0,21 (1,95)	0,0262	0,056 (0,513)	0,00313	134, 138
3	m	-	5,10	-	0,335	-	-	112
4	f	-	3,22	-	0,335	-	-	112

- 1) Veneblod (enhed: A  $\sim \mu\text{mol/l}$  ( $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ );  $\alpha \sim \text{min}^{-1}$ )
- 2) Alveoleluft (enhed: A  $\sim \mu\text{mol/l}$  ( $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ );  $\alpha \sim \text{min}^{-1}$ )
- 3) Alveoleluft (enhed:  $\alpha \sim \text{h}^{-1}$ )
- 4) Alveoleluft (enhed:  $\alpha \sim \text{h}^{-1}$ )

De biologiske halveringstider kan beregnes af relationen:  $t_{1/2} = \ln 2/\alpha$

De biologiske halveringstider for hippursyre i urin var 74 min for kvinder og 117 min for mænd (113).

#### 1.6. Faktorer som påvirker den metaboliske model.

For rotter steg LD<sub>50</sub> med alderen (80), men hvorvidt det er et udtryk for en ændring i metabolismen, er ikke undersøgt.

Kvinder eliminerede mindre toluen gennem lungerne end mænd (112) og havde formentlig lavere toluenkonzentration i blodet i eliminationsfasen. Det hænger eventuelt sammen med, at den biologiske halveringstid for hippursyre i urin var kortere for kvinder (113). Der var ingen kønsforskel ved den totale hippursyreudskillelse over 1 døgn.

Adipøse personer havde en lavere alveoleluftkoncentration, og dermed højere retention, end tynde personer (27).

Eksposition for 750 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) toluen i 8 timer medførte udskillelse af 17,2 mmol hippursyre. Hertil brugtes glycin svarende til mængden i 100 g kød (162). Forsøgspersoner, som fik glycintilskud i føden, havde forhøjet udskillelse af hippursyre (115).

Phenobarbital aktiverer hydroxyleringsprocessen ved induktion levermikrosomenzymer (31, 67). Behandlede rotter havde 50% lavere toluenkonzentration i blodet end ubehandlede rotter (67). Hippursyrekoncentrationen i urinen nåede maksimum hurtigere og var 3-4 gange højere end hos ubehandlede dyr. Der konstateredes forholdsvis høje koncentrationer af benzoesyre i blodet - normalt forekommer der ikke benzoesyre i blodet (67).

I dyreforsøg er det vist, at benzen, styren og toluen oxyderes af de samme enzymssystemer i leverens parenchymceller (64, 67, 68), og at de kompetitivt hæmmer hverandres enzymatiske omdannelse (67, 68). Store doser toluen nedsætter koncentrationen af benzenmetabolitter i væv og urin, og øger ekshalationen af benzen. Endvidere kunne benzens sækning af jern-inkorporation i erythrocytter hæmmes eller ophæves afhængig af dosisforholdet benzen/toluen (6).

Toluen og trichlorethylen, som ikke oxyderes af samme enzymssystemer, hæmmede hinandens oxydation non-kompetitivt (64). Andre opløsningsmidler, som ikke oxyderes af de samme enzymssystemer, hæmmede ikke metaboliseringen af toluen. Dette er konstateret for f.eks. n-hexan (98, 149) og ethylacetat (163).

Ved fysisk arbejde under konstante ekspositionsforhold var der en tilnærmelsesvis lineær sammenhæng mellem arbejdsintensiteten og toluenkonzentrationen i alveole-

luft og arterieblod. Eksposition under let arbejde (50 W) resulterede i fordoblede alveoleluft- og arterieblodskoncentrationer sammenlignet med eksposition i hvile (1, 2).

## 2. Toksikologiske mekanismer.

Toluens toksikologiske mekanisme er ikke kendt. Toluens lipidopløsende evne er udnyttet til at ekstrahere membranlipider i celler med henblik på nærmere studier af intercellulære processer in situ. Det er i denne sammenhæng vist, at visse biokemiske processer er inhiberet, f.eks. proteinsyntesen (Bacillus subtilis), (172).

## 3. Organeffekter.

Der er beskrevet organeffekter fra nervesystemet, blodet og bloddannende organer, lever, nyre, hjerte, slimhinder, immunapparatet og huden.

### 3.1. Centralnervesystemet (CNS).

Toluen har i lighed med andre organiske opløsningsmidler overvejende en CNS-deprimerende virkning.

I forsøg med eksposition for op til  $3000 \text{ mg/m}^3$  (800 ppm) er der beskrevet akutte dosis-relaterede CNS-symptomer som dødsghed, træthed, hovedpine, svimmelhed og kvalme. Der er desuden fundet påvirket koordinationssans, pupildilatation og påvirket lysakkomodation, konfusion samt usikker gang (29, 115). Symptomerne er endvidere beskrevet ved en række arbejdspladsundersøgelser (16, 23, 25, 93, 95, 104, 171). I sidstnævnte meddelelser er der dog ikke sondret mellem kortvarige symptomer og mere vedvarende symptomer som tegn på eventuel irreversibel CNS-påvirkning.

Vedvarende og eventuelt irreversible CNS-symptomer, forstyrrelse af intellektuelle, emotionelle og neurovegetative funktioner som følge af længerevarende eksposition for toluen har hovedsaglig været meddelt i kasuistikker (56, 61, 79, 85, 139). Der var i alle tilfælde tale om misbrug af først og fremmest toluen over længere perioder (fra 3 år og op til 15), men andre opløsningsmidler indgik i varierende grad.

Under anvendelse af diverse psykologiske tests (intelligens-, indlærings-, psykomotoriske og Rohrschach test) er toluens CNS-påvirkning blevet undersøgt (60, 92, 109). Hos 21% af en gruppe typografer, i gennemsnit eksponeret for  $1125 \text{ mg/m}^3$  (300 ppm) i 33 år, og hos 40% af en gruppe trykkeriarbejdere, i gennemsnit eksponeret for  $1600 \text{ mg/m}^3$  (430 ppm) i 17 år, diagnosticeredes "organisk psykosyndrom". Ialt 110 personer var undersøgt (109). Signifikante forskelle især i psykomotoriske tests blev konstateret ved sammenligning af 180 opløsningsmiddeleksponerede med en kontrolgruppe (92). Bilmalere (ialt 100) i et stratificeret sample med lav opløsningsmiddeleksposition ( $113 \text{ mg/m}^3$  (30 ppm) toluen) udviste små signifikante forskelle sammenlignet med kontrolgruppen. Forskellene lå indenfor grænserne af normal variation. Initial sammenlignelighed var sikret på grundlag af psykologiske tests fra militærtjenesten (60).

Hos drenge (12 - 16 år) med 3 - 42 måneders sniffing bag sig er der ikke fundet signifikante forskelle i klinisk psykologiske tests (34b).

Under humane eksponeringsforsøg med toluen-koncentrationer på  $375 - 2625 \text{ mg/m}^3$  (100 - 700 ppm) i 20 minutter (46) og  $750 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm) i 7 timer (123) påvistes dosis afhængig forlængelse af simpel reaktionstid og valg-reaktionstid samt nedsat perceptiv hurtighed (46).

Toluens neurotoksiske virkning er endvidere undersøgt ved neurofysiologiske og neuroradiologiske metoder. EEG forandringer er beskrevet for sniffere (56, 61, 85, 139) og for enkelte arbejdspladsforgiftede (5, 158). Ved neuroradiologiske undersøgelser er der fundet tegn på cerebral atrofi (61, 85, 139). Under eksposition for  $3750 - 19500 \text{ mg/m}^3$  (1000 - 5200 ppm) i 10 - 30 minutter (5) og  $750 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm) i 6 timer (148) er der ikke fundet signifikante ændringer ved EEG'et, selv ikke hos 4 epileptikere (5).

Der blev dog fundet øget EEG aktivitet, endog helt ned til lugttærsklen hos forsøgspersoner, der var specielt trænet til at udvikle synkron og velmarkeret  $\alpha$ -rytme under lysstimulering. Ændringerne i EEG aktiviteten indtrådte efter eksponering i 6 min for  $1 \text{ mg/m}^3$ , men ikke ved eksponering i 18 min for  $0,6 \text{ mg/m}^3$  (59). Disse fund har næppe nogen patologisk betydning.

I dyreforsøg sås der dosisrelaterede forandringer i forskellige EEG komponenter ved eksponering af rotter for  $3750 - 15000 \text{ mg/m}^3$  (1000 - 4000 ppm) i 4 timer (157).

Der er fundet øget CNS sensitivitet efter 8 ugers eksponering for  $7500 \text{ mg/m}^3$  (2000 ppm) (krampetærskel for Bemegride<sup>(R)</sup> (159)) samt nedsat indlæringssevne hos rotter eksponeret for  $1500 \text{ mg/m}^3$  (4000 ppm) 2 timer dagligt i 60 dage (69).

Lugttærsklen er fundet til  $1,5 - 3,2 \text{ mg/m}^3$  (variationsbredde for 30 personer) ved eksponering for ren toluen (59) og  $10 \text{ mg/m}^3$  (50%) ved eksponering for kommercielt blandingsprodukt med 46 toluen (28).

### 3.2. Det perifere nervesystem (PNS).

Toksisk polyneuropati er beskrevet i forbindelse med limsniffing (55, 149). I alle tilfælde var der tale om lim, som også indeholdt n-hexan, der må formodes at være ætiologisk ansvarlig.

For 38 kvindelige skotøjsarbejdere er konstateret signifikant ændrede refleksfund hos 16 - 37% og nedsat gribekraft i dominant hånd hos 29% (104). Heller ikke her kan muligheden for n-hexan forurening udelukkes.

I ekspositionsforsøg (115) er beskrevet symptomer på perifer neurotoksisk effekt (hudparæstesi, muskelslaphed), men der blev ikke konstateret ændringer i galvanisk hudrefleks eller provokeret vasokonstriktion i finger (148).

Dyreforsøg med blandingseksposition for toluen og n-hexan gav intet holdepunkt for at toluen eventuelt skulle potensere n-hexans toksiske PNS-påvirkning (149). Ved rene toluenekspositioner af dyr for  $7500 \text{ mg/m}^3$  (2000 ppm) i 41 uger vistest påvirkning af PNS med signifikant forhøjelse af tærskelværdierne for elektrisk stimulation af muskelexitation og latenstid for muskulært respons. Forhøjelsen var ikke signifikant efter 16 ugers eksposition. Nerveledningshastigheden fandtes nedsat ved eksposition for  $750 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm) i 49 uger, men ikke ved eksposition for  $375 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) (102).

### 3.3.

#### Blod og bloddannede organer.

I perioden frem til afslutningen af anden verdenskrig blev toluen mistænkt for at have samme hæmatotoksiske virkning som benzen. I denne tidlige litteratur er der beskrevet leukocytopeni; venstreforskydning af det hvide blodbillede; hyperplasi af knoglemarven eventuelt gående over i aplasi; fald i erythrocyttal og hæmoglobinprocent; samt koagulationsdefekter med fald i thrombocytallet (4, 57, 93, 94, 108, 171). Andre meddelelser omtaler dog små (90) eller ingen (115) hæmatologiske forskelle. Kun i få af disse undersøgelser er der gjort rede for eventuel benzenforurening (f.eks. 115).

I senere kliniske meddelelser, hvor benzenekspositionen er kontrolleret lav (under 0,1%), har man ikke fundet de tidligere beskrevne hæmatologiske forandringer (10, 43, 104, 127, 147).

Der publiceres stadigvæk kasuistikker (12, 13, 32, 61, 71, 83, 97, 100, 128) og arbejdspladsundersøgelser (30, 133, 150) med fund af knoglemarvsdepression fra forskellige typer af toluen-eksposition (arbejdspladser, hobbyarbejde og sniffing). Der er i disse tilfælde ikke tale om rene toluen-ekspositioner. Fra 8000 hæmatologiske undersøgelser af trykkeriarbejdere over 5 år er antydning af ændringer i erythrocytopoiesen og erythrocytmønsteret med stigning i antal umodne celler i det første ekspositionsår. De progredierede dog ikke. Dette blev udlagt som adaptationsfænomener. Toluene nævntes som eneste kemiske helbredsrisiko; eventuel benzenforurening og anden blandingseksposition fremgår ikke (57a).

I et betydeligt antal dyretoksikologiske undersøgelser med eksposition for toluen med kontrolleret lavt benzenindhold har man ikke fundet hæmatotoksisk virkning (18, 28, 41, 47, 48, 72, 103, 144, 156, 174). Ved tilsvarende ekspositioner med blandinger af toluen og benzen ses derimod den knoglemarvsdeprimerende virkning (41). Ligeledes er den kombinerede toluen-benzen virkning undersøgt ved måling af  $^{59}\text{Fe}$ -indbygningen i erythrocytter hos mus (14). Benzen hæmmer denne indbygning i modsætning til toluen.

Undersøgelser af leukocytter har vist histokemiske forandringer som øget antal leukocytgranula (43, 169) og Mommens toksiske granula (104), samt cytokeremiske forandringer som øget aktivitet af sure og alkaliske fosfataser samt LDH (43, 169). Der er ikke fundet påvirkning af leukocytallet ved oral indgift af 0,11 mol (10 g) toluen daglig (17).

Histokemiske forandringer med øget antal leukocytgranula er også påvist i undersøgelser med rotter (103, 156).

I humane lymfocytter er fundet øget antal nucleoli og øget aktivitet af alkaliske fosfataser (43).

### 3.4.

#### Lever.

Der findes enkelte meddelelser om akut reversibel hepatitis efter massive toluenekspositioner i forbindelse med sniffing (56, 61, 114). I disse tilfælde er der samtidigt tale om misbrug af andre opløsningsmidler og alkohol.

Litteraturstudier har ikke givet holdepunkt for, at toluen skulle have en irreversibel hepatotoksisk effekt (19, 78). Undersøgelserne er dog få.

Hos en gruppe malere (flyproduktion) var hyppigheden af forstørret lever tre gange så stor som hos en kontrolgruppe. Dette fund er ikke relateret til eksponeringsgraden (57).

Der konstateredes normal leverfunktion (elektroforese, serum kolloidstabilitet og galactosetolerance) hos 13 dybtrykarbejdere (127).

Hos ca. halvdelen af 100 dybtrykarbejdere fandtes forhøjede værdier af serum-ASAT, -ALAT, -GLDH og - $\gamma$ -GT. Forhøjelsen var dog ikke signifikant, idet ca. halvdelen af 100 kontrolpersoner fra samme virksomhed også havde forhøjede værdier (147). Der er i vurderingen ikke taget højde for evt. forskelle i eksponeringsgraden og evt. skjult eksponering af kontrolgruppen.

I en anden undersøgelse (151) af 94 dybtrykkere, på undersøgelsesdagen eksponeret for 300 - 1900 mg/m<sup>3</sup>, og en kontrolgruppe på 30 kommunale kontorarbejdere

fandtes signifikante fald i bilirubin og alkalisk fosfatase og let, men ikke signifikant forhøjet serum-ASAT, -ALAT og -LAP samt cholinesterase.

For nylig er det vist, at eksposition af rotter for 1000 ppm i 8 timer daglig i 7 dage medførte signifikante stigninger i serum-ALAT og -ASAT (154).

Abnorme fund i glucoprotein-, serumucoid- og haptoglobinmønstrer hos 53 kvinder (86) og ændringer i serumjern- og -kobberkoncentrationen (30) fortolkedes af forfatterne som bl.a. udtryk for hepatotoksisk virkning af toluen. Der er i resumeerne ikke gjort rede for toluenets renhed.

Med histologiske og histokemiske metoder, samt ved elektronmikroskopi påvistes en dosisafhængig påvirkning af antal mitochondrier, kernetæthed og kerne/cytoplasma ratio (168) og leverforandringer med tegn på øget detoksifikationsaktivitet i leveren (øget SDH aktivitet, øget antal mitochondrier og glat endoplasmatisk retikulum, nedsat Best carminfarvebarhed og PAS positivitet) - samt tegn på celledegeneration (dilatation af endoplasmatisk retikulum og akkumulering af vakuoler som tegn på autofagocytose). Disse forandringer forsvandt hurtigt efter ophørt eksposition. Leverens regenerative evne efter hepatektomi påvirkedes ikke signifikant ved tolueneksposition (63).

### 5. Nyrer.

Akutte forgiftninger hos toluensniffere har medført reversibel nyreskade (114), hæmaturi (99), reversibel type 1 renal tubulær acidose (155), hypokaliæmi (79, 155) og proteinuri (79). Symptomer på muskelsvaghed, der formentlig skyldes hypokaliæmi, forsvandt ved reetableringen af væske-saltbalancen (79, 155).

Massiv tolueneksposition i 18 timer ved en arbejdspladsulykke medførte nyresvigt med oliguri formodent-

ligt udløst af dehydrering og myoglobinuri (131). Ved kortere tids eksposition fandtes ingen urinanomalier (95, 104). Også ved en række dyreforsøg er der fundet patologiske nyreforandringer (28, 41, 103).

### 3.6. Hjerte.

Ved en række humane ekspositionsforsøg har man ikke kunnet påvise nogen virkning på puls, blodtryk og EKG (2, 115). I andre ekspositionsforsøg er derimod vist tendens til stigning i diastoliske blodtryk og langsommere puls (123, 148). Massive doser i dyreforsøg medførte en række EKG ændringer (108b, 161) ligesom hjertet sensibiliseredes for asfyxi med mulighed for udvikling af 2-1 blok (161).

### 3.7. Homøonproducerende organer.

Kvinder eksponeret for opløsningsmiddelblandinger med toluen havde i visse tilfælde menstruationsforstyrrelser (105, 150). I case-control studium blandt skotøjsarbejdere er beskrevet signifikant øget hyppighed af menstruationsforstyrrelser (104). Endelig er der beskrevet et sygdomsbillede med bl.a. hypofunktion af diencephalon-hypofyse-binyrebarksystemet, der sammenfattes under betegnelsen diencefalt syndrom hos 2 arbejdere på farve-lakvirksomhed (158).

Toluens påvirkning af binyrerne er undersøgt i ekspositionsforsøg med rotter (156, 160). Der fandtes nedsat vægt/legemsvægt ratio ved langtidsekspositioner. Eosinofile celler i blodet ændredes initialt og normaliseredes gradvist. 11-OHCS koncentrationen syntes at stige straks efter eksposition og at falde til normale værdier ved længere tids eksposition. Histologisk blev beskrevet fortykket zona glomerulosa og mørk atrofisk zona fasciculata og retikularis.

3.8. Foster.

Kvinder, som arbejdede med lim indeholdende toluen og trichlorethylen (gns. daglig dosis: 372 mg/kg toluen og 405 mg/kg tri) har i 2 tilfælde født multipelt misdannede børn (40).

Ved eksponering af mus for samme lim (gns. daglig dosis: 157 mg/m<sup>3</sup> toluen og 406 mg/m<sup>3</sup> tri) i en drægtighedsperiode fandtes ingen misdannelser, men nedsat fødselsvægt, nedsat drægtighedsrate og længde af drægtighedsperioden samt ikke nærmere beskrevne beskadigelser af ova (40).

3.9. Slimhinder - lunger.

Toluen har været tillagt en irritativ effekt på respirationsvejene (5, 19, 50). I en række arbejdsulykker på skibe med en skønnet kortvarig eksposition for mellem 37.500 og 112.500 mg/m<sup>3</sup> (10.000 - 30.000) af ialt 26 mænd, klagede ingen af de udsatte over øjen-, hals- eller lungeirritation (95).

3.10. Øjne.

Der er beskrevet keratitis hos møbelpolerere eksponeret for blandede produkter af aromatiske kulbrinter, estere (acetater) og alkoholer (140). Ved at dryppe opløsningsmidler i øjnene på katte og ved at fordampe opløsningsmidler foran øjnene på møbelpolerere konstateredes, at toluen virkede stærkest irriterende (140). Dette kunne ikke bekræftes i undersøgelser, hvor opløsningsmidler dryppedes direkte ind i kaninerne øje. Der blev kun beskrevet forbigående irritation af conjunktiva (174). Hos sprøjtemalere med eksposition for toluen op til 4.125 mg/m<sup>3</sup> (1.100 ppm) fandtes ingen patologiske forandringer i øjnene (57).

3.11. Hud.

Toluen virker affedtende på huden med mulighed for udvikling af toksisk kontaktdermatitis (19, 50).

Allergiske effekter.

Allergiske effekter i huden er ikke beskrevet efter tolueneksposition. Toluene er i enkelte undersøgelser sat i forbindelse med forstyrrelser i immunapparatet vurderet ved immunglobulinerne og leukocytaglutininer (88, 89). Der var dog tale om blandingseksposition med bl.a. benzen. Autoimmun glomerulonefrit har også været sat i forbindelse med eksposition for opløsningsmiddelblandinger, men ikke specifikt toluen (15).

Genotoksiske effekter.1. Mutationer i modelsystemer.

Toluenes mutagene virkning i modelsystemer er ikke beskrevet (33).

2. Kromosomskader.

Cytogenetiske undersøgelser af lymfocytter hos tolueneksponerede trykkeriarbejdere i 1967 viste ingen signifikant stigning i antallet af kromosomforandringer sammenlignet med en kontrolgruppe (42). Nyere undersøgelser af typografer (i 1977) viste derimod signifikant øget frekvens af unormale lymfocytter og af kromosombrud, men ikke af "sister chromatid exchanges" (44a).

I dyreforsøg gav 8,7 - 11,0 mmol (0,8 g - 1,0 g) toluen subkutant pr. kg legemsvægt daglig i 12 dage øget hyppighed af kromosomafvigelse i forhold til kontrolgruppen (13,7% respektiv 4,2%). Samme kvantitative mønster observeredes med 4 gange så lave benzenkoncentrationer (34, 96). Kromosomafvigelse indtrådte før hæmatologiske forandringer og varede længere end disse efter ekspositionen (34a).

6. Carcinogen effekt.

Blandt 401 patienter med alvorlige hæmatologiske lidelser (lymfoid leukæmi, knoglemarvsaplasi, myeloid leukæmi og myelofibrose) fandtes overvægt af eksponerede for benzen og toluen (53). Oplysninger om ekspositionen stammer fra forskellige kilder med en række usikkerhedsmomenter. Det er ikke muligt at bedømme sammenlignelighed med kontrolgruppen.

7. Ekspositionsindikatorer.7.1. Luftkoncentrationer.

Arbejdstilsynet i Danmark har ved arbejdspladsmålinger registreret toluenindholdet i arbejdslokalers luft i adskillige brancher. De tidsvægtede middelkoncentrationer varierede fra meget lave koncentrationer til ca. 3.400 mg/m<sup>3</sup>, hvor en stor del lå over 375 mg/m<sup>3</sup>. Momentanmålinger viste spidsværdier på op til ca. 4.600 mg/m<sup>3</sup>. I en del tilfælde var der yderligere tale om eksposition for andre opløsningsmidler samtidigt.

7.2. Biologiske indikatorer.

Under og efter eksposition for toluen genfindes toluen eller dets metabolitter i alveoleluft, blod og urin.

Alveoleluftkoncentrationen under eksposition udgjorde 25-40% af koncentrationen i indåndingsluften, afhængig af arbejdsbelastningen og ekspositionstiden (2). Alveoleluftkoncentrationen følger koncentrationsændringer i indåndingsluften. Efter ekspositionsophør falder alveoleluftkoncentrationen i løbet af 5 minutter til ca. 10% af ekspositionsniveauet. Herefter falder koncentrationen langsommere (2), svarende til de 2 sidste led i udtrykket på side 17.

Arterieblodskoncentrationen under eksposition afhæn-

ger lineært af alveoleluftkoncentrationen, idet fordelingskoefficienten er konstant og uafhængig af arbejdsbelastningen, 12-17 in vivo (gsn. 15) (2). Ved eksposition for 100 ppm er arterieblodskoncentrationen ca. 8 - 22 µmol/l (0,7 - 2 mg/l) afhængig af arbejdsbelastningen og ekspositionstiden.

Veneblodskoncentrationen er efter ½ times eksposition 30-40% af arterieblodskoncentrationen i hvile og stigende over arbejdsdagen med konstant eksposition. Under arbejde øges det procentvise indhold i veneblod til ca. 60% i løbet af 20-30 minutter (2).

Arterieblodskoncentrationen efter ekspositionen følger alveoleluftkoncentrationen. I de første 10-15 minutter efter ekspositionsophør er der høj korrelation mellem koncentrationerne i alveoleluft, arterieblod og veneblod (2). Efter 30 minutter er veneblodskoncentrationen stadig forholdsvis høj. Veneblodskoncentrationen reflekterer i nogen grad den optagne mængde toluen.

Hippursyreindholdet i serum korrelerede godt til ekspositionsniveauet og til hippursyreindholdet i urin (8). Hos 98 dybtrykarbejdere med gennemsnitlig eksposition for 101 mg/m<sup>3</sup> (27 ppm) toluen målttes 24 ± 17 µmol (4,3 ± 3,0 mg) hippursyre/l serum og 12,3 ± 8,4 mmol (2,2 ± 1,5 g) hippursyre/l urin (8). En kontrolgruppe havde 11 ± 6 µmol (1,9 ± 1,0 mg) hippursyre/l serum (8).

Af retineret toluen omdannes 70-75% til hippursyre, som udskilles i urinen. Eksposition for 375 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) i 8 timer i hvile skulle teoretisk medføre total udskillelse af ca. 5,6 mmol (1 g) hippursyre. Under udførelse af let arbejde udskilles der total 11,2 - 16,8 mmol (2-3 g) hippursyre (70, 123) med en gennemsnitlig baggrund på 1,7 mmol (0,3 g) (90). Der er høj korrelation mellem optaget toluen og udskilt mængde hippursyre (123).



Ved kontrol af arbejdspladseksposition er døgnurin vanskelig at fremskaffe. Derfor er det almindeligt at opsamle en urinprøve omkring arbejdets afslutning, hvor hippursyreudskillelsen er maksimal (117, 123). Der er fundet lineær sammenhang mellem hippursyrekoncentration og eksposition for toluen (66, 70), og toluenkoncentration i blod (39). Men der er meget brede variationsgrænser. Regressionslinier giver ca. 11,2 mmol (2 g) hippursyre/g kreatinin ved 10,9 µmol (1 mg) toluen/l blod (39) og ca. 16,8 mmol (3 g) hippursyre/g kreatinin ved 100 ppm (123). Korreleringen af hippursyre i urin til eksposition for toluen vanskeliggøres ved at hippursyre er normal konstituent i urinen. Den stammer blandt andet fra føden (især frugt og konserverede fødevarer) og fra endogen proteinkatabolisme (phenylalanin). Døgnudskillelsen hos ikke-eksponerede personer er ca. 5,6 mmol (1 g) hippursyre, men også her er der tale om store individuelle variationer, foruden variationer med årstiden og fra land til land.

#### 8. Sammenhang mellem eksponering, effekt og respons.

Der er hos mennesker beskrevet effekt på CNS, blodet og bloddannende organer, leveren, hjertet og i form af menstruationsforstyrrelser. Disse effekter er set ved kortvarige høje eksponeringer (minutter - få timer) og/eller ved længere varende eksponeringer for lavere koncentrationer (arbejdsdage - år, op til 1125 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm)). Effekter der kun ses under langvarige eksponeringer for massive koncentrationer eller kortvarige eksponeringer for narkotiserende og subletale koncentrationer er ikke medtaget.

##### 8.1. Kortvarig høj eksponering.

Tre timers eksponering for 2250 og 3000 mg/m<sup>3</sup> (600 og 800 ppm) har medført ekstrem træthed, mental konfusion, hovedpine, kvalme og svimmelhed (115). Ved

skønnet eksposition for 18.750 - 37.000 mg/m<sup>3</sup> (5000 - 10.000 ppm) i 1 minut er beskrevet bevidstløshed forudgået af beruselse og fornemmelse af vejrtrækningsbesvær (95).

Ændringer i psykomotoriske funktioner er beskrevet ved eksposition af 12 personer i 4 på hinanden følgende sekvenser af 20 minutter for henholdsvis 375, 1125, 1875 og 2625 mg/m<sup>3</sup> (100, 300, 500 og 700 ppm) i indåndingsluften og med tilsvarende kontroleksposition for ren luft (46). Der fandtes tydelig dosis-responsrelation i alle testparametre (simpel reaktionstid, valgreaktionstid og 2 test for perceptionshastigheden). Simpel reaktionstid var mest følsom og signifikant langsommere under eksposition for 1125 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) (8 af 12 individer). Valg-reaktionstid blev signifikant dårligere ved 1875 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) og de 2 perceptionshastighedstest blev signifikant dårligere ved 2625 mg/m<sup>3</sup> (700 ppm).

##### 8.2. Længere varende eksponering.

Ved arbejdspladsundersøgelser og under ekspositionsforsøg er der beskrevet neurologiske symptomer begyndende ved eksposition for 375 - 750 mg/m<sup>3</sup> (100 - 200 ppm) over 8 timer og stigende med øget eksponeringsniveau (29, 115, 171). Der er ikke foretaget statistisk eller anden kvantitativ vurdering af dosis-responsrelationen.

Der er refereret nedsat reaktionstid efter eksposition af 23 studenter for 750 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) over 7 timer (123).

Videre er der beskrevet ændringer i intellektuelle, emotionelle og psykomotoriske funktioner samt i personligheden i forskellige grupper af arbejdspladseksponerede (60, 92, 109). Det reelle eksponeringsniveau er normalt ikke til at bestemme og der er ofte tale

om blandingseksponering (60, 92). I en undersøgelse på dybtrykkeri med hovedsaglig tolueneksposition fandtes "organisk psykosyndrom" hos 21% af en gruppe eksponeret for ca. 1125 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) mod 40% af en anden gruppe udsat for ca. 1613 mg/m<sup>3</sup> (430 ppm). Ekspositionstiden var gennemsnitlig 18 og 12 år (109).

Hos 5 forsøgspersoner er der beskrevet øget EEG aktivitet, men ikke signifikant forskellig i forhold til 5 kontroller ved eksponering for 750 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) i 6 timer (148).

Ved eksposition for 161 - 3000 mg/m<sup>3</sup> (43 - 800 ppm) i dybtrykkeri er fundet øget antal lymfocytgranula og stigning i leukocytfosfataser (sur og basisk), LDH og lymfocytfosfatase (sur) (43, 169). Ved 375 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) i skotøjsindustrien (overvejende toluen) er beskrevet øget antal granula i neutrofile leukocytter (104). Der er ved eksposition for ren toluen i det anførte ekspositionsområde ikke andre sikre ændringer i hæmatologiske parametre.

Dybtrykkere med en udskillelse af 11,2 - 35,8 mmol (2,0 - 6,4 g) hippursyre/l urin og med 0,37 - 1,76 µmol (33,6 - 161,5 µg) toluen/100 g blod (svarende til eksposition for ca. 50 - 300 ppm toluen) havde signifikant lavere alkalisk fosfatase- og serum bilirubinverdier i forhold til kontrolgruppen (151). Verdierne lå dog indenfor det anvendte normale område. Serum-ASAT-, -ALAT-, -LDH- og -LAP-koncentrationen fandtes ved samme ekspositionsniveau generelt høje men ikke signifikant forskellige fra kontrolgruppens verdier (147, 151). Forstørret lever er beskrevet hos malere eksponeret for 188 - 4125 mg/m<sup>3</sup> (50 - 1100 ppm), men uden angivelse af evt. dosis-relation (57).

Der er beskrevet nedsat pulsfrekvens mod slutningen af 6 - 7 timers eksposition 750 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) (123, 148).

Ved eksposition for ca. 375 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) (overvejende toluen) er beskrevet signifikant øget hyppighed af menstruationsforstyrrelse hos skotøjsarbejdere (104). Menstruationsforstyrrelser omtales også af andre forfattere (105, 150) ved blandingseksposition, dog uden koncentrationsangivelse.

Nyere cytogenetiske undersøgelser af typografer eksponeret for gennemsnitlig 375-750 mg/m<sup>3</sup> (100-200 ppm) toluen i 2 - 26 år med spidsværdier på op til ca. 2625 mg/m<sup>3</sup> (700 ppm) viste kromosomforandringer (44a). Der er ingen dosisafhængighed, men måske en tendens til større frekvens for kromosomforandringer med stigende levealder. I dyreforsøg er ligeledes fundet kromosomforandringer efter subkutane doser på ca. 10 mmol (0,8 - 1,0 g)/kg i 12 dage. Disse forandringer var reversible (34, 34a, 96).

Der er ikke sikkert beskrevet teratogen og carcinogen effekt (40,53).

## 9.

### Diskussion og vurdering.

#### Metabolisme.

På arbejdspladserne vil toluen fortrinsvis komme i kontakt med huden og luftvejene, som dampe eller som væske.

Toluendampe optages kun i meget ringe mængde gennem huden. Væskeformig toluen kan optages i hudens yderste lag, hvorfra det vanskeligt fordeles videre. Risiko for intoksikation som følge af hudeksposition vil ved normal anvendelse på arbejdspladserne (inkl. rengøring) være forsvindende lille, idet toluen hurtigt diffunderer ud igen, når hudkontakten ophører. Inhalering af toluendampe udgør derfor den eneste reelle intoksikationsrisiko på arbejdspladserne.

Gennemsnitlig 50% af de inhalerede dampe bliver optaget i kroppen. Den optagne mængde øges med stigende arbejdsbelastning (2 - 3 gange), med større fedtdepoter, samt med stigende koncentration i indåndingsluften. Optagelsen kan med rimelighed beskrives med matematiske modeller.

Det optagne toluen fordeles med blodet til væv og organer. Med undtagelse af egentligt fedtvæv vil koncentrationen i organerne være 1 - 3 gange blodkoncentrationen. Toluenkonzentrationen i fedtvæv er ca. 80 gange højere end blodkoncentrationen. Dermed antydes også, at koncentrationen i lipidholdige strukturer i andre organer og væv kan være betragtelig, f.eks. nervevæv både i det perifere og i det centrale nervesystem. I egentligt fedtvæv sker akkumuleringen meget langsomt, fordi blodtilførslen er lav. Derimod er nervevæv rigeligt forsynet med blodkar. Relativt høje lokalkonzentrationer af toluen kan derfor hurtigt opstå med deraf følgende symptomer.

Af det inhalerede toluen ekshaleres 15-20% uomdannet. Små mængder udskilles endvidere uomdannet i urinen. Resten af det optagne toluen omdannes til benzoesyre. Den væsentligste del heraf (ca. 80%) kobles til glycin og udskilles som hippursyre i urinen. De resterende 20% benzoesyre kobles til glucuronsyre og udskilles i urinen som glucuronid. En meget lille del toluen kan muligvis omdannes til phenolderivater, der udskilles som glucuronider og sulfater i urinen. Øvrige omdannelsesprodukter og udskillelsesveje er uden betydning. Kvinder eliminerer mindre toluen via lungerne, hvorimod deres initiale udskillelsesrate af hippursyre er højere, sammenlignet med mænds.

Toluens omdannelse og udskillelse kan påvirkes af føden, medicin og visse andre opløsningsmidler. Udskillelsen af hippursyre forhøjes af glycinrig kost og medicin, der inducerer leverenzymmer. Ikke-eksponerede

personer udskiller varierende mængder benzoesyre som er indtaget med føden. Toluens metabolisme hæmmes af analoge kemiske forbindelser som benzen og styren, samt af trichlorethylen. Denne hæmning er gensidig.

Under metabolisering af toluen kan der muligvis dannes benzyldradikaler og epoxider.

Centralnervesystemet (CNS).

Ved kortere varende ekspositioner ses overvejende reversibel hæmning af CNS. Stimulerende effekt er dog også beskrevet.

Denne effekt er registreret i form af symptomer (eksempelvis hovedpine, træthed, kvalme og svimmelhed) ved eksposition for  $750 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm) i 8 timer, og tiltager med stigende ekspositions-konzentration. Symptomer fremføres dog også af enkelte individer ved eksposition for  $188 - 750 \text{ mg/m}^3$  (50 - 200 ppm) (115, 171).

Signifikant øget reaktionstid er beskrevet efter 20 minutters eksposition for  $375 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) efterfulgt af 20 minutters eksposition for  $1125 \text{ mg/m}^3$  (300 ppm) (46) og efter 7 timers eksposition for  $750 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm) (123). Reaktionstiden var ikke øget ved 20 minutters eksposition for  $375 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm). Nogen nedre grænse kan på dette grundlag ikke sættes for begyndende effekt af 8 timers eksposition for toluen vurderet ved simpel reaktionstid. Ved  $750 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm) sås sikker effekt. Eksposition for  $750 \text{ mg/m}^3$  i 6 timer medførte øget ikke-signifikant EEG-aktivitet (148).

Længere varende eksposition for toluen kan formentlig, på linie med andre opløsningsmidler, forårsage irreversible CNS skader med reduktion i intellektuelle, psykomotoriske og emotionelle funktioner - ofte sammenfattet under betegnelser som psykoorganisk syndrom og præsenil demens. Denne vurdering bygger i første række på en række kasuistikker og enkelte større ar-

bejdspladsundersøgelser med case-control-studier (56, 61, 79, 85, 109, 139). Neurofysiologiske og adfærdstoksikologiske undersøgelser på dyr fra de senere år støtter den.

En sådan CNS påvirkning er bl.a. beskrevet hos 21% og 40% af grupper eksponeret for gennemsnitlig 1125 og 1613 mg/m<sup>3</sup> (300 og 430 ppm) på undersøgelsestidspunktet og med gennemsnitlige ekspositionstider på henholdsvis 18 og 12 år (109). Muligvis ses den samme effekt ved endnu lavere ekspositions niveauer, men foreliggende undersøgelser er ikke egnede til at fastsætte en nedre grænse (60, 92).

Stadigvæk er der mange usikre punkter, da det humane diagnosegrundlag er meget uspecifikt og da ekspositionen sjældent kan kortlægges tilfredsstillende.

Det perifere nervesystem.

Der er ikke fundet holdepunkter for, at toluen kan give irreversible skader i det perifere nervesystem. n-hexan og ethylalkohol kan alene forklare de fund af polyneuropathi, som er omtalt i forbindelse med tolueneksplosion.

Blodet.

Der er i de senere årtiers litteratur enighed om, at toluen ikke har benzens hæmatotoksiske egenskaber. Det har desuden ikke været muligt at påvise nogen hæmatotoksiske virkninger overhovedet i en række velkontrollerede arbejdspladsundersøgelser og dyreeksperimenter, hvor der har været anvendt rent toluen. En række undersøgelser tyder dog på, at toluen påvirker leukocyttens morfologi. Betydningen af disse fund er ikke klarlagt. Ligeledes er der uafklarede punkter omkring betydningen af forurening med små koncentrationer benzen.

Påvirkning af leukocyttens morfologi er med sikkerhed beskrevet ved længerevarende ekspositioner for 375 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) (lim med overvejende toluen) (104). Påvirkning af leukocyt og lymfocyt enzymer samt lymfocytmorfologi er desuden påvist i ekspositionsområdet 161 - 3000 mg/m<sup>3</sup> (43 - 800 ppm) (ren toluen) (43, 169).

Leveren.

Der er beskrevet reversibel toksisk hepatitis efter eksposition for store mængder toluen. Der foreligger ikke meddelelser, som tyder på, at toluen kan forårsage irreversible leverskader.

Hos rotter, der fik op til ca. 1 mmol (0,1 ml) toluen/100 g legemsvægt intraperitonealt i 12 dage, er der påvist øget biotransformationsaktivitet i levercellerne og tegn på celledegeneration. Disse forandringer er reversible og normaliseres hurtigt efter ophørt eksposition (168).

Undersøgelser over toluens hepatotoksiske virkning på arbejdspladserne giver modstridende informationer med såvel helt normale fund i leverenzymkoncentrationerne som stigning i forhold til kontrolgrupper. Dette kan skyldes forskelle i prøveudtagningstidspunkterne og alkoholvanerne.

Påvirkning af leverenzym og serum-bilirubinkoncentrationen er beskrevet ved hippursyreudskillelse på 11,2 - 35,8 mmol (2,0 - 6,4 g)/l urin eller 0,37 - 1,76 μmol (33,6 - 161,5 μg) toluen/100 g blod (svarende til et ekspositions niveau på ca. 188 - 1125 mg/m<sup>3</sup> (50 - 300 ppm) (151).

## Nyrerne.

Massive og tildels længere varende toluenekspositioner har udløst reversible nyreskader muligvis ved påvirkning af epitheliet i nyretubuli med heraf følgende forstyrrelser i disses transportfunktioner. Lavere koncentrationer synes derimod ikke at give klinisk registrerbare nyrepåvirkninger.

## Hjertet.

Der er få og modstridende oplysninger om toluens virkning på hjertet bedømt ved pulsfrekvens og blodtryk hos mennesker. 7 timers eksposition for  $750 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm) har i ekspositionsforsøg givet nedsat puls og muligvis påvirkning af diastoliske blodtryk (123, 148).

## Menstruationsforstyrrelser.

Ved eksposition for  $375 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) (lim med overvejende toluen) er beskrevet signifikant øget hyppighed af menstruationsforstyrrelser (104). Andre undersøgelser omtaler tilsvarende fund, men uden angivelse af ekspositionsniveauet og formentlig med benzenforurening af toluenet.

## Andre organer.

Dyreeksperimentelle undersøgelser og enkelte kliniske iagttagelser tyder på, at toluen har en hæmmende virkning på diencefalon, hypofysen og binyrerne, men der er kun få meddelelser herom.

Toluen virker kun lidt - om overhovedet irriterende på slimhinder og lunger. Toluene kan i høje koncentrationer give lette øjenirritationer. Såvel erfaringerne fra arbejdspladsulykker med stænk af ren toluen i øjnene som dyreeksperimentelle undersøgelser tyder ikke på, at toluen giver blivende øjenskader.

## Genotoksisk effekt.

Der er modstridende oplysninger om toluens genotoksiske effekt på humane celler. Gennemsnitskoncentrationer op til ca.  $1039 \text{ mg/m}^3$  (277 ppm) toluen med spidsværdier på op til ca.  $3090 \text{ mg/m}^3$  (824 ppm) medførte ikke kromosomforandringer ved eksposition i 3 - 15 år (42), men eksposition i 2 - 26 år gjorde (44a).

De mest følsomme mål for virkning af toluen er en række symptomer fra centralnervesystemet og psykomotoriske funktioner. Endvidere er det antydnet, at toluen i lighed med en række andre opløsningsmidler kan medføre kromosomforandringer. Menstruationsforstyrrelser er også beskrevet. Disse virkninger af toluen er ikke ønskværdige. Endelig er beskrevet en effekt på visse blodceller og deres enzymer, samt leverceller og leverens enzymer i serum. Den kliniske betydning heraf er uafklaret.

En række af de fundne effekter er beskrevet indenfor et bredt ekspositionsområde. Der er kun få observationer i ekspositionsområdet 0 -  $375 \text{ mg/m}^3$  (0 - 100 ppm). Der foreligger ikke dosis-responsrelationer for påvirkningen over en 8 timers arbejdsdag i dette koncentrationsområde.

Ved fastsættelsen af hygiejniske grænseværdier på basis af ekspositionsmålinger med personer i hvile må der tages hensyn til, at der i arbejdssituationer optages 2-3 gange så meget toluen i kroppen som under hvilebetingelser. Nedenfor er skelnet mellem eksperimentelle undersøgelser i hvile (\*) og arbejdspladsundersøgelser (\*\*).

1875 - 2625 mg/m<sup>3</sup>, korttidseksposition:

Symptomer på kraftig CNS-depression (115<sup>\*</sup>). Nedsat simpel reaktionstid og valgreaktionstid. Nedsat perceptions-hastighed (46<sup>\*</sup>).

1125 mg/m<sup>3</sup>, korttidseksposition:

Nedsat simpel reaktionstid hos 8 af 12 eksponerede (46<sup>\*</sup>).

1125 mg/m<sup>3</sup>, langtidseksposition:

Begyndende reduktion i overordnede CNS-funktioner (109<sup>\*\*</sup>). Muligvis ses denne ved endnu lavere eksponeringsniveauer (60<sup>\*\*</sup>, 92<sup>\*\*</sup>).

750 mg/m<sup>3</sup>, 6-8 timers eksposition:

Klare symptomer på begyndende CNS-depression og evt. stimulation (29<sup>\*</sup>, 115<sup>\*</sup>, 171<sup>\*\*</sup>). Nedsat reaktionstid (123<sup>\*</sup>). Eventuel nedsat puls (123<sup>\*</sup>, 148<sup>\*</sup>).

375 - 750 mg/m<sup>3</sup>, langtidseksposition:

Mulighed for kromosomforandringer (44a<sup>\*\*</sup>). Påvirkning af leverenzymmer, men dog indenfor de anvendte normalområder (151<sup>\*\*</sup>).

375 mg/m<sup>3</sup>, langtidseksposition:

Påvirkning af leukocytternes morfologi. Menstruationsforstyrrelser (104<sup>\*\*</sup>). Formentlig symptomer på begyndende CNS-depression hos enkelte eksponerede (104<sup>\*\*</sup>, 115<sup>\*</sup>, 171<sup>\*\*</sup>).

161 - 375 mg/m<sup>3</sup>, langtidseksposition:

Påvirkning af lymfocyt-morfologi samt leukocyt- og lymfocyt-enzymmer (43<sup>\*\*</sup>, 169<sup>\*\*</sup>).

10. Sammenfatning.

Med udgangspunkt i "Criteria for a Recommended Standard. Occupational Exposure to Toluene" (1973) er der foretaget en kritisk gennemgang og vurdering af den senere litteratur, der er relevant som medicinsk grundlag for fastsættelsen af en hygiejnisk grænseværdi for toluen. Endvidere anbefales hvilke effekter, som kan lægges til grund for en sådan hygiejnisk grænseværdi. Nøgleord: Toluen, hygiejnisk grænseværdi, eksposition.

11. SUMMARY

Toluene. Nordic expert group.

A critical survey and evaluation of the recent literature relevant as medical background for discussion of TLV is presented. The Survey is based on "Criteria for a Recommended Standard. Occupational Exposure to Toluene" (1973). Effects to be used in this discussion is recommended.

In danish, 180 references.

Keywords: Toluene, TLV, occupational exposure.

12. Litteraturfortegnelse.

1. Åstrand, I.: Uptake of Solvents in the Blood and Tissues of Man. A Review. *Scand. J. Work Environ. & Health* 1 (1975) 199-218.
2. Åstrand, I. Ehrner-Samuel, H., Kilbom, Å & Övrum, P.: Toluene Exposure. I. Concentration in Alveolar Air and Blood at Rest and during Exercise. *Work - Environm. - Health* 9 (1972) 119-130.
3. Abou-El-Makarem, M. M., Millburn, P., Smith, R.L. & Williams, R. T.: Biliary Excretion of Foreign Compounds. Benzene and its Derivatives in the Rat. *Biochem. j.* 105 (1967) 1269-1274.
4. Adler-Herzmark, J.: Periodische Untersuchungen von Arbeitern. III. Periodische Untersuchungen von Wiener Arbeitern, die mit benzol-, toluol- und zylolhaltigen Materialien beschäftigt sind. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 4 (1933) 486-490.
5. Andersen, P. & Kaada, B. R.: The Electroencephalogram in Poisoning by Laquer Thinner (Butyl Acetate and Toluene). *Acta Pharmacol. Toxicol.* 9 (1953) 125-130.
6. Andrews, L. S., Lee, E. W., Witmer, C. M., Kocsis, J. J. & Snyder, R.: Effects of Toluene on the Metabolism. Disposition and Hemopoietic Toxicity of <sup>3</sup>H-Benzene. *Biochem. Pharmacol.* 26 (1977) 293-300.
7. Angerer, J.: Chronische Lösungsmittelbelastung am Arbeitsplatz. IV. Eine dünnschichtchromatographisch-densitometrische Methode zur Bestimmung von Hippursäure im Harn. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 36 (1976) 287-297.
8. Angerer, J., Kassebart, V., Szadkowski, D. & Lehnert, G.: Chronische Lösungsmittelbelastung am Arbeitsplatz. III. Eine gaschromatographische Methode zur Bestimmung von Hippursäure im Serum. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 34 (1975) 199-207.
9. Angerer, J., Szadkowski, D., Manz, A., Pett, R. & Lehnert, G.: Chronische Lösungsmittelbelastung am Arbeitsplatz. I. Gaschromatographische Bestimmung von Benzol und Toluol in der Luft und im Dampfraum von Blutproben. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 31 (1973) 1-8.
10. Bänfer, W.: Untersuchungen über Einwirkung von Reintoluol auf das Blutbild von Druckern und Hilfsarbeitern im Tiefdruck. *Zentralbl. Arbeitsmed.* 11 (1961) 35-40.

11. Bakke, O. M. & Scheline, R.R.: Hydroxylation of Aromatic Hydrocarbons in the Rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16 (1970) 691-700.
12. Barbacki, M.: Intossicazione da miscela di vapori di benzene, toluene e benzina in otto bambini. *Minerva Pediatr.* 23 (1971) 507-510.
13. Barbacki, M.: A Trial of Assessment of the Effects of Butapren Glue Vapours on the Health State of Children from Families doing Cottage Work in Leather Industry. *Ped. pol.* 46:7 (1971) 931-936. (Artikel på polsk med engelsk summary).
14. Bardodej, Z.: Beurteilung der Gefährdung durch Toluol in der Industrie Mittels der Hippursäurebestimmung im Harn. *Arbeitsmed. sozialmed. Arbeitshyg.* 3 (1968) 254.
15. Beirne, G. J. & Brennan, J. T.: Glomerulonephritis Associated with Hydrocarbon Solvents. Mediated by Antiglomerular Basement Membrane Antibody. *Arch. Environ. Health* 25 (1972) 365-369.
16. Bonczos, L., Bugyi, B. & Zambolt, K.: Beitrag zur Neurotoxizität des industriellen Toluols im Straßenverkehr. *Verh. Med.* 20:12 (1973) 469-470.
17. Braier, L.: Traitement des leucoses chroniques par le benzene et ses homologues. Le role des donneurs de méthyles. *Le Sang* 24 (1953) 603-612.
18. Braier, L.: A Comparative Study of Isocyclic Hydrocarbons in Animals and in Man. *Haematologica* 58:7-8 (1973) 491-500.
19. Browning, E.: Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. 1965. Elsevier Publ. Co., Amsterdam. pp 66-76.
20. Brugnone, F., Perbellini, L., Grigolini, L., Cazzadori, A. & Gaffuri, E.: Alveolar Air and Blood Toluene Concentration in Rotogravure Workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 38 (1976) 45-54.
21. Buchet, J. P. & Lauwerys, R. R.: Measurement of Urinary Hippuric and m-Methylhippuric Acids by Gas Chromatography. *Britt. J. Industr. Med.* 30 (1973) 125-128.
22. Buchwald, H.: The Expression of Urine Analysis Results - Observations on the Use of a Specific Gravity Correction. *Ann. Occup. Hyg.* 7 (1964) 125-136.
23. Buringh, E., Broekman, J. Van Mourik, Oskam, N. & Ijland, M.: Invloed van toluol op de gezondheid van arbeiders in rotatiedruk. *T. soc. Geneesk.* 52 (1974) 13-18.

25. Capellini, A. & Alessio, L.: L'eliminazione urinaria di acido ippurico in operai esposti a toluolo. *Med. Lavoro* 62:4 (1971) 196-201.
26. Caperos, J.R. & Fernandez, J. G.: Simultaneous Determination of Toluene and Xylene Metabolites in Urine by Gas Chromatography. *Brit. J. Industr. Med.* 34 (1977) 229-233.
27. Carlsson, A. & Lindqvist, T.: Exposure of Animals and Man to Toluene. *Scand. j. work environ. & health* 3 (1977) 135-143.
28. Carpenter, C. P., Geary jr., D. L., Myers, R. C., Nachreiner, D. J., Sullivan, L. J. & King, J. M.: Petroleum Hydrocarbon Toxicity Studies. XIII. Animal and Human Response to Toluene Concentrate. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 36 (1976) 473-490.
29. Carpenter, C. P., Shaffer, C. B., Weil, C. S. & Smyth jr., H. F.: 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. Industr. Hyg. Toxicol.* 26 (1944) 69-78.
30. Cieslinska, A., Kowal-Gierczak, B., Kuczynska-Sekieta, K., Malolepszy, J. & Wrzyszc, M.: Serum Iron and Copper Levels in Patients Exposed Chronically to Toluene. *Polski Tyg. Lek.* 24 (1969) 1848-1850. (Artikel på polsk med engelsk summary).
31. Conney, A. H.: Pharmacological Implications of Microsomal Enzyme Induction. *Pharmacol. Rev.* 19 (1967) 317-366.
32. Curtes, J.-P., le Marec, M., Guerin, D. & Michaux, P.: Leucémie myéloïde chronique d'origine toxique. *J. Eur. Toxicol.* 6 (1973) 306-308.
33. Dean, B. J.: Genetic Toxicology of Benzene, Toluene, Xylenes and Phenols. *Mut. Res.* 47 (1978) 75-97.
34. Dobrokhotov, V. B.: Bensen och toluens mutagena effekter under experimentella förhållanden. *Gig. San.* 37:10 (1972) 36-39. (Oversat fra russisk).
- 34a. Dobrokhotov, V. B. & Enikeev, M. I.: The Mutagenic Action of Benzol, Toluol and a Mixture of these Hydrocarbons in a Chronic Test. *Gig. Sanit.* 42:1 (1977) 32-34. (Artikel på russisk med engelsk summary).
- 34b. Dodds, J. & Santostefano, S.: A Comparison of the Cognitive Functioning of Glue-Sniffers and Non-sniffers. *J. Pediatr.* 64:4 (1964) 565-569.

35. Dutkiewicz, T. & Tyras, H.: The Quantitative Estimation of Toluene Skin Absorption in Man. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 24 (1968) 253-257.
36. Egle jr., J. L. & Gochberg, B. J.: Respiratory Retention of Inhaled Toluene and Benzene in the Dog. *J. Toxicol. Environ. Hlth.* 1 (1976) 531-538.
37. Elkins, H. B.: Analyses of Biological Materials as Indices of Exposure to Organic Solvents. *A.M.A. Arch. Industr. Hyg. Occup. Med.* 9 (1954) 212-222.
38. Elkins, H. B., Pagnotto, L. D. & Smith, H. L.: Concentration Adjustments in Urine Analysis. *Amer. Industr. Hyg. Ass. J.* 35 (1974) 559-565.
39. Engström, K., Husman, K. & Rantanen, J.: Measurement of Toluene and Xylene Metabolites by Gas Chromatography. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 36 (1976) 153-160.
40. Euler, H. H.: Tierexperimentelle Untersuchung einer Industrie-Noxe. *Arch. Gynaek.* 204 (1967) 258-259.
41. Fabre, R., Truhaut, R., Laham, S. & Peron, M.: Recherches toxicologiques sur les solvants de remplacement de benzene, II. Etude du toluène. *Arch. Mal. Prof.* 16 (1955) 197-215.
42. Forni, A., Pacifico, E. & Limonta, A.: Chromosome Studies in Workers Exposed to Benzene or Toluene or Both. *Arch. Environ. Health* 22 (1971) 373-378.
43. Friberska, A.: Some Cytochemical Findings in the Peripheral White Blood Cells in Workers Exposed to Toluene. *Folia Haematol.* 99 (1973) 233-237.
44. Fridlyand, I. B.: Bildning av fenol ur bensen och några av dess homologer i djurorganismen. *Farmakol. Toksikol.* 33:4 (1970) 499-501. (Oversat fra russisk).
- 44a. Funes-Cravioto, F., Kolmodin-Hedman, B., Lindsten, J., Nordenskjöld, M., Zapata-Gayon, C., Lambert, B., Norberg, E., Olin, R. & Swensson, Å.: Chromosome Aberrations and Sister-Chromatid Exchange in Workers in Chemical Laboratories and a Rotoprinting Factory and in Children of Women Laboratory Workers. *Lancet* 2 (1977) 322-325.
45. Gaffney, G. W., Schreier, K., DiFerrante, N. & Altman, K. I.: The Quantitative Determination of Hippuric Acid. *J. Biol. Chem.* 206 (1954) 695-698.
46. Gamberale, F. & Hultengren, M.: Toluene Exposure. II. Psychophysiological Functions. *Work - Environm. - Health* 9 (1972) 131-139.



47. Gerarde, H. W.: Toxicological Studies on Hydrocarbons. II. A Comparative Study of the Effect of Benzene and certain Mono-n-alkylbenzenes on Hemopoiesis and Bone Marrow Metabolism in Rats. *A.M.A. Arch. Industr. Health* 13 (1956) 468-474.
48. Gerarde, H. W.: Toxicological Studies on Hydrocarbons. III. The Biomorphology of the Phenylalkanes and Phenylalkenes. *A.M.A. Arch. Industr. Health* 19 (1959) 403-418.
49. Gerarde, H. W.: The Toxicology and Biochemistry of the Mono-cyclic Aromatic Hydrocarbons. *Med. Bull.* 90 (1960) 74-90.
50. Gerarde, H. W.: Toxicology and Biochemistry of Aromatic Hydrocarbons. 1960. Elsevier Publishing Company, Amsterdam. pp 141-150.
51. Gerarde, H. W. & Ahlstrom, D. B.: Toxicologic Studies on Hydrocarbons. XI. Influence of Dose on the Metabolism of Mono-n-alkyl Derivatives of Benzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 9 (1966) 185-190.
52. Gilette, J. R.: Side Chain Oxidation of Alkyl Substituted Ring Compounds. I. Enzymatic Oxidation of p-Nitrotoluene. *J. Biol. Chem.* 234 (1959) 139-143.
53. Girard, R., Tolot, F. & Bourret, J.: Hydrocarbures benzéniques et hémopathies graves. *Arch. Mal. Prof.* 31:12 (1970) 625-636.
54. Goldstein, A., Aronow, L. & Kalman, S. M.: Principles of Drug Action. The Basis of Pharmacology. 1974. Wiley International Edition. John Wiley & Sons. Inc., New York, London, Sydney, Toronto, 2nd ed. p 347.
55. Goto, I., Matsumura, M., Inoue, N., Murai, Y., Shida, K., Santa, T. & Kuroiwa, Y.: Toxic Polyneuropathy Due to Glue Sniffing. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 37 (1974) 848-853.
56. Grabski, D. A.: Toluene Sniffing Producing Cerebellar Degeneration. *Amer. J. Psychiatry* 118 (1961) 461-462.
57. Greenburg, L., Mayers, M. R., Heimann, H. & Moskowitz, S.: The Effects of Exposure to Toluene in Industry. *J. Amer. Med. Ass.* 118 (1942) 573-578.
- 57a. Gribova, I. A., Zorina, L. A. & Sorkina, N. S.: Blodsystemets tilstånd hos arbetare som har kontakt med toluen. *Gig Tr. Prof. Zabol.* 19:10 (1975) 6-10. (Oversat fra russisk).

58. Guellemin, M., Murset, J. C., Lob, M. & Riquez, J.: Simple Method to Determine the Efficiency of a Cream Used for Skin Protection Against Solvents. *Brit. J. Industr. Med.* 31 (1974) 310-316.
59. Gusev, I. S.: Reflective Effects of Microconcentrations of Benzene, Toluene, Xylene and their Comparative Assessment. *Gig. Sanit.* 30 (1965) 331-336. (Oversat fra russisk).
60. Hänninen, H., Eskelinen, L., Husman, K. & Nurminen, M.: Behavioral Effects of Long-Term Exposure to a Mixture of Organic Solvents. *Scand. J. Work. Environ. & Health* 4 (1976) 240-255.
61. Heuser, M.: Toluolsucht. *Med. Klin.* 63:47 (1968) 1888-1890.
62. Hook, G. E. R. & Smith, J. N.: Oxidation of Methyl Groups by Grass Grubs and Vertebrate Liver Enzymes. *Biochem. J.* 102 (1967) 504-510.
63. Hudák, A., Bors, Z., Ungváry, G. & Folly, G.: Undersökning av toluens leverskadande verkan. *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.* 24:1-2 (1976) 153-166. (Oversat fra ungersk).
64. Ikeda, M.: Reciprocal Metabolic Inhibition of Toluene and Trichloroethylene in Vivo and in Vitro. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 33 (1974) 125-130.
65. Ikeda, M. & Ohtsuji, H.: Hippuric Acid, Phenol, and Trichloroacetic Acid Levels in the Urine of Japanese Subjects with no Known Exposure to Organic Solvents. *Brit. J. Industr. Med.* 26 (1969) 162-164.
66. Ikeda, M. & Ohtsuji, H.: Significance of Urinary Hippuric Acid Determination as an Index of Toluene Exposure. *Brit. J. Industr. Med.* 26 (1969) 244-246.
67. Ikeda, M. & Ohtsuji, H.: Phenobarbital Induced Protection against Toxicity of Toluene and Benzene in the Rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 20 (1971) 30-43.
68. Ikeda, M., Ohtsuji, H. & Imamura, T.: In Vivo Suppression of Benzene and Styrene Oxidation by Co-administered Toluene in Rats and Effects of Phenobarbital. *Xenobiotica* 2 (1972) 101-106.
69. Ikeda, T. & Miyake, H.: Decreased Learning in Rats Following Repeated Exposure to Toluene: Preliminary Report. *Toxicol. Lett.* 1 (1978) 235-238.
70. Imamura, T. & Ikeda, M.: Lower Fiducial Limit of Urinary Metabolite Level as an Index of Excessive Exposure to Industrial Chemicals. *Brit. J. Industr. Med.* 30 (1973) 289-292.

71. Isager, H.: Fatal Knoglemarvsaplasi efter indånding af dampe fra toluenholdig lim. Ugeskr. læg. 137:38 (1975) 2197-2198.
72. Jenkins jr., L. J., Jones, R. A. & Siegel, J.: Long-Term Inhalation Screening Studies of Benzene, Toluene, o-Xylene, and Cumene on Experimental Animals. Toxicol. Appl. Pharmacol. 16 (1970) 818-823.
73. Jerina, D. M., Daly, J. W. & Witkop, B.: The Role of Arene Oxide-Oxepin Systems in the Metabolism of Aromatic Substrates. II. Synthesis of 3,4-Toluene-4-<sup>2</sup>H Oxide and Subsequent "NIH" Shift to 4-Hydroxytoluene-3-<sup>2</sup>H<sup>1</sup>. J. Amer. Chem. Soc. 90:23 (1968) 6523-6525.
74. Jerina, D. M. & Daly, J. W.: Arene Oxides: A New Aspect of Drug Metabolism. Science 185:4151 (1974) 573-582.
75. Jost, H.: Harnuntersuchungen bei chronischer Schädigung durch Benzol und Benzolderivate. Arch. Gewerbepath. Gewerbepath. 3 (1932) 791-797.
77. Kato, R., Vassanelli, P., Frontino, G. & Chiesara, E.: Variation in the Activity of Liver Microsomal Drug Metabolizing Enzymes in Rats in Relation to Age. Biochem. Pharmacol. 13 (1964) 1037-1051.
78. Kazantzis, G.: Some Aspects of Hepatic Pathology Ann. Occup. Hyg. 9 (1966) 243-248.
79. Kelly, T. W.: Prolonged Cerebellar Dysfunction Associated with Paint-Sniffing. Pediatrics 56:4 (1975) 605-606.
80. Kimura, E. T., Ebert, D. M. & Dodge, P. W.: Acute Toxicity and Limits of Solvent Residue for Sixteen Organic Solvents. Toxicol. Appl. Pharmacol. 19 (1971) 699-704.
81. Kira, S.: Measurement by Gas Chromatography of Urinary Hippuric Acid and Methylhippuric Acid as Indices of Toluene and Xylene Exposure. Brit. J. Industr. Med. 34 (1977) 305-309.
82. Kira, S.: Measurements of the Levels of Organic Solvent Vapours by Personal Air Samplers and the Levels of Urinary Metabolites of Workers. Part 2. Toluene Vapour in a Shipbuilding Yard. Jap. J. Ind. Health 19 (1977) 126-131. (Artikel på japansk med engelsk summary)

83. Klavis, G. & Wille, F.: Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Knochenmarksschäden nach Toluoleinwirkung. Z. Arbeitsmed. 17:6 (1967) 174-176.
84. Knoop, F. & Gehrke, M.: Über die Oxydation von Essigsäure, Aceton und Toluol. I. Über die Oxydation von Essigsäure und Aceton mit Hydroperoxyd. II. Über die Oxydation des Toluols im Tierkörper. Hoppe-Seyler's Zeitschr. Physiol. Chem. 146 (1925) 63-71.
85. Knox, J. W. & Nelson, J. R.: Permanent Encephalopathy from Toluene Inhalation. New Engl. J. Med. 275 (1966) 1494-1496.
86. Kowal-Gierczak, B., Kuczynska-Sekieta, K., Cieslinska, A., Wrzyszczy, M. & Malolepszy, J.: Certain Biochemical Tests in Subjects with Occupational Exposure to Toluene. Polski Tyg. Lek. 24 (1969) 1682-1685. (Artikel på polsk med engelsk summary).
87. Laham, S.: Metabolism of Industrial Solvents. Ind. Med. 39 (1970) 237-240.
88. Lange, A., Smolik, R., Zatonski, W. & Glazman, H.: Leukocyte Agglutinins in Workers Exposed to Benzene, Toluene and Xylene. Int. Arch. Arbeitsmed. 31 (1973) 45-50.
89. Lange, A., Smolik, R., Zatonski, W. & Szymanska, J.: Serum Immunoglobulin Levels in Workers Exposed to Benzene, Toluene and Xylene. Int. Arch. Arbeitsmed. 31 (1973) 37-44.
90. Lind, G.: Über die Bedeutung von Blutveränderungen bei Spritzlackierern. Arch. Gewerbepath. Gewerbepath. 9 (1939) 141-166.
91. Lindquist, T.: Fördelningskoefficienterna blod/luft och vatten/luft för några vanliga lösningsmedel. Arbete och Hälsa 8 (1977). 15 p.
92. Lindström, K.: Psychological Performances of Workers Exposed to Various Solvents. Work - Environm. - Health 10 (1973) 151-155.
93. Litzner, S. & Edlich, W.: Über Toluolschädigungen bei der Herstellung von Tiefdruckfarben. Med. Klin. 28:2 (1932) 1741-1743.
94. Lob, M.: L'intoxication chronique au toluol et au xylol et ses répercussions sur les organes hématopoiétiques. Schweiz. Med. Wochenschr. 82:43 (1952) 1125-1126.
95. Longley, E. O., Jones, A. T., Welch, R. & Lomaev, O.: Two Acute Toluene Episodes in Merchant Ships. Arch. Environ. Health 14 (1967) 481-487.

96. Lyapkalo, A.A.: Bensens och toluens genetiska aktivitet. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 17:3 (1973) 24-28. (Oversat fra russisk).
97. Macura, M.: A Case of Hypoplastic Anaemia and Liver Damage as a Consequence of Chronic Benzene and Toluene Intoxication. *Przegl. lek.* 8 (1967) 642-644. (Artikel på polsk med engelsk summary).
98. el Masry, A. M., Smith, J. N. & Williams, R. T.: Studies in detoxication. 69. The metabolism of Alkyl-benzenes: n-Propyl-benzene and n-Butyl-benzene with further Observations on Ethyl-benzene. *Biochem. J.* 64 (1956) 50-56.
99. Massengale, O. N., Glaser, H. H., LeLievre, R. E., Dodds, M. J. B. & Klock, M. E.: Physical and Psychologic Factors in Glue Sniffing. *New Engl. J. Med.* 269:25 (1963) 1340-1344.
100. Mathies, V.: Toluolsucht. *Med. Klin.* 65 (1970) 463-464.
101. Matsui, H., Kasao, M. & Imamura, S.: Quantitative Determination of Hippuric and m-Methylhippuric Acids in Urine by High-speed Liquid Chromatography. *Brit. J. Industr. Med.* 34 (1977) 310-313.
102. Matsumoto, T.: Experimental Studies on the Chronic Toluene Poisoning. 2. Electrophysiological Changes of Peripheral Neuromuscular Function in the Rats Exposed to Toluene. *Jap. J. Industr. Health* 13:5 (1971) 399-407. (Artikel på japansk med engelsk summary).
103. Matsumoto, T., Takeuchi, Y., Tanaka, T. & Maeda, K.: Experimental Studies on the Chronic Toluene Poisoning. 3. Effects of Toluene Exposure on Blood and Organs in the Rats. *Jap. J. Industr. Health* 13:6 (1971) 501-506. (Artikel på japansk med engelsk summary).
104. Matsushita, T., Arimatsu, Y., Ueda, A., Satoh, K. & Nomura, S.: Hematological and Neuro-muscular Response of Workers Exposed to low Concentration of Toluene Vapor. *Ind. Health* 13 (1975) 115-121.
105. Michon, S.: Disturbances of Menstruation in Women in an Atmosphere Polluted with Aromatic Hydrocarbons. *Polski Tyg. Lek.* 20 (1965) 1648-1649. (Artikel på polsk med engelsk summary).
106. Mikulski, P. I., Wiglusz, R., Bublewska, A. & Uselis, J.: Investigation of Exposure of Ships' Painters to Organic Solvents. *Brit. J. Industr. Med.* 29 (1972) 450-453.
107. Mitoma, C., Posner, H. S., Reitz, H. C. & Udenfriend, S.: Enzymatic Hydroxylation of Aromatic Compounds. *Arch. Biochem. Biophys.* 61 (1956) 431-441.

108. Moeschlin, S.: *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. 4. Aufl., 1965. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- 108a. Monnet, R., Boiteau, H. L. & Corneteau, H.: Une Méthode d'identification et de dosage du benzène, du toluène et des xylènes. *Arch. Mal. Prof.* 28:12 (1967) 861-866.
- 108b. Morvai, V., Hudák, A., Ungváry, G. & Varga, B.: ECG Changes in Benzene, Toluene and Xylene Poisoned Rats. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* 33:3 (1976) 275-286.
109. Münchinger, R.: Der Nachweis zentralnervöser Störungen bei Lösungsmittel-exponierten Arbeitern. *14. Int. Congr. Occup. Health (Madrid)* 2 (1963) 687-689.
111. Nomiya, K. & Nomiya, H.: Respiratory Retention, Uptake and Excretion of Organic Solvents in Man. Benzene, Toluene, n-Hexane, Trichloroethylene, Acetone, Ethyl Acetate and Ethyl Alcohol. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 32 (1974) 75-83.
112. Nomiya, K. & Nomiya, H.: Respiratory Elimination of Organic Solvents in Man. Benzene, Toluene, n-Hexane, Trichloroethylene, Acetone, Ethyl Acetate and Ethyl Alcohol. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 32 (1974) 85-91.
113. Nomiya, K. & Nomiya, H.: Three Fatal Cases of Thinner-Sniffing, and Experimental Exposure to Toluene in Human and Animals. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 41 (1978) 55-64.
114. O'Brien, E. T., Yeoman, W. B. & Hobby, J. A. E.: Hepatorenal Damage from Toluene in a "Glue Sniffer". *Brit. Med. J.* 2 (1971) 29-30.
115. Von Oettingen, W. F., Neal, P. A. & Donahue, D.D.: The Toxicity and Potential Dangers of Toluene. *J. Amer. Med. Ass.* 118 (1942) 579-584.
116. Övrum, P., Hultengren, M. & Lindqvist, T.: Exposition för toluen och upptag i kroppen vid arbete i ett djuptryckeri. *Arbete och hälsa* 4 (1977). 33 p.
117. Ogata, M., Nagao, I. & Tomokuni, K.: Urinary Hippuric Acid Excretion in Persons Exposed to Various Concentrations of Toluene in an Exposure Chamber. *Jap. J. Industr. Hlth.* 10:2 (1963) 64-74. (Artikel på japansk med engelsk summary).

118. Ogata, M. & Sugihara, R.: Improved Direct Colorimetric Method for the Quantitative Analysis of Urinary Hippuric Acid as an Index of Toluene Exposure. *Acta Med. Okayama* 31 (1977) 235-242.
119. Ogata, M., Sugihara, R. & Kira, S.: Quantitative Determination of Urinary Hippuric Acid and m- or p-Methylhippuric Acid as Indices of Toluene and m- or p-Xylene Exposure by High Performance Liquid Chromatography. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 39 (1977) 199-206.
120. Ogata, M., Sugiyama, K. & Moriyasu, H.: Studies on Poisoning. IV. Toluene Concentration in Air and Urinary Hippuric Acid Measured by Paperchromatography and Mass Screening Examination Method. *Acta Med. Okayama* 16 (1962) 283-292.
121. Ogata, M., Takatsuka, Y. & Tomokuni, K.: Excretion of Hippuric and m- or p-Methylhippuric Acid in the Urine of Persons Exposed to Vapours of Toluene and m- or p-Xylene in an Exposure Chamber and in Workshops, With Specific Reference to Repeated Exposures. *Brit. J. Industr. Med.* 28 (1971) 382-385.
122. Ogata, M., Tomokuni, K. & Takatsuka, Y.: Quantitative Determination in Urine of Hippuric Acid and m- or p-Methyl Hippuric Acid, Metabolites of Toluene and m- or p-Xylene. *Brit. J. Industr. Med.* 26 (1969) 330-334.
123. Ogata, M., Tomokuni, K. & Takatsuka, Y.: Urinary Excretion of Hippuric Acid and m- or p-Methyl Hippuric Acid in the Urine of Persons Exposed to Vapours of Toluene and m- or p-Xylene as a Test of Exposure. *Brit. J. Industr. Med.* 27 (1970) 43-50.
124. Ohmori, S., Ikeda, M., Kira, S. & Ogata, M.: Colorimetric Determination of Hippuric Acid in Urine and Liver Homogenate. *Anal. Chem.* 49:11 (1977) 1494-1496.
125. Pagnotto, L. & Lieberman, L. M.: Urinary Hippuric Acid Excretion as an Index of Toluene Exposure. *Amer. Industr. Hyg. Ass. J.* 28 (1967) 129-134.
126. Papper, E. M. & Kitz, R. J.: Uptake and Distribution of Anesthetic Agents. 1963. The Blakiston Division. McGraw-Hill Book Company, Inc., New York. pp 72-87.
127. Parmeggiani, L. & Sassi, C.: Sul rischio professionale da toluolo: Indagini ambientali e ricerche cliniche nella intossicazione cronica. *Med. Lavoro* 45 (1954) 574-583.

128. Pinkhas, J., Cohen, I., Kruglak, J. & de Vries, A.: Hobby-induced Factor VII Deficiency. *Haemostasis* 1 (1972) 52-54.
129. Piotrowski, J.: Quantitative Estimate of the Absorption of Toluene in People. *Med. pracy* 18 (1967) 213-223. (Artikel på tjekkisk med engelsk summary).
130. Pyykkö, K., Tähti, H. & Vapaatalo, H.: Toluene Concentrations in Various Tissues of Rats after Inhalation and Oral Administration. *Arch. Toxicol.* 38 (1977) 169-176.
131. Reisin, E., Teicher, A., Jaffe, R. & Eliahou, H. E.: Myoglobinuria and Renal Failure in Toluene Poisoning. *Brit. J. Industr. Med.* 32 (1975) 163-168.
132. Riihimäki, V. & Pfäffli, P.: Percutaneous Absorption of Solvent Vapors in Man. *Scand. J. Work, Environ. & Health* 4:1 (1978) 73-85.
133. Ro, D. S.: A Study of the TLV of Atmospheric Environment for Thinner Handling Workers in Korea. *Korea Univ. Med. J.* 12:1 (1975) 183-193.
134. Sato, A. & Fujiwara, Y.: Elimination of Inhaled Benzene and Toluene in Man. *Jap. J. Industr. Health* 14:3 (1972) 224-225.
135. Sato, A., Fujiwara, Y. & Hirosawa, K.: Solubility of Benzene, Toluene and m-Xylene in Blood. *Jap. J. Industr. Health* 14 (1972) 3-8. (Artikel på japansk med engelsk summary).
136. Sato, A. & Nakajima, T.: Vatten/luft, blod/luft, olja/luft, olja/vatten och olja/blod fördelningskoefficienter av några aromatiska kolväten. *Jap. J. Industr. Health* 19 (1977) 132-133. (Oversat fra japansk).
137. Sato, A. & Nakajima, T.: Differences Following Skin or Inhalation Exposure in the Absorption and Excretion Kinetics of Trichloroethylene and Toluene. *Brit. J. Industr. Med.* 35 (1978) 43-49.
138. Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y. & Hirosawa, K.: Pharmacokinetics of Benzene and Toluene. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 33 (1974) 169-182.
139. Satran, R. & Dodson, V. N.: Toluene Habituation. Report of a Case. *New Engl. J. Med.* 268 (1963) 719-721.
140. Schmid, E.: Die Augenhornhauterkrankung der Möbelpolierer. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 15 (1956) 37-44.

141. Sherwood, R. J.: Ostwald Solubility Coefficients of some Industrially Important Substances. *Brit. J. Industr. Med.* 33 (1976) 106-107.
142. Smith, J. N., Smithies, R. H. & Williams, R. T.: Studies in Detoxication. 55. The Metabolism of Alkylbenzenes. (a) Glucuronic Acid Excretions Following the Administration of Alkylbenzenes. (b) Elimination of Toluene in the Expired Air of Rabbits. *Biochem. J.* 56 (1954) 317-320.
143. Sollenberg, J. & Baldesten, A.: Isotachophoretic Analysis of Mandelic Acid, Phenylglyoxylic Acid, Hippuric Acid and Methylhippuric Acid in Urine after Occupational Exposure to Styrene, Toluene and/or Xylene. *J. Chromatography* 132 (1977); 469-476.
144. Speck, B. & Moeschlin, S.: Die Wirkung von Toluol, Xylol, Chloramphenicol und Thiouracil auf das Knochenmark. Experimentelle autoradiographische Studien mit <sup>3</sup>H-Thymidin. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 98 (1968) 1684-1686.
145. Srbova, J. & Teisinger, J.: Absorption and Elimination of Toluene in Man. *Prac. Lek.* 4 (1952) 41-47. (Artikel på tjekkisk med engelsk summary).
146. Srbova, J. & Teisinger, J.: On the Metabolism of Toluene. *Prac. Lek.* 5 (1953) 259-263. (Artikel på tjekkisk med engelsk summary).
147. Suhr, E., Hauf, R. & Pelzer, E.: Vergleichende Untersuchungen über den Gesundheitszustand toluol-exponierter Tiefdrucker. 1976. Gesellschaft zur Förderung des Tiefdrucks e.V., Wiesbaden.
148. Suzuki, H.: Autonomic Nervous Responses to Experimental Toluene Exposure in Humans. *Jap. J. Industr. Health* 15:4 (1973) 379-384. (Artikel på japansk med engelsk summary).
149. Suzuki, T., Shimbo, S., Nishitani, H., Oga, T., Imamura, T. & Ikeda, M.: Muscular Atrophy due to Glue Sniffing. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 33 (1974) 115-123.
150. Syraevadko, O. N., Skormin, V. F., Pronkova, E. N., Sorkina, A. S., Izyumova, A. S., Bribova, I. A. & Popova, A. F.: The Influence of Working Conditions on the Health Status and Some Specific Functions of Women Handling White Spirit. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 17:6 (1973) 5-8. (Artikel på russisk med engelsk summary).
151. Szadkowski, D., Peiffer, D. & Angerer, J.: Beurteilung einer beruflichen Toluolexposition hinsichtlich ihrer hepatotoxischen Relevanz. *Med. Monatsschr.* 30:1 (1976) 25-28.

152. Szadkowski, D., Pett, R., Angerer, J., Manz, A. & Lehnert, G.: Chronische Lösungsmittelbelastung am Arbeitsplatz. II. Schadstoffspiegel im Blut und Metaboliten Elimination im Harn in ihrer Bedeutung als Überwachungskriterien bei toluolexponierten Tiefdruckern. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 31 (1973) 265-276.
153. Szadkowski, D., Schröter, U., Essing, H.-G., Schaller, K. H. & Lehnert, G.: Ein gaschromatographisches Nachweisverfahren für Benzol und Toluol in kleinsten Blutproben. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 27 (1971) 300-308.
154. Tähti, H., Ruuska, J. & Vapaatalo, H.: Toluene Toxicity Studies on Rats after one Week Inhalation Exposure. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 41:suppl. 4 (1977) 78.
155. Taher, S., Anderson, R. J., McCartney, R., Popovtzer, M. M. & Schrier, R. W.: Renal Tubular Acidosis Associated with Toluene "Sniffing". *New Engl. J. Med.* 290 (1974) 765-768.
156. Takeuchi, Y.: Experimental Studies on the Toluene Poisoning - Chiefly on the Findings of Peripheral Blood and Adrenal Gland. *Ind. Health* 7 (1969) 31-45.
157. Takeuchi, Y. & Hisanaga, N.: The Neutotoxicity of Toluene: EEG Changes in Rats Exposed to Various Concentrations. *Brit. J. Industr. Med.* 34 (1977) 314-324.
158. Takeuchi, Y., Nishizaki, T., Takagi, S. & Mabuchi, C.: Diencephalic Syndrome in two Workers Exposed Mainly to Toluene Vapor. *Jap. J. Industr. Health* 14:6 (1972) 563-571. (Artikel på japansk med engelsk summary).
159. Takeuchi, Y. & Suzuki, H.: Change of Convulsion Threshold in the Rat Exposed to Toluene. *Ind. Health* 13 (1975) 109-114.
160. Takeuchi, Y., Tanaka, T., Matsumoto, T. & Matsu-shita, T.: Experimental Studies on the Response of Diencephalon-Hypophysis-Adrenal Cortex System in Exposure to Toluene Vapor. *Jap. J. Industr. Health* 14:6 (1972) 543-553. (Artikel på japansk med engelsk summary).
161. Taylor, G. J. & Harris, W. S.: Glue Sniffing Causes Heart Block in Mice. *Science* 170 (1970). 866-868.
162. Teisinger, J. & Srbova, J.: L'élimination de l'acide benzoïque dans l'urine et son rapport avec la concentration maximum tolérable de toluene dans l'air. *Arch. Mal. Prof.* 16 (1955) 216-220.

163. Tokunaga, R., Takahata, S., Onoda, M., Ishi-i, T., Sato, K., Hayashi, M. & Ikeda, M.: Evaluation of the Exposure to Organic Solvent Mixture. Comparative Studies on Detection Tube and Gas-liquid Chromatographic Methods, Personal and Stationary Sampling, and Urinary Metabolite Determination. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 33 (1974) 257-268.
164. Truhaut, R.: Transformations metaboliques des toxiques organiques. Interet de leur etude. *Ann. Pharmaceut. Francaises* 11 (1963) 46-78.
165. Ulfvarson, U.: Fördelning av lösningsmedel mellan blod och luft. II. Upptag av gasförmiga luftföreningar hos exponerade människor som funktion av fördelningskoefficienten mellan blod och luft. Prövning av en model. *Arbete och hälsa* 7 (1976) 9-20.
166. Ulfvarson, U. & Övrum, P.: Fördelning av lösningsmedel mellan blod och luft. I. Bestämning av fördelningskoefficienten mellan blod och luft för några lättflyktige lösningsmedel. *Arbete och hälsa* 7 (1976) 1-7.
167. Umberger, C. J. & Fiorese, F. F.: Colorimetric Method for Hippuric Acid. *Clin. Chem.* 9 (1963) 91-96.
168. Ungvary, G., Hudak, A., Bors, Z. & Folly, G.: The Effect of Toluene on the Liver Assayed by Quantitative Morphological Methods. *Exp. Molec. Pathol.* 25 (1976) 49-59.
169. Vlastiborova, A. & Friborska, A.: Nucleoli of Lymphocytes in Peripheral Blood of Persons Exposed to Toluene. *Folia Haematol.* 99 (1973) 230-232.
170. Williams, R. T.: Detoxication Mechanisms. The Metabolism and Detoxication of Drugs, Toxic Substances and Other Organic Compounds. 1959. Chapman & Hall Ltd., London, 2nd ed. pp 4-17, 194-195.
171. Wilson, R. H.: Toluene Poisoning. *J. Amer. Med. Ass.* 123 (1943) 1106-1108.
172. Winston, S. & Matsushita, T.: Permanent Loss of Chromosome Initiation in Toluene-Treated *Bacillus subtilis* Cells. *J. Bacteriol.* 123:3 (1975) 921-927.
173. Wirtschafter, Z. T. & Cronyn, M. W.: Free Radical Mechanism for Solvent Toxicity. *Arch. Environ. Health* 9 (1964) 186-191.
174. Wolf, M. A., Rowe, V. K., McCollister, D. D., Hollingsworth, R. L. & Oyen, F.: Toxicological Studies of Certain Alkylated Benzenes and Benzene. *A.M.A. Arch. Industr. Health* 14 (1956) 387-398.

175. Liste over hygiejniske grænseværdier 1977. Bilag til publikation nr. 62. Hygiejniske grænseværdier. Definition af og anvisninger om brugen af de hygiejniske grænseværdier. 1976. Arbejdstilsynet, København.
176. Occupational Exposure Limits for Airborne Toxic Substances. A Tabular Compilation of Values From Selected Countries. Occupational Safety and Health Series. No 37. 1977. ILO, Geneve. pp 204-205.
177. Criteria for a Recommended Standard. Occupational Exposure to Toluene. 1973. National Institute for Occupational Safety and Health.

Appendix I - Hygiejniske grænseværdier i respektive lande (176).

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	år	Anm
Australien	375	100		
Belgien	375	100		
BDR (Vesttyskland)	750	200	1978	
Bulgarien	50			
Danmark	375	100	1978	H (ref. 175)
DDR (Østtyskland)	200 800			L
Finland	750	200	1972	
Holland	375	100		H
Italien	300			
Japan	375	100		
Jugoslavien	200	60		
Norge	375	100	1978	
Polen	100			
Rumænien	300 400			L
Schweiz	380	100		
Sverige	300	80	1978	H
Tjecoslovakiet	200 1000			L
Ungarn	50			
USA (ACGIH)	375	100	1978	
(OSHA)	750	200	1973	(8h værdi)
(OSHA)	1875	500	1973	L (10 min)
(NIOSH)	375	100	1978	
(NIOSH)	750	200		L (10 min)
USSR	50		1977	

H = kan optages gennem huden

L = loftværdi

Appendix II - Analysemetoder.

Toluen i luft.

Koncentration af toluen i arbejdslokalets luft kan bestemmes direkte på stedet eller efter opsamling på kulrør eller i gaspipetter. De hyppigst anvendte analysemetoder er gaschromatografi (2, 27, 82, 106, 120, 121, 123, 163) og infrarødspektroskopi (108a). Specificiteten ved gaschromatografi er stor og følsomheden er 10 pmol/analyse. Variationskoefficienten er ca. 5%. Specificiteten efter separation er høj ved infrarødspektroskopi og følsomheden er ca. 0,13 mmol (12 mg)/l. Variationskoefficienten er ca. 10%.

Toluen i udåndingsluft.

Udåndingsluftprøver enten opsamles i glasrør eller i Douglassække for senere analyse eller analyseres direkte. Der har udelukkende været benyttet gaschromatografi til analysen af toluen i udåndingsluften (f. eks. 2, 20, 27, 11, 112, 113, 116, 134). Specificiteten er meget høj ved denne metode. Følsomheden er ca. 10 pmol/analyse og variationskoefficienten er 5-10%.

Toluen i blod.

Under og et stykke tid efter ekspositionen vil blodet indholde målelige toluen-koncentrationer. Der er kun foretaget bestemmelser af toluen i blod ved hjælp af gaschromatografi.

I litteraturen er beskrevet metoder både for direkte analyse på blodet (153) og head-space analyse på blodet (2, 20, 27, 39, 116, 152). Den direkte metode anvender 2 µl blod, mens head-space metoden forbruger i størrelsesordenen 1 ml blod. Ved begge metoder er følsomhed, variationskoefficient og specificitet som ved bestemmelse af toluen i udåndingsluft.

Hippursyre i blod.

Hippursyreindholdet i blod er bestemt ved sur ekstraktion af serum med ethylacetat (8). Efter methylderivatisering med diazomethan blev den ekstraherede hippursyre analyseret gaschromatografisk. Følsomheden var ca. 3,3  $\mu\text{mol}$  (0,6 mg)/l serum. Variationskoefficienten var 3-4% og genfindingsprocenten var 97,5 - 104%. Endvidere er metoden specifik, da den indebærer en separation.

Hippursyre i urin.

Hippursyre i urin er blevet bestemt ved titrering (115), ved vejning efter inddampning (75) og ved UV-spektrometri (7, 14, 125). Endvidere er hippursyre i urin blevet bestemt efter ekstraktion fra urinen og dannelse af en farvet forbindelse. Der har været tale om to reaktioner:

- 1) med p-dimethylaminobenzaldehyd (DAB) under dannelse af en azlacton (45, 66, 101, 124).
- 2) med benzensulfonylchlorid (BSC) under dannelse af hippursyrebenzulfonamid (118, 163, 167).

Følsomheden i DAB-metoden er ca. 22,3  $\mu\text{mol}$  (4 mg)/l urin og i BSC-metoden ca. 121  $\mu\text{mol}$  (20 mg)/l urin. Genfindingsprocenten er i begge metoder ca. 100. Variationskoefficienten i BSC-metoden er ca. 6%. Disse metoder er ikke specifikke, idet de ikke kan skelne hippursyre fra analoger, f.eks. methylhippursyrer. De har derfor været kombineret med separationsmetoder som papirchromatografi (65, 70, 120, 121, 122, 123) og tyndt-lagschromatografi (7, 122).

Nyere kemiske analysemetoder er også taget i anvendelse: gaschromatografi af hippursyrederivat med diazomethan (21), silyl-8 (39) eller 3-methyl-1-p-tolyltriazene (26). Specificiteten er høj. Genfindingsprocenten er 80 - 100%. Følsomheden er angivet til ca. 14,0

nmol (2,5  $\mu\text{g}$ )/analyse. Variationskoefficienten er 2-5%. Højtryksvæskechromatografi af surt urinekstrakt (101, 119) har høj specificitet og genfindingsprocent på 99. Følsomheden er ca. 0,56  $\mu\text{mol}$  (100  $\mu\text{g}$ )/l urin og variationskoefficienten er 6%. Isotachoforese af surt urinekstrakt (143) har ligeledes stor specificitet og følsomheden er ca. 1  $\mu\text{mol}$ /l urin. Genfindingsprocenten er ca. 90 og variationskoefficienten er 2-5%.

Hippursyre som mål for tolueneksposition er forbundet med stor usikkerhed. Personer som ikke har været eksponeret for toluen udskiller også hippursyre i urinen, fordi benzoesyre ofte forekommer i føden, dels fra naturlig forekomst i f.eks. frugter som blommer og tyttebær og dels som konserveringsmiddel. Endelig er benzoesyre et produkt fra organismens phenylalanin-katabolisme. Middelværdien af ikke-eksponerede personers hippursyre-udskillelse er ca. 1 g/l urin, men litteraturen nævner værdier fra 0,184 g/l urin (120) til 5,8 g/l urin (30) med mange mellemliggende værdier (7, 39, 65, 75, 81, 117, 118, 119, 120). Baggrundsværdierne varierer fra land til land og med årstiderne.

Som med andre urinanalyser er det nødvendigt at justere analyseresultatet til et konstant urinvolumen/døgn. Dette kan ske ved korrektion til kreatininindholdet i urinen (38, 125) eller til urinens massefylde (22, 37, 125).