

1987:

21. **Pertti Kuusisto, Göran Lidén, Birgit Rousk och Sven Holmquist:**
Uppladdat trädamms inverkan på provtagning med filtermetoden.
22. **Christine Brulin, Bengt Jonsson och Sigvard Karlehagen:**
Besvär i rörelseorganen bland SJ-anställda bussförare.
23. **Peter Söderkvist:**
Kriteriedokument för gränsvärden: Terpentiner/Terpener (α -pinen, β -pinen, Δ^3 -caren).
24. **Peter Westerholm, Ulf Bergqvist, Lennart Dencker, Bernhard Frankenhaeuser, Bengt Knave, Carola Lidén, Krister Stendahl, Kajsa Sundström-Feigenberg, Gunnela Westlander och Jörgen Winkel:**
Bildskärmsarbete – en aktuell arbetsmiljöfråga. En utbildningsdag vid Statens Miljömedicinska Laboratorium.
25. **Søren Kjærgaard og Lars Mølhave:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 75. n-Decan och n-Undecan.
26. **Per Gustavsson, Staffan Krantz och Bo Holmberg:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Man-Made Mineral Fibres (MMMF).
27. **Olle Nygren:**
Organometallic compounds in the work environment.
28. **Lars Olander, Johan Johansson och Rolf Johansson:**
Luftrenares effekt på tobaksrök.
29. **Ingvar Lundberg:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 76. Metylenklorid.
30. **Bengt-Olov Hallberg och Jan Rudling:**
Utveckling av en diffusionsprovssamlare för absorption av gasformiga luftföroreningar i vätska.
31. **Mats Hagberg, Bert Jacobsson, Ulf Landström, Lissi Thomasson och Lars Widman:**
Förekomst av och relativa risker för muskuloskeletala besvär och neurologiska symtom i händerna hos betongarbetare.
32. **Ewa Menckel:**
Successful Accident Prevention Programmes. Proceedings from a workshop of XIth Congress on the Prevention of Occupational Accidents and Diseases.
33. **Mats Hagberg och David H Wegman:**
Förekomst av och relativa risker för skulder-nacksjukdomar i olika yrkesgrupper.
34. **Marianne Gerner Björkstén och Bengt Jonsson:**
Besvär från rörelseorganen bland läkarsekreterare.

35. **Anita Nilsson Granström, Britt-Inger Wenngren, Bertil Rudell, Ulf Hammarsström och Birgitta Kolmodin-Hedman:**
Yrsel som subjektivt symtom och oculomotorisk störning vid svetsning.
36. **Lone Donbæk Jensen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 77. Træstøv.
37. **Ingela Rystedt:**
Handeksem hos atopiker.
38. **Per Lundberg:**
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 8.
39. **Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards VIII.
40. **G Heimbürger and P Lundberg (Eds):**
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1987.
41. **Per Löfstedt och Ulf Landström:**
Buller, vibrationer och vakenhet under lastbilskörning.

1988:

1. **Lars Hagmar:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen.
2. **Gunnela Westlander:**
Kontorsautomation i ett arbetsmiljöperspektiv.
3. **Gunnar Johanson:**
Toxicokinetics of 2-butoxyethanol. Uptake, distribution, metabolism, and excretion in man and laboratory animals.
4. **Alf Askergren, Håkan Beving, Maud Hagman, Jan Kristensson, Klas Linroth, Olof Vesterberg och Arne Wennberg:**
Biologiska effekter av exponering för vattenbaserade och lösningsmedelsbaserade färger hos målare.
5. **Per Gustavsson, Annika Gustavsson och Christer Hogstedt:**
Canceröversjuklighet bland svenska skorstensfejare.
6. **Jan E Wahlberg:**
Försäkringsmässig sambandsbedömning vid arbetsrelaterade hudsjukdomar.
7. **Per Gustavsson, Evy Fellenius och Christer Hogstedt:**
Lungcancer bland slaktare och charkuterier. En fall-referent-studie.
8. **Eva Björkholm, Annika Hultman och Jan Rudling:**
Bestämning av klor och kloridioxid i luft med provtagning i tvättflaska och jonkromatografisk analys.
9. **Roger Lindahl, Jan-Olof Levin och Kurt Andersson:**
Mätning av låga halter formaldehyd med diffusionsprovtagare.

NORDISK EKSPERTGRUPPE

FOR

GRÆNSEVÆRDIDOKUMENTATION

62

Toluen

Jens Erik Jelnes

København, Januari 1989

ISBN 91-7045-015-3
ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

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

FORORD

Indenfor Nordisk Ministerråds projekt for dokumentation af arbejdshygiejniske grænseværdier er der nedsat en ekspertgruppe til at lede arbejdet. Den består for tiden af:

Helgi Gudbergsson	Heilsuverndarstödin, Reykjavik
Per Lundberg (ordf.)	Arbetsmiljöinstitutet, Solna
Gunnar Mowé	Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Adolf Schaich Fries	Arbetsmiljøinstituttet, København

Målsætningen for arbejdet er at give et videnskabeligt grundlag for diskussionen om en arbejdshygiejnisk grænseværdi. Grundlaget sigter mod, udfra publiceret videnskabelig litteratur, at komme frem til et dosis-respons/dosis-effekt forhold og en kritisk effekt, så langt dette er muligt. Det er derimod ikke ekspertgruppens opgave at give forslag til en grænseværdi.

Litteratursøgning og indsamling af materiale udføres af et sekretariat, dokumentalist Gunilla Heimbürger, med placering ved Arbetsmiljöinstitutet, Solna.

Det indsamlede materiale vurderes og et dokumentforslag udarbejdes af forfattere, som foreslås af ekspertgruppen. Det nationale ekspertgruppemedlem fungerer som referent. Forslaget diskuteres, bearbejdes og diskuteres af ekspertgruppen, inden det bliver antaget.

Kun artikler, som er bedømt værende pålidelige og af betydning for diskussionen omkring grænseværdier, er medtaget.

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

Vurderingen af det indsamlede litteraturmateriale og sammenfatningen af arbejdsudkastet, som ligger til grund for det foreliggende dokument, er udført af dr. scient. Jens Erik Jelnes, Arbejds miljøinstituttet, København.

Revideret udgave af dokumentet: Toluene, Arbete och Hälsa, 1979:5

Dokumentforslaget er ved ekspertgruppens møde 1987-11-02 antaget som dens dokument.

INDHOLDSFORTEGNELSE

BAGGRUND	7
FYSISK-KEMISKE DATA	7
TOKSIKOLOGI	9
1. METABOLISK MODEL	9
1.1. Optagelse	9
1.1.1. Hud	9
1.1.2. Lunger	9
1.1.3. Mave-tarmkanal	10
1.2. Fordeling	10
1.3. Biotransformation	11
1.4. Elimination	13
1.4.1. Lunger	13
1.4.2. Nyre	13
1.4.3. Mave-tarmkanal	14
1.5. Biologiske halveringstider	14
1.6. Faktorer, som påvirker den metaboliske model	16
2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER	17
3. ORGANEFFEKTER	17
3.1. Hud, slimhinder, konjunktiva	18
3.2. Andedrætsorganer	18
3.3. Lever	19
3.4. Nyre	19
3.5. Blod og bloddannende organer	20
3.6. Mave-tarmkanal	20
3.7. Hjerte og blodkar	20
3.8. Det centrale nervesystem	21
3.9. Det perifere nervesystem	24
3.10. Reproduktionsorganer	24
3.11. Foster	25
4. ALLERGI	25
5. GENOTOKSISKE EFFEKTER	25

6.	CANCEROGENE EFFEKTER	28
7.	EKSPONERINGSINDIKATORER	29
7.1.	Luftindhold	29
7.2.	Biologiske indikatorer	29
8.	SAMMENHÆNG MELLEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	30
8.1.	Effekter af engangseksponering	30
8.2.	Effekter af langvarende eksponering	30
9.	FORSKNINGSBEHOV	32
10.	DISKUSSION OG VURDERING	32
11.	SAMMENFATNING	33
12.	SUMMARY	34
13.	REFERENCER	35
Appendix I: LISTE OVER TILLADTE ELLER ANBEFALEDE GRÆNSER FOR INDHOLD AF TOLUEN I LUFT.		51
Litteraturfortegnelse til appendix I.		52

BAGGRUND

Der produceres årligt ca. 7 mill. tons toluen i verden (60). Op til 90-95% af produktionen anvendes i motorbenzin for at øge benzins oktantal (32). Toluen forekommer i motorbenzin med 4-16 vægt% (32). Teknisk toluen indeholder mindre end 0,5% benzen.

I den kemiske industri anvendes ca. 20% af restmængden (ca. 70.000 tons), som udgangsmateriale til produktion af f.eks. toluendiisocyanat, phenol, benzen, benzyl- og benzoylderivater, benzoesyre, nitrotoluen bl.a. TNT, og vinyltoluen. I den kemiske industri kan eksponeringsrisikoen for toluen være begrænset, hvor der til syntese anvendes lukkede systemer.

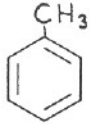
Omkring 80% af restmængden (ca. 280.000 tons) af toluenproduktionen bruges som opløsningsmiddel og fortynder i blandt andet farveindustri, trykfarveindustri, lakindustri, limindustri og gummiindustri. Desuden anvendes toluen i stor udstrækning som rensningsmiddel ved processer, hvor toluenbaserede produkter anvendes f.eks. i trykkerier. I den grafiske branche må det derfor antages, at der er en væsentlig eksponeringsrisiko, da stoffet findes i en stor del af de anvendte produkter, og da toluen også anvendes til rengøring af maskiner m.m. .

I samtlige brancher, hvor der anvendes opløsningsmiddelbaserede farver, lakker og lime, er der ligeledes en væsentlig risiko for eksponering for toluen.

Toluen findes næsten overalt i atmosfæren i koncentrationer fra $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ i landbrugsområder til $2 \text{mg}/\text{m}^3$ i byområder (60).

FYSISKE-KEMISKE DATA

Systematisk navn	Methylbenzen
Synonymer	Toluen, toluol, phenylmethan, methacide, methylbenzol
CAS nr.	108-88-3

Molekylformel	C ₇ H ₈
Strukturformel	
Molekylvægt	92,13 g/mol
Almene egenskaber	Farveløs, letantændelig væske med ubehagelig, sur til brændt aromatisk lugt (53). Opløselighed i vand er ca. 6,5 mmol/l ved 20 °C. Toluen er opløseligt i acetone og svovlkulstof (carbendisulfid) samt blandbart med de fleste ethere, ketoner, alkoholer, estere, alifatiske og aromatiske hydrokarboner. Toluen danner azeotrope blandinger med mange af ovennævnte opløsningsmidler. Toluen er desuden et godt opløsningsmiddel for en række produkter f.eks. bitumen, tjære, farver, lakker, fedtstoffer, natur- og kunstharpikser.
Kogepunkt ved 101,3 kPa	110,6 °C
Smeltepunkt ved 101,3 kPa	-95 °C
Damptryk ved 25 °C	3,73 kPa
Densitet g/ml ved 20 °C	0,876
Damp densitet (luft = 1)	3,20
Mætningskoncentration (i luft ved 25 °C)	142.000 mg/m ³
Eksplisionsgrænser (vol% i luft)	1,17 - 7,10
Log fordelingskoefficient octanol/vand	2,69
Flammepunkt (lukket beholder)	4,4 °C
Lugtgrænse	1,5 - 3,2 mg/m ³ (52) 17,5-262,5 mg/m ³ (106) 11 ± 6 mg/m ³ (4)
Omregningsfaktorer ved 25 °C	1 mg/m ³ = 0,267 ppm 1 ppm = 3,75 mg/m ³

TOKSIKOLOGI

1. METABOLISK MODEL.

1.1. Optagelse.1.1.1. Hud.

Væskeformig toluen optages gennem huden.

Maximum blodtoluenkoncentrationer på 0,17 mg/l måltet efter en halv times neddybning af hånden i toluen (111).

Toluens hudgennemtrængelighed undersøgtes i isoleret rottehud. Der fandtes ved steady state en gennemtrængningshastighed på 8,5 nmol/cm²min (0,78 mg/cm² min) (130).

Hudeksponering for dampe (2250 mg/m³ (600 ppm)) uden åndedræts-optagelse gav efter en halv time steady state med en toluenkonzentration i veneblod på 1,08 µmol/l (100 µg/l). Ud fra gennemsnitsværdier for lungeretention og lungeudskillelse har man beregnet, at den perkutane optagelse af toluen andrager ca. 1% af den mængde, der optages via luftvejene ved samme luftkoncentration (104). En tilsvarende relation mellem lunge og perkutan optagelse af toluen er angivet fra anden side (99).

1.1.2. Lunger.

Toluendampe optages væsentligst gennem åndedrætsorganerne. En række undersøgelser (23, 24, 95, 148) har vist, at i hvile resulterer ca. tre timers eksponering for toluendampe i en optagelse på ca. 50% af den inhalerede mængde.

Ved starten af en eksponering stiger koncentrationen af toluen i alveoleluft, arterie- og veneblod hurtigt de første 10-15 minutter (23, 149).

Allerede efter 10 sekunders eksponering kan toluen påvises i brachialt arterieblod (149).

Arbejdsbelastning medfører stigende optagelse af toluen. Eksponering for 300 mg/m³ toluen i 2 timer under 50 W arbejdsbelastning medførte ikke steady state i blodtoluenkoncentrationen og gav en optagelse på 2,4 gange optagelsen i hvile. Under arbejdsbelastningen øgedes lungeventilationen 2,8 gange. Med stigende arbejdsbyrde (0 - 150 W i 30 minutters perioder) målttes stigende koncentration af toluen i alveoleluft og blod (23). Med stigende mængde kropsfedt optoges stigende mængder toluen (25).

Hos hunde fandtes en optagelse af toluen på 3-4% i de øvre luftveje (35).

1.1.3. Mave-tarmkanal.

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

Hos rotter optages toluen langsommere fra mave-tarmkanalen end via lungerne. Således var blodtoluenkoncentrationen maksimal 2 timer efter oral indgift (102). Ca. 76% genfandtes som hippursyre i urinen (66), og ca. 18% udskiltes som toluendamp via lungerne (117). Absorptionen synes at være næsten 100%.

Hos kaniner synes oralt indgivet toluen også at blive optaget fuldstændigt (36, 117).

1.2. Fordeling.

Toluens fordelingskoefficient blod/luft er fundet til 11,2 - 15,6 ved 37 °C (74, 109, 110, 115, 132).

Fordelingen af toluen i kroppen afhænger bl.a. af væv/blod fordelingskoefficienterne og metabolismen. Hos kaniner er følgende fordelingskoefficienter fundet: Hjerne, hjerte, lever og tarm: 2,3, muskeltvæv: 1,6, fedtvæv: 74,3, knogler, binde- og lungevæv: 1,9 (112). For mennesket opgives toluens fedtvævs/blod fordelingskoefficient til 81-83 (112, 115).

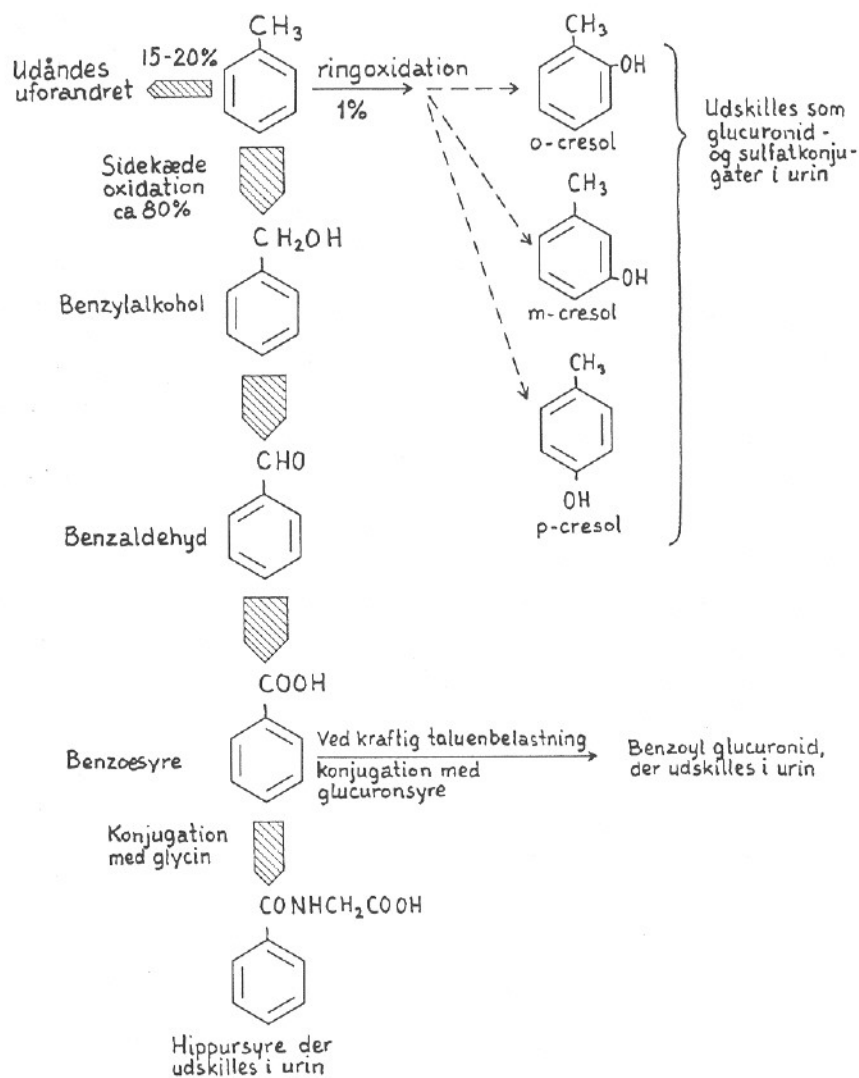
Ved anvendelse af helkropsautoradiografi er fordelingen af toluen og dets metabolitter undersøgt i mus ved inhalation af toluen mærket med ¹⁴C i sidekæden (12, 13). Der fandtes høje koncentrationer af radioaktivitet i fedtvæv, benmarv, spinal nerver, rygmarv og den hvide del af hjernen. Radioaktivitet fandtes også i blod, lever og nyrer. Al radioaktivitet i nervevæv var forsvundet 1 time efter eksponering. Fire timer efter eksponering var næsten al radioaktivitet forsvundet fra fedtvæv, og kun spor af ikke fordampelig radioaktivitet fandtes i leveren. Et døgn efter eksponeringen var al radioaktivitet forsvundet fra kroppen.

Efter subkutan injektion af toluen (100 eller 500 mg/kg) i rotter fandtes blodtoluenkoncentrationen maksimal 2 timer efter injektion (10).

Toluen kan passere placenta. Hos rotter eksponeret for 1375 eller 2700 mg/m³ toluen i 24 timer fandtes to timer efter eksponeringen i føtalblod en koncentration på 74% af moderens blodtoluenkoncentration. I amnionvæsken var koncentrationen ca. 5% af moderblodets. Fire og seks timer efter eksponeringen fandtes tilsvarende relative koncentrationer (133).

1.3. Biotransformation

Toluen omdannes væsentligst ved oxidation i en af flere mulige positioner. Oxidationen foregår væsentligst i leverparenchymcellers endoplasmatiske reticulum (96). Ca. 99% af den toluen, der omdannes, oxideres via benzylalkohol og benzaldehyd til benzoesyre.



Figur 1. Metabolisme og udskillelse af toluen hos mennesker.

Resten undergår oxidation i den aromatiske ring under dannelse af bl.a. cresoler (147). I figur 1 er de forskellige biooxidationsprodukter (fase 1 reaktioner) for toluen angivet.

De dannede oxidationsprodukter gøres vandopløselige ved kobling med passende forbindelser (fase 2 reaktioner). Benzoesyre kobles til enten glycin eller glucuronsyre under dannelse af hippursyre og benzoylglucuronid (96). Cresoler og benzyalkohol kobles til glucuronsyre eller sulfat (96).

1.4. Elimination

1.4.1. Lunger.

Efter eksponeringsophør falder toluenkonzentrationen i udåndingsluften kraftigt de første 10-20 minutter. To til fire timer senere findes meget lave toluenkonzentrationer i udåndingsluften (23, 96). Der udåndes 15-20% af den optagne mængde indenfor disse 2 timer (96).

Den akkumulerede elimination af toluen via lungerne var 4-8% af den optagne mængde efter 2 timer og efter 20 timer fandtes værdier på 7-14% (23).

Med øget mængde toluen optaget i kroppen, synes den akkumulerede elimination (angivet i procent) af toluen via lungerne at stige (23).

1.4.2. Nyrer.

Hovedmængden (80-90%) af det optagne toluen biotransformeres og udskilles fra kroppen via nyrerne. Ved eksponering for 750 mg/m³ (200 ppm) sker udskillelsen næsten udelukkende som hippursyre. Ca. 1% af den biotransformerede mængde udskilles som glucuronider eller sulfater af o-, m- eller p-cresol.

I figur 2 vises middelværdien for blodtoluenkoncentration og toluenmetabolitter i urin før ($t = 0$), og efter ($t = 4, 8, 24$ og 48 timer) 4 timers eksponering for 750 mg/m^3 (200 ppm) for 20 forsøgspersoner (146).

Ca. 0,06% af den optagne mængde udskilles uomsat i urin (145).

Ved kraftige tolueneksponeringer er der mulighed for udskillelse af benzoylglucuronider, da glycinmængden bliver begrænsende for hippursyreudskillelsen.

Der fandtes god sammenhæng mellem tolueneksponering og hippursyrekoncentration i urin efter eksponering (73).

1.4.3. Mave-tarmkanal.

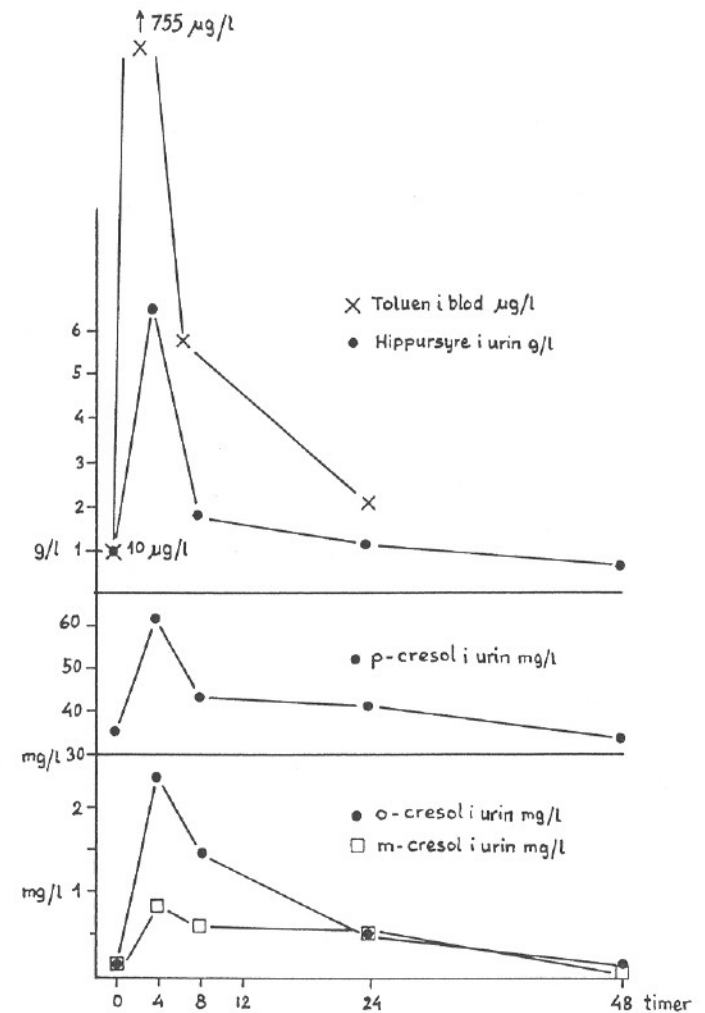
Hos rotter udskiltes mindre end 2% af den optagne toluenmængde via galden til tarmkanalen. Derefter resorberedes de udskilte stoffer i tarmen. Meget ringe mængder udskilles således i afføringen (1).

1.5. Biologiske halveringstider

Ved bestemmelse af tidsforløbet for toluenkoncentrationen i blod og udåndingsluft sås efter to timers eksponering for 375 mg/m^3 (100 ppm) et trefaset forløb med halveringstider på henholdsvis 2 minutter, ca. 30 minutter og ca. 3,5 time (96, 112). For de to sidste faser bestemtes halveringstider på 22 minutter og 175 minutter (107).

En fjerde fase med halveringstid på ca. 20 timer fandtes ved studie af arbejdsulykker med koma efter eksponering for høje toluenkoncentrationer (20). Den sidste fase tolkes som elimination fra fedtvæv.

Grundet den langsomme elimination af toluen fra fedtvæv må man påregne, at daglig eksponering for toluen fører til en mindre akkumulering af stoffet i fedtholdige væv.



Figur 2. Koncentrationer af toluen i blod og af toluenmetabolitter i urin, som resultat af 4 timers eksponering ($t = 0$ til 4) for 750 mg/m^3 toluen. Data fra (146).

1.6. Faktorer, som påvirker den metaboliske model.

Ethanol, 0,8 g, i appelsinjuice givet oralt en halv time før og fulgt op af 6 doser (0,15 g ethanol/kg og time) under eksponering for 375 mg/m³ (100 ppm) toluen i 7 timer fandtes at halvere metabolismen af toluen målt ved udskillelse af hippursyre og o-cresol i urin. Der bestemtes forhøjede værdier af toluen i alveoleluft både under eksponeringen og op til 45 minutter efter eksponeringens ophør. Propranolol og cimetidin havde ikke en sådan effekt (34).

Ethanol, 1,5 ml vodka/kg, indtaget efter tre timers eksponering for 300 mg/m³ (80 ppm) toluen, resulterede efter yderligere en times eksponering i højere blodtoluenkoncentrationer, end de der fandtes hos de samme personer ved eksponering uden alkoholindtagelse. Hos erhvervsmæssigt eksponerede personer observeredes laveste blodtoluenkoncentrationer hos personer, der drak jævnlige (138).

Udskillelse af toluen fra blod via lunger var ens hos tidligere ueksponerede og hos sprøjtemalere med tidligere erhvervsmæssig eksponering for toluen. Udskillelsen fandtes også uafhængig af alder, kropsvægt og alkoholforbrug. Rygere tenderede til at have en hurtigere udskillelse af toluen fra blod via lungerne (140).

I en undersøgelse sammenlignedes arbejdsdagens eksponering med koncentrationen af metabolitter i urin ved arbejdstids ophør hos tre grupper mænd erhvervsmæssigt eksponeret for benzen (65 personer), toluen (35 personer) eller benzen og toluen (55 personer) og en kontrolgruppe (35 personer). Det sås, at hippursyrekoncentrationen og i mindre grad o-cresolkoncentrationen i urin var nedsat hos mænd eksponeret for både benzen og toluen i forhold til gruppen af tolueneksponerede (59).

Ethanol givet i mængder svarende til 30% af dagligt kalorieindtag i 3 uger øgede metabolismen af inhaleret toluen hos rotter. En

dag efter ophør af ethanol dosering fandtes normalværdier for metabolisme af toluen (113).

Hos rotter på lavprotein-diæt (9 g% protein mod normalt 18 g%) fandtes reduceret hippursyre udskilleleshastighed (51).

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Toluens toksikologiske mekanisme er ikke kendt. Ved akut eksponering synes den væsentligste effekt at være påvirkning af membraner.

3. ORGANEFFEKTER

En række undersøgelser over toluens organeffekter foretaget op til omkring 1975 er blevet udført med toluen indeholdende væsentlige mængder benzen. Mange af disse effekter er der redegjort for tidligere (96), hvorfor der i dette arbejde er søgt kun at medtage studier, hvor den anvendte toluen kun indeholder små mængder benzen (mindre end 0,1%). Mange af de tidligere beskrevne effekter er ikke fundet ved anvendelse af de renere former for toluen.

Tabel 1. Akut toksicitetsdata for toluen.

	Dyreart	Doseringsvej	Værdi	Referencer
LD50	Rotte	Oralt	7,5 g/kg	(118)
LD50	Rotte	Oralt	5,9 g/kg	(135)
LD50	Rotte	Oralt	5,5 g/kg	(64)
LD50	Kanin	Dermalt	12,2 g/kg	(118)
LD50	Rotte	Intraperitonealt	1,6 g/kg	(40, 58, 77)
LD50	Mus	Intraperitonealt	2,15 g/kg	(67)
LC50	Rotte	Inhalation, 6,5 h.	45.750 mg/m ³	(22)
LC50	Mus	Inhalation, 7 h.	19.950 mg/m ³	(121)
LC50	Mus	Inhalation, 6 h.	26.033 mg/m ³	(14)

3.1. Hud og slimhinder

Toluen virker affedtende på huden med mulighed for udvikling af toksisk kontaktdermatitis (18, 48)

Epikutan okklusiv applikation af toluen (1 ml på 3,1 cm² marsvinehud) fandtes at give fortætning af epidermis cellekerner (pyknose) efter 15 minutter. Adskillelse af basalmembran og epitelceller sås efter 1 times eksponering. Efter 4 og 16 timers eksponering observeredes karyolyse (69).

Eksponering for 375 mg/m³ (100 ppm) toluen i seks timer medførte lette klager over irritation af øjne og luftvejsslimhinder (5).

Der er ikke observeret dosis relaterede effekter på øjne ved eksponering af rotter for op til 1125 mg/m³ (300 ppm) toluen i 2 år (6h/dag, 5 dage/uge) (49).

3.2. Åndedrætsorganer.

Næseslimhastighed og lungefunktion fandtes ikke påvirket hos studenter ved 6 timers eksponering for 37,5 mg/m³ (10 ppm), 150 mg/m³ (40 ppm) og 375 mg/m³ (100 ppm) toluen (5).

RD-50 er et mål for irritation af luftveje. Det er den luftkoncentration af et stof, der halverer respirationsfrekvensen. Hos mus er RD-50 bestemt til 12590 mg/m³ (87), 12650 mg/m³ (3373 ppm) (29) og 19875 mg/m³ (5300 ppm) (93).

Hos mus medførte inhalering af fra 1875 mg/m³ (500 ppm) ned til 9 mg/m³ (2,5 ppm) toluen i tre timer en øget dødelighed af pneumoni forårsaget af streptokokker. Som kontrolgruppe brugtes ikke-toluen eksponerede mus, der sammen med de eksponerede mus udsattes for en streptokokaerosol. Ni forskellige toluenkonzentrationer blev undersøgt. Ved 3,7 mg/m³ (1 ppm) fandtes ingen forskelle i dødelighed (7).

3.3. Lever

Hos 59 mænd med arbejdsmæssig eksponering for toluen (aktuelt ca. 375 mg/m³) i mere end 1 år (1-5 år, 22 mand; 6-10 år, 18 mand; mere end 10 år, 19 mand) fandtes ikke forhøjede værdier af enzymerne serum aspartat aminotransferase, serum alanin aminotransferase og gamma-glutamyl transpeptidase i forhold til en lige så stor ueksponeret kontrolgruppe (139).

Inhalation af 2000 mg/m³ eller 3000 mg/m³ toluen enten i 24 timer eller 8 timer pr. dag i en uge medførte ikke histologiske leverforandringer i mus, rotter og kaniner. Enzymerne esterase, sur og alkalisk fosfatase og succinat dehydrogenase viste uændrede niveauer, medens cytochrom P-450 og cytochrom b₅ koncentrationer fandtes forhøjede i de tolueneksponerede grupper (136).

Hos rotter fandtes intraperitoneal injektion af 1/16 (0,1 g/kg) og 1/32 (0,05 g/kg) af LD50 ikke at påvirke sorbitol dehydrogenase og aspartat amino transferase aktivitet (77).

Der fandtes reversible, dosisafhængige leverændringer, såsom øget relativ levervægt, øget succinat dehydrogenase aktivitet, øget cytochrom P-450 og b₅ koncentration samt fald i glykogen indhold hos rotter eksponeret for 1000 mg/m³, 1500 mg/m³, 3000 mg/m³, 3500 mg/m³ og 6000 mg/m³ 8 timer/dag i op til 6 måneder (134).

3.4. Nyrer

Eksponering for 382 mg/m³ toluen i 6,5 timer i klimakammer førte ikke til ændring i udskilleleshastighed af albumin og beta-2-mikroglobulin hos 43 trykkere i forhold til 43 aldersparrede ueksponerede kontroller (94).

Der er, i forhold til en kontrolgruppe, ikke fundet tegn på nyreskader hos 118 malere med gennemsnitlig 9 års erhvervsmæssig eksponering for toluen og xylener. På undersøgelsestidspunktet var eksponeringen ca. 94 mg/m³ (25 ppm) bestemt ud fra metabolitter i urin (42).

Hos 42 trykkere erhvervsmæssigt eksponeret for gennemsnitligt 300 mg/m³ toluen (range 100-900 mg/m³) fandtes i forhold til 48 u-eksponerede kontrolpersoner ingen ændringer i glomerulær filtrations-hastighed, beta-2-mikroglobulin udskillelse, nyrenes koncentrati-onsevne og udskillelse af erythrocytter og leucocyter i urin (9).

Snifning af toluen har medført reversibel nyreskade (97), hæmatu-ri (83), reversibel type 1 renal tubulær acidose (11, 38, 68, 86, 98, 103, 120, 123, 142, 144) og hypokaliæmi (63, 123). I enkelte tilfælde har snifning medført varig nyreskade (105).

Massiv tolueneksposering i 18 timer ved en arbejdspladsulykke medførte nyresvigt med oligouri formodentligt udløst af dehydrering og myoglobinuri (103).

3.5. Blod og bloddannende organer

Hos 38 kvinder beskæftiget med limning af sko fandtes ingen for-skelle i blodets vægtfylde, hæmoglobinindhold, hæmatokrit og an-tal hvide blodlegemer i forhold til en kontrolgruppe på 16 ikke-opløsningsmiddeleksponerede kvinder fra samme virksomhed. Derimod fremkom Mommsen's toksiske granula i perifere neutrofile granulo-cytter hurtigere i den tolueneksposerede gruppe. Middelværdien for hippursyrekoncentration i urin var i de to grupper 3,26 mg/ml (eksponeret gruppe) og 0,35 mg/ml (kontrolgruppe) (84).

3.6. Mave-tarmkanal

Der er ikke fundet oplysninger om toluens indvirkning på mave-tarmkanalen.

3.7. Hjerte og blodkar

Data fra 325 trykkeriarbejdere viste sammenhæng mellem tolueneks-ponering bedømt ved et eksponeringsindex og en lettere stigning i systolisk blodtryk (89).

3.8. Centralnervesystemet

Resultater opnået i en række præstationsprøver fandtes ikke påvir-ket af seks timers eksponering for toluen i koncentrationer op til 375 mg/m³ (100 ppm). Ved 375 mg/m³ (100 ppm) rapporterede for-søgspersonerne (16 studenter) hyppigere hovedpine, svimmelhed og beruselsesforfølelser end ved de lavere koncentrationer (0 mg/-m³, 37,5 mg/m³ (10 ppm), 150 mg/m³ (40 ppm)) (5).

Hos 12 frivillige eksponeret for 300 mg/m³ toluen i 4,5 timer fandtes ingen signifikante forskelle i 4 præstationsprøver (per-formance test) udført efter 2 og 3,5 timers eksponering i forhold til samme personers resultater ved eksponering for ren luft. Sub-jektive klager over hovedpine og irritation var hyppigere under tolueneksposeringen, hvorunder der også fandtes et svagt fald i hvilepulsen (62).

34 dybtrykkere med 3-32 års tolueneksposering havde i 11 perfor-mance tests kun signifikant forskelligt (dårligere) resultat i en-kel reaktionstid i forhold til en lige så stor aldersparret, u-eksponeret kontrolgruppe (61).

Efter eksponering for 375 mg/m³ (100 ppm) toluen i 6,5 timer af 43 trykkere med 9-25 års erhvervsmæssig eksponering for toluen fandtes ikke signifikant forskellige resultater i 10 performance tests sammenlignet med en lige så stor kontrolgruppe parret for køn, alder, uddannelse og rygevaner. Eksponeringen fandtes at re-ducere håndens finmotorik, evne til at skelne farver og nøjag-tighed i visuel opfattelsesevne både hos trykkere og kontrolper-soner (21).

59 mænd eksponeret for toluen (375 mg/m³ - 1875 mg/m³ (100-500 ppm) i gennemsnitligt 9,4 år) havde signifikant reduceret resul-tat i den britiske læsetest "National adult reading test" i sam-menligning med et tilsvarende antal ikke-eksponerede arbejdere fra samme virksomhed. Der var foretaget parring med hensyn til al-der, race og ansættelseslængde (26).

I et studie af 24 toluensniffere indlagt som patienter med gennemsnitsalder på $23 \pm 4,4$ år og $6,3 \pm 3,9$ års snifning fandtes ved neurologisk undersøgelse de i tabel 2 angivne resultater. På baggrund af de neurologiske undersøgelser inddeltes patienterne i påvirkede (4 eller flere unormale neurologiske fund) og ikke-påvirkede (færre end 4 unormale fund ved den neurologiske undersøgelse). I fire psykologiske prøver viste den påvirkede gruppe unormale resultater. For den upåvirkede gruppe fandtes ikke unormalt score. Resultater fra CT-scanning viste signifikant hjerneatrofi i den påvirkede gruppe (41).

Tabel 2. Neurologiske fund hos 24 kroniske toluensniffere.

Fund	No. patienter	%
Tremor	11	45
Ataksi	11	45
Hukommelsessvækkelse	5	20
Forringet lugtesans	2	8
Synsnerve atrofi	2	8
Hørenedsættelse	2	8
Spasticitet og hyperreflexia	2	8
Perifer neuropathi	2	8
Patologiske reflekser	2	8

Inhalation af toluen medførte udvikling af cerebellare, pyramidale og kognitive funktionsforstyrrelser, der var forbigående i et tilfælde af korttids erhvervsmæssig eksponering, hvorimod 10 års snifning resulterede i at symptomerne ikke ophørte (15).

I en række kasuistikker er forskellige effekter af toluensnifning (19, 30, 65, 75, 80, 108, 131, 141, 143) og erhvervsmæssig eksponering for toluen (70, 79) beskrevet. I disse kasuistikker beskrives i alt væsentligst de i tabel 2 angivne fund.

En times inhalation af toluen $472-588 \text{ mg/m}^3$ (126-157 ppm) fandtes at påvirke nystagmus reflekser (visuel suppression) hos 15 frivillige (56).

Hos macaca aber eksponeret for 0, 375, 750, 1875, 3750, 7500, 11250 eller 16875 mg/m^3 (0, 100, 200, 500, 1000, 2000, 3000, 4500 ppm) toluen i 50 minutter fandtes forøget svartid og mindsket nøjagtighed ved 7500 mg/m^3 og/eller højere koncentrationer (125).

Under de sidste 18 minutter af eksponeringen fandtes koncentrationen af kuldioxid i udåndingsluften signifikant forøget ved dosisniveauer fra 375 mg/m^3 til 11250 mg/m^3 (125).

Inhalation af toluen i 1, 2 eller 4 timer er fundet at påvirke rotters adfærd. Ud fra forsøgene er beregnet den koncentration, der ved en given inhalationstid giver effekt hos 50% af dyrene (EC50) for 16 forskellige adfærdsmønstre. EC50 værdierne fandtes i området 2400 mg/m^3 (640 ppm) til 5025 mg/m^3 (1340 ppm) og var generelt højest ved 1 times inhalation og lavest ved 4 timers inhalation (88).

Hos rotter givet 1,5 eller 1,7 g toluen/kg subkutant i syv dage fandtes 34 dage efter dosering signifikant hørenedsættelse ved frekvenserne 8, 12, 16 og 20 kHz, men ved 4 kHz fandtes ingen hørenedsættelse (100). Samme forskergruppe har tidligere hos rotter vist, at inhalation af toluen (3750 mg/m^3 (1000 ppm), 14 timer/dag i 14 dage) kan give hørenedsættelse (101).

Ved inhalation af 5625 mg/m^3 (1500 ppm) toluen i 50 minutter påvirkedes nystagmus refleks hos rotter (71). Nystagmusrefleksens øgedes hos rotter med blodtoluenkoncentration på 0,9 mmol/l eller derover (126).

Hos mus fandtes et dosisafhængigt svar i en skema-kontrolleret adfærdundersøgelse. Ved 1125 mg/m^3 (300 ppm) og 1875 mg/m^3 (500 ppm) sås ikke øget aktivitet. Ved 3750 mg/m^3 (1000 ppm) fandtes øget aktivitet. Ved koncentrationen 9000 mg/m^3 (2400 ppm) observeredes reduceret aktivitet og ved 16875 mg/m^3 (4500 ppm) ophørt aktivitet (50).

Dosisrelaterede stigninger i katecholamin-niveauer i hypothalamus og i serum-prolactin koncentration påvistes ca. 17 timer efter

eksponering af hanrotter for 0 mg/m³, 300 mg/m³ (80 ppm), 1875 mg/m³ (500 ppm), 5625 mg/m³ (1500 ppm) og 11250 mg/m³ (3000 ppm) toluen 6 timer/dag i tre dage (6).

Hos hanrotter, der inhalerede toluen 6 timer/dag i 3 dage, observeredes 16-18 timer efter eksponeringen reduceret dopamin indhold i forhjernen ved 300 mg/m³ (80 ppm), men ikke ved de højere koncentrationer: 1875 mg/m³, 5625 mg/m³ og 11250 mg/m³ (500 ppm, 1500 ppm, 3000 ppm) (44).

Hos hanrotter eksponeret for 1500 mg/m³ (400 ppm) toluen i 30 dage sås øget koncentration af noradrenalin i ventral cortex, øget koncentration af dopamin i det olfaktoriske cortex og reducerede koncentrationer af noradrenalin i det olfaktoriske cortex og hypothalamus samt af dopamin i striatum (57). Ved 750 mg/m³ (200 ppm) fandtes ingen signifikante ændringer i forhold til en ueksponeret kontrolgruppe. Imidlertid bestod forsøgsgrupperne kun af 5 dyr.

3.9. Det perifere nervesystem

Der er ikke fundet holdepunkter for, at ren toluen kan medføre skader på det perifere nervesystem (129). Tidligere rapporter herom hos erhvervsmæssigt eksponerede skyldes sandsynligvis blandingseksponeringer blandt andet med ethanol og/eller n-hexan. Snifning af opløsningsmiddelblandinger er også en sandsynlig forklaring på de 2 tilfælde af perifer neuropathi angivet i tabel 2.

3.10. Reproduktionsorganer

Stigende tolueneksposering vistes at være korreleret med stigende plasma-follikelstimulerende hormon værdier hos trykkeriarbejdere (89).

Hos 38 kvinder beskæftiget med limning af sko er der rapporteret øget hyppighed af menstruationsforstyrrelser (50% mod 19% i kontrolgruppen på 16 kvinder) ved eksponering for ca. 375 mg/m³ (100 ppm) toluen og benzin (light gasoline) i små mængder (84).

Menstruationsforstyrrelser påvistes med øget hyppighed (41% af 141) hos kvinder i elektronikindustrien udsat for toluen hidhørende fra lakker (25-450 mg/m³ (7-120 ppm)) i 4-20 år. I 75% af målingerne fandtes toluenkonzentrationer på mellem 250 og 300 mg/m³ (67-80 ppm) (122).

Toluen fandtes ikke at forøge antallet af unormalt formede sædceller hos mus (127).

3.11. Foster

Fødsel af børn med føtalt solvent (alkohol) syndrom er blevet sat i forbindelse med mødrenes toluensnifning (54, 120, 128).

Toluen er undersøgt for fosterskadende effekt i en række dyreforsøg (Tabel 3) og stoffet må betragtes som værende fosterskadende ifølge de danske kriterier (76).

4. ALLERGI

Der er ikke fundet beskrivelser af allergiske effekter på hud eller åndedrætsorganer som følge af tolueneksposering.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER

5.1. Mutationer i modelsystemer

Toluen var ikke aktivt i thymidin screening systemet (TSS) (3) eller Ames Test, Salmonella stammerne TA98, TA100, TA1535, TA1537 og TA1538, hverken med eller uden metabolisk aktivering (S9-mix) (16, 27, 39, 92, 119).

Toluen (1875 mg/m³ (500 ppm) og 3750 mg/m³ (1000 ppm)) inducerede ikke recessive letaler hos hanner af *Drosophila melanogaster* (33).

Tabel 3. Dyreforsøg til belysning af toluens fosterskadende effekt.

Dyreart	Dosering	Resultater	Ref.
Rotte, CFY	1500 mg/m ³ (400 ppm) inhalation, 24 t/dag, dag 9-14 i drægtighed	Ekstra ribben, irregulære brystben	(55)
	1500 mg/m ³ (400 ppm) inhalation, 24 t/dag, dag 1-8 i drægtighed	Reduceret foster-vægt hos halvdelen af fostrene, forsinket knogledannelse	(55)
	1000 mg/m ³ (276 ppm) inhalation, 8 t/dag, dag 1-8 i drægtighed	Forsinket knogledannelse	(55)
	1000 mg/m ³ inhalation 24 t/dag, dag 7-14 i drægtighed	Forsinket knogledannelse	(124)
Mus, CFLP	500 mg/m ³ (133 ppm) inhalation, 24 t/dag, dag 6-13 i drægtighed	Reduceret foster-vægt	(55)
Mus, ICR	3750 mg/m ³ (1000 ppm) inhalation 6 t/dag, dag 2-17 i drægtighed	Svag øgning i antal resorptio-ner, ekstra ribben	(116)
	375 mg/m ³ (100 ppm) inhalation 6 t/dag, dag 2-17 i drægtighed	Svag øgning i antal resorptio-ner	(116)
Mus, CD-1	0,3, 0,5 og 1,0 ml/kg legemsvægt med mave-sonde hver dag, dag 6-15 i drægtighed	Øget fosterdødelighed ved alle dosisniveauer. Reduceret foster-vægt ved 0,5 og 1,0 ml/kg. Ved 1,0 ml/kg øget hyppighed af ganespalte	(91)
Mus, CD-1	1498 mg/m ³ (400 ppm) inhalation, 7t/dag, dag 7-16 i drægtighed	Ændring i "føtal-ribbens profil"	(28)
	749 mg/m ³ (200 ppm) inhalation, 7t/dag, dag 7-16 i drægtighed	Øget forekomst af forstørret nyrebækken	(28)

5.2. Kromosomskader

Hos 35 trykkere med 3 til 33 års eksponering for toluen sås ikke øget frekvens af kromosombrud og søsterkromatidudvekslinger (SCE) i lymfocytter i forhold til 15 ansatte på en forskningsinstitution (90). De to grupper havde samme gennemsnitsalder.

Hos 27 trykkeriarbejdere observeredes en øget hyppighed af kromatidgab og -aberrationer i lymfocytter i op til 2 år efter ophør af eksponering for toluen. Søsterkromatidudveksling fandtes svagt opvirket af toluen eksponering, men effekten kunne ikke påvises efter eksponeringsophør. Som kontrolgruppe tjente 26 ikke-eksponerede arbejdere fra samme virksomhed (114).

Forhøjet antal unormale celler og kromosombrud fandtes hos 14 trykkeriarbejdere udsat for toluen sammenlignet med en kontrolgruppe på 42 personer (43).

Kromatidgab og -brud fandtes forøget i benmarvceller hos rotter efter injektion af 1 g toluen/kg og dag i 12 dage (78).

Hos rotter eksponeret for 1125 mg/m³ (300 ppm) toluen 6 timer/dag, 5 dage/uge i 15 uger sås ikke forøget antal kromosomaberrationer i benmarvceller. Søsterkromatidudvekslinger fandtes forøget i den eksponerede gruppe i eksponeringsugerne 11 og 13, men ikke i eksponeringsuge 15. SCE bestemtes kun i ugerne 11, 13 og 15 (33).

Toluen inducerede ikke kromosomaberrationer i benmarvsceller eller dominant-letale mutationer hos SHR-mus i doser op til 0,2 gange LD50 (37).

Toluen givet oralt (1720 mg/kg to gange) til mus øgede ikke hyppigheden af mikrokerner i benmarvsblodlegemer og antal skadede celler samt kromosombrud og -udvekslinger (45).

Hos mus observeredes efter to doseringer på enten 0 mg, 105 mg

(0,12 ml), 220 mg (0,25 ml), 324 mg (0,37 ml) eller 438 mg (0,50 ml) toluen/kg legemsvægt givet intraperitonealt med 24 timers mellemrum et signifikant forøget antal mikrokerner i polykromatiske erythrocytter ved de 3 højeste doser (85).

6. CANCEROGENE EFFEKTER

Der er ikke fundet humane studier, der belyser toluens maligne cancerogene effekt.

Der er ikke fundet øget tumorfrekvens hos han og hun F-344 rotter i et 24 måneders inhalationsforsøg med fire dosisniveauer (maksimum 1125 mg/m³ (300 ppm)) (49).

I Sprague-Dawley rotter, doseret 500 mg toluen (98,43% ren, benzenindhold ikke oplyst)/kg legemsvægt med mavesonde en gang dagligt 4-5 dage/uge i 104 uger med efterfølgende observation indtil naturlig død, fandtes signifikant øget hyppighed af hæmolymporetikulære neoplasier og af maligne tumorer (tabel 4). Det konkluderes, at toluen i høje doser medfører en stigning i antal maligne tumorer (81, 82).

Tabel 4. Hyppighed af "hæmolymporetikulære" neoplasier og maligne tumorer hos rotter doseret med 500 mg toluen/kg med mavesonde 4-5 dage/uge i 104 uger. Data fra (82).

	Toluen	Kontrol
Antal dyr ved start	80	100
Thymomer	3(3,9%)	0
Andre "hæmolymporetikulære" neoplasier	7(9,1%)	4(4,2%)
Maligne tumorer	55	23
Antal dyr med maligne tumorer	39	21

7. EKSPONERINGSINDIKATORER

7.1. Luftindholdet

Toluenindholdet i luft på arbejdspladser eller i eksponeringskammer kan bestemmes ved adsorption i kulrør fra en kendt mængde luft. Ved gaschromatografi er detektionsgrænsen for toluen baseret på en 15 minutters luftprøve angivet til 1/10 af den danske grænseværdi (190 mg/m³) med en usikkerhed på $\pm 10\%$ (8).

Toluen er det hyppigste stof, det danske arbejdstilsyn har identificeret i arbejdspladsmålinger i perioden 1983-1986 (72). I 97% af målingerne bestemtes toluen i koncentrationer under den da gældende grænseværdi, 280 eller 190 mg/m³.

Toluen forekommer sjældent alene i arbejdspladsmålinger. Blandt 141 prøver med toluen fandtes det hyppigst sammen med xylener (60%), butylacetater (55%), acetone (50%), butanoler (50%), ethanol (40%) og isopropanol (40%). Nogle af de effekter, der er beskrevet i det tidligere dokument (96), er sandsynligvis resultatet af blandingseksponeringer af toluen med n-hexan eller benzen. Disse to stoffer er fundet sammen med toluen i 3% henholdsvis 2% af prøverne.

7.2. Biologiske indikatorer

En række biologiske undersøgelsesmetoder kan anvendes til bedømmelse af eksponering for toluen.

- 1) toluen i blod
- 2) toluen i udåndingsluft
- 3) hippursyre i blod
- 4) hippursyre i urin
- 5) benzoesyre i urin
- 6) o-cresol i urin
- 7) m-cresol i urin

I USA har ACGIH (2) foreslået følgende biologiske mål for tolueneksponering: hippursyre i urin, toluen i veneblod og toluen i udåndingsluft. I Vesttyskland foreslår DFG (31) anvendelse af toluen i fuldblod som mål for tolueneksponering.

En vurdering af de 6 første metoders anvendelighed til bedømmelse af en tolueneksponering (73) fremdrager i sin konklusion, at der ved forskellige prøvetagningstidspunkter skal anvendes forskellige biologiske mål for tolueneksponering. Desuden anføres, at det er nødvendigt med studier, der belyser forskellige faktoreres indflydelse på toluens metabolisme og toksicitet. Bestemmelse af m-cresol i urin som mål for tolueneksponering er ikke undersøgt i forhold til alle de seks andre biologiske mål.

Blodtoluenkoncentrationer på 9,8 - 29,3 mg/l er målt hos toluen-sniffere umiddelbart efter snifning. Disse koncentrationer svarer til de, der er bestemt i syv dødsfald forårsaget af inhalation af toluen (47).

8. SAMMENHÆNG MELLEMLIK EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

8.1. Effekter af engangseksponering

Effekter af engangseksponering er angivet i tabel 5.

8.2. Effekter af længerevarende eksponering

Længerevarende højkoncentrations eksponering for toluen (snifning) har resulteret i irreversibel skade på centralnervesystemet, (se pkt. 3.8.). Der er rapporteret nogle tilfælde af føtalt opløsningsmiddel syndrom, som resultat af moderens toluensnifning (se pkt. 3.11.).

Hos mandlige trykkere med lang tids eksponering for toluen er der observeret en dosisafhængig stigning i koncentrationen af plasmafollikelstimulerende hormon, og der er rapporteret øget hyppighed af menstruationsforstyrrelser hos kvinder i elektronik- og skotøjsindustri (se pkt. 3.10.).

Tabel 5. Effekter af korttidseksponering af mennesker.

Koncentration	Eksponeringstid	Effekter	Referencer
3000 mg/m ³ (800 ppm)	1 x 8 h	Nedsat koordinationssevne og øget reaktionstid efter få timer	(137)
2250 mg/m ³ (600 ppm)	1 x 8 h	Fra 3000-750 mg/m ³ konc.-effekt sammenhæng	(137)
1500 mg/m ³ (400 ppm)	1 x 8 h	Fra 3000-750 mg/m ³ konc.-effekt sammenhæng	(137)
1125 mg/m ³ (300 ppm)	1 x 8 h	Fra 3000-750 mg/m ³ konc.-effekt sammenhæng	(137)
750 mg/m ³ (200 ppm)	1 x 8 h	Let nedsat koordinationssevne og let øget reaktionstid ved afslutning af eksponering	(137)
375 mg/m ³ (100 ppm)	1 x 8 h	Ingen observeret effekt	(137)
187 mg/m ³ (50 ppm)	1 x 8 h	Ingen observeret effekt	(137)
2700 mg/m ³ (714 ppm)	4 x 20 min	Øget reaktionstid og valgreaktionstid	(46)
1875 mg/m ³ (500 ppm)	4 x 20 min	Øget reaktionstid og valgreaktionstid	(46)
1125 mg/m ³ (300 ppm)	4 x 20 min	Øget reaktionstid	(46)
375 mg/m ³ (100 ppm)	4 x 20 min	Ingen observeret effekt	(46)
300 mg/m ³ (80 ppm)	1 x 4,5 h	Hovedpine og irritation	(62)
375 mg/m ³ (100 ppm)	1 x 6 h	Hovedpine, svimmelhed og beruselsesfornemmelser. Irritation af øjne og næse	(5)
150 mg/m ³ (40 ppm)	1 x 6 h	Ingen observeret effekt	(5)
37,5 mg/m ³ (10 ppm)	1 x 6 h	Ingen observeret effekt	(5)

Hos trykkere er der observeret øget hyppighed af kromatidgab og -aberrationer i op til 2 år efter ophør af tolueneksponering. Der foreligger imidlertid også en undersøgelse, hvor denne effekt ikke har kunnet påvises (se pkt. 5.2.).

9. FORSKNINGSBEHOV

Yderligere undersøgelser af toluens effekt på reproduktionsevne og foster er ønskelige. Sådanne undersøgelser bør også inkludere studier af en eventuel påvirkning af katecholamin og kønshormonbalance.

Der er behov for yderligere undersøgelser af toluens evne til at påvirke åndedrætsorganers forsvarsmekanisme.

De mulige carcinogene og genotoksiske effekter af toluen er kun delvist belyst, hvorfor det vil være ønskeligt med studier der kan afklare disse forhold.

Da toluen tilsyneladende sjældent forefindes alene i arbejdsmæssige eksponeringer, er der et stort behov for at få klarlagt effekter af sådanne blandede eksponeringer. Der kan fra land til land være forskelle i arten af disse blandingseksponeringer, hvorfor der ikke her kan fremsættes mere specifikke forslag til studier.

10. DISKUSSION OG VURDERING

En lang række toksiske effekter, der tidligere er beskrevet for toluen (96), synes det sandsynligt at tilskrive blandingseksponeringer af toluen med blandt andet benzen og/eller n-hexan.

Hos mennesker er de første symptomer rapporteret ved 375 mg/m³. Disse symptomer er hovedpine, svimmelhed, beruselsesfølelser og irritation af slimhinder.

I et dyreforsøg er der påvist øget modtagelighed for luftbåren infektion ved koncentrationer ned til 9 mg/m³ (2,5 ppm).

Der foreligger to langtidsstudier af toluens cancerogene effekt. I inhalationsstudiet (49) med 1125 mg /m³ som maximum koncentration fandtes ikke forøget tumorhyppighed. I det andet studie (82) observeredes der øget hyppighed af tumorer. Her anvendtes 500 mg toluen/kg givet med mavesonde. Da såvel koncentration som doseringsmåde i det sidste studie er ufysiologisk kan der stilles spørgsmålstegn ved relevansen af observationerne for en erhvervmæssig eksponering.

Der foreligger en række oplysninger om toluens effekter på reproduktionen. Det er ændringer i kønshormonkoncentration, menstruationsforstyrrelser, kasuistikker om snifferes fødsel af børn med føtalt opløsningsmiddel syndrom. I dyreforsøg er der vist foster-skadende effekt. Alle disse oplysninger synes at indicere, at toluen selv ved koncentrationer tæt ved gældende grænseværdier kan have en effekt på forplantningsevnen, der for eksempel kunne afspejle sig i nedsat fertilitet hos tolueneksponerede.

Længerevarende toluensnifning kan resultere i irreversible skader i centralnervesystemet (CNS). Ved erhvervmæssig eksponering for toluen synes den kritiske effekt at være påvirkning af centralnervesystemet, idet der i nyere eksperimentelle undersøgelser er rapporteret subjektive symptomer som svimmelhed og hovedpine ved luftkoncentrationer på ca. 375 mg/m³. Ved 150 mg/m³ synes disse symptomer at forsvinde (5). Gentagen tolueneksponering kan føre til en vis akkumulering i fedtholdige væv og organer.

11. SAMMENFATNING

J.E.Jelnes: Toluene. Nordisk ekspertgruppe for grænseværdidokumentation. Arbete och Hälsa 1988 :3, side 1 - 53.

På basis af den nyere litteratur om toluens toksiske effekter konkluderes, at toluens akutte effekter på centralnervesystemet bør lægges til grund for fastsættelse af grænseværdier. At toluen sjældent findes alene og eventuelt har reproduktionsskadende ef-

fekt og effekt på slimhindens forsvarsmekanisme overfor infektion bør også tages i betragtning.

Nøgleord: Toluen, hygiejnisk grænseværdi, CNS-effekter, akkumulation, reproduktion, blandingseksponeringer.

12. SUMMARY

J.E.Jelnes: Toluene. Nordic Expert Group for documentation on occupational exposure limits. *Arbete och Hälsa* 1988:3, pp 1 - 53.

Based on the recent literature about toxic effects of toluene, it is concluded that the acute effects on the nervous system should be considered when TLV's are determined. The fact that toluene rarely occurs alone, and that it possibly has an effect on reproduction and on the defence mechanism towards infection of mucous membranes should also be considered.

In Danish, 149 references.

Key words: Toluene, exposure limit values, CNS effects, accumulation, reproduction, mixed exposures.

Referencer

1. Abou-El-Makarem MM, Millburn P, Smith RL, Williams RT. Biliary excretion of foreign compounds. Benzene and its derivatives in the rat. *Biochem J*, 105 (1967), 1269-1274.
2. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Threshold limit values and biological exposure indices for 1986-1987. Cincinnati, 1986, 111 pp.
3. Amlacher E, Rudolph C. The thymidine incorporation inhibiting screening system (TSS) to test carcinogenic substances (A nuclear DNA synthesis suppressive short term test). *Arch Geschwulstforsch*, 51 (1981), 605-610.
4. Amore JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol*, 3 (1983), 272-289.
5. Andersen I, Lundqvist GR, Mølhav L, Pedersen OF, Proctor DF, Væth M, Wyon DP. Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scand J Work Environ Health*, 9 (1983), 405-418.
6. Andersson K, Nilsen OG, Toftgard R, Eneroth P, Gustafsson J-A, Battistini N, Agnati LF. Increased amine turnover in several hypothalamic noradrenaline nerve terminal systems and changes in prolactin secretion in the male rat by exposure to various concentrations of toluene. *Neurotoxicology*, 4 (1983), 43-56.
7. Aranyi C, O'Shea WJ, Sherwood RL, Graham JA, Miller FJ. Effects of toluene inhalation on pulmonary host defenses of mice. *Toxicol Lett*, 25 (1985), 103-110.
8. Arbejdsmiljøinstituttet. Analysemetoder for luftforureningsmålinger og biologiske prøver. Arbejdsmiljøinstituttet, København, 1986.

9. Askergren A. Organic solvents and kidney function. *Adv Mod Environ Toxicol*, 2 (1982), 157-172.
10. Benignus VA, Muller KE, Barton CN, Bittikofer JA. Toluene blood level following subcutaneous injection of toluene in the rat. *Environ Res*. 33 (1984), 441-453.
11. Bennett RH, Forman HR. Hypokalemic periodic paralysis in chronic toluene exposure. *Arch Neurol*, 37 (1980), 673.
12. Bergman K. Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. *Scand J Work Environ Health*, 5, suppl 1 (1979), 1-263.
13. Bergman K. Application and results of whole-body autoradiography in distribution studies of organic solvents. *CRC Crit Rev Toxicol*, 12 (1983), 59-118.
14. Bonnet P, Raoult G, Gradiski D. Concentrations léthales 50 des principaux hydrocarbures aromatiques. *Arch Mal prof*, 40 (1979), 805-810.
15. Boor JW, Hurtig HI. Persistent cerebellar ataxia after exposure to toluene. *Ann Neurol*, 2 (1977), 440-442.
16. Bos RP, Brouns RME, Doorn R van, Theuws JLG, Henderson PT. Non-mutagenicity of toluene, o-, m- and p-xylene, o-methylbenzylalcohol and o-methylbenzylsulfate in the Ames assay. *Mutat Res*, 88 (1981), 273-279.
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. Browning E. Toxicity and metabolism of industrial solvents. 1965. Elsevier Publ. Co., Amsterdam. pp. 66-76.
19. Brozovsky M, Winkler EG. Glue sniffing in children and adoles-

- scents. *New York State J Med*, 65 (1965), 1984-1989.
20. Brugnone F, Perbellini L, Apostoli P, Locatelli M, Mariotto P. Decline of blood and alveolar toluene concentration following two accidental human poisonings. *Int Arch Occup Environ Health*, 53 (1983), 157-165.
21. Bælum J, Andersen I, Lundqvist GR, Mølhavé L, Pedersen OF, Væth M, Wyon DP. Response of solvent-exposed printers and unexposed controls to six-hour toluene exposure. *Scand J Work Environ Health*, 11 (1985), 271-280.
22. Cameron GR, Paterson JLH, De Saram GSW, Thomas JC. The toxicity of some methyl derivatives of benzene with special reference to pseudocumene and heavy coal tar naphtha. *J Path Bact*, 46 (1938), 95-107.
23. Carlsson A. Exposure to toluene. Uptake, distribution and elimination in man. *Scand J Work Environ Health*, 8 (1982), 43-55.
24. Carlsson A, Lindqvist T. Exposure of animals and man to toluene. *Scand J Work Environ health*, 3 (1977), 135-143.
25. Carlsson A, Ljungquist E. Exposure to toluene. Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health*, 8 (1982), 56-62.
26. Cherry N, Venables H, Waldron HA. British studies on the neuropsychological effects of solvent exposure. *Scand J Work Environ Health*, 10, suppl 1 (1984), 10-13.
27. Connor TH, Theiss JC, Hanna HA, Monteith DK, Matney TS. Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol Lett*, 25 (1985), 33-40.
28. Courtney KD, Andrews JE, Springer J, Ménache M, Williams T, Dalley L, Graham JA. A perinatal study of toluene in CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, 6 (1986), 145-154.

29. De Ceaurriz JC, Micillino JC, Bonnet P, Guenier JP. Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol Lett*, 9 (1981), 137-143.
30. Devathanan G, Wan SH, Low D, Wong PK, Teoh PC. Complications of chronic glue (toluene) abuse in adolescents. *Aust NZ J Med*, 14 (1984), 39-43.
31. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). Maximale Arbeitsplatzkonzentration und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1986. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1986, 89 pp.
32. DGMK (Deutsche Gesellschaft für Mineralölwissenschaft und Kohlechemie E.V.). Wirkung von Toluol auf Mensch und Tier. DGMK-Projekt 174-7, 1985, 302 pp, Hamburg.
33. Donner M, Husgafvel-Pursiainen K, Mäki-Paakkanen J, Sorsa M, Vainio H. Genetic effects of in vivo exposure to toluene. *Mutat Res*, 85 (1981), 293-294.
34. Døssing M, Bælum J, Hansen SH, Lundqvist GR. Effect of ethanol, cimetidine and propranolol on toluene metabolism in man. *Int Arch Occup Environ Health*, 54 (1984), 309-315.
35. Egle JL, Gochberg BJ. Respiratory retention of inhaled toluene and benzene in the dog. *J Toxicol Environ Health*, 1 (1976), 531-538.
36. El Masry AM, Smith JN, Williams RT. 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.
37. Feldt EG, Zhurkov VS, Sysin AN. Study of the mutagenic effects of benzene and toluene in the mammalian somatic and germ cells. XIV Annual meeting of the European Environmental Mutagen Society. Abstracts. p 163. Moskva 1984.

38. Fischman CM, Oster JR. Toxic effects of toluene: A new cause of high anion gap metabolic acidosis. *J Am Med Ass*, 241 (1979), 1713-1715.
39. Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using Ames' test. *Toxicology*, 18 (1980), 219-232.
40. Fodor GG. Schädliche Dämpfe. VDI Verlag, Düsseldorf (1972).
41. Fornazzari L, Wilkinson DA, Kapur BM, Carlen PL. Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta Neurol Scand*, 67 (1983), 319-329.
42. Franchini I, Cavatorta A, Falzoi M, Lucertini S, Mutti A. Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health*, 52 (1983), 1-9.
43. Funes-Cravioto F, Zapata-Gayon C, Kolmodin-Hedman B, Lambert B, Lindsten J, Norberg E, Nordenskjöld M, Olin R, Swensson Å. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women laboratory workers. *Lancet*, 2 (1977), 322-325.
44. Fuxe K, Andersson K, Nilsen OG, Toftgård R, Eneroth P, Gustafsson J.-Å. Toluene and telencephalic dopamine: selective reduction of amine turnover in discrete DA nerve terminal systems of the anterior caudate nucleus by low concentrations of toluene. *Toxicol Lett*, 12 (1982), 115-123.
45. Gad-El-Karim MM, Harper BL, Legator MS. Modifications in the myeloclastogenic effect of benzene in mice with toluene, phenobarbital, 3-methylcholanthrene, aroclor 1254 and SKF-525A. *Mutat Res*, 135 (1984), 225-243.
46. Gamberale F, Hultengren M. Toluene exposure II. Psychophysiological functions. *Work Environ Health*, 9 (1972), 131-139.

47. Garriott JC, Foerster E, Juarez L, Garza FDL, Mendiola I, Curoe J. Measurement of toluene in blood and breath in cases of solvent abuse. *Clin Toxicol*, 18 (1981), 471-479.
48. Gerarde, HW. *Toxicology and Biochemistry of Aromatic Hydrocarbons*. 1960. Elsevier Publishing Company, Amsterdam. pp. 141-150.
49. Gibson JE, Hardisty JF. Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fisher-344 rats. *Fundam Appl Toxicol*, 3 (1983), 315-319.
50. Glowa JR, Dews PB. Behavioral toxicology and organic solvents. II. Comparison of results on toluene by flow-through and closed chamber procedures. *J Amer Coll Toxicol*, 2 (1983), 319-323.
51. Gontea I, Bistriceanu E, Manea M, Draghicescu M. Importanta aportului proteic in intoxicatia cronica cu toluen. *Stud Cerc Biochim*, 11 (1968), 159-166.
52. Gusev IS. The reflex action of microconcentrations of benzene, toluol, xylol and their comparative assesment. (Artikel på russisk, med engelsk summary). *Gig Sanit*, 30 (1965), 6-11.
53. Hellman TM, Small FH. Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *J Air Pollut Contr Assoc*, 24 (1974), 979-982.
54. Hersh JH, Podruch PE, Rogers G, Weisskopf B. Toluene embryopathy. *J Pediatr*, 106 (1985), 922-927.
55. Hudák A, Ungváry G. Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. *Toxicology*, 11 (1978), 55-63.
56. Hydén D, Larsby B, Andersson H, Ödkvist LM, Liedgren SRC, Tham R. Impairment of visuo-vestibular interaction in humans exposed to toluene. *ORL (Karger)*, 45 (1983), 262-269.
57. Ikeda M, Koizumi A, Kesahara M, Fujita H. Combined effects of

- n-hexane and toluene on norepinephrine and dopamine levels in rat brain tissues after long-term exposures. *Bull Environ Contam Toxicol*, 36 (1986), 510-517.
58. Ikeda M, Ohtsuji H. Phenobarbital-induced protection against toxicity of toluene and benzene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 20 (1971), 30-43.
59. Inoue O, Seiji K, Watanabe T, Kasahara M, Nakatsuka H, Yin S, Li G, Cai S, Jin C, Ikeda M. Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man. *Int Arch Occup Environ Health*, 60 (1988), 15-20.
60. IPCS (International Programme on Chemical Safety). Toluene. *Environmental Health Criteria*, 52 (1985), 146 pp. WHO.
61. Iregren A. Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene) - A comparison with effects of exposure to a mixture of organic solvents. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 4 (1982), 695-701.
62. Iregren A, Akerstedt T, Olson BA, Gamberale F. Experimental exposure to toluene in combination with ethanol intake. *Scand J Work Environ Health*, 12 (1986), 128-136.
63. Kelly TW. Prolonged cerebellar dysfunction associated with paint-sniffing. *Pediatrics*, 56 (1975), 605-606.
64. Kimura ET, Ebert DM, Dodge PW. Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol*, 19 (1971), 699-704.
65. King MD. Neurological sequelae of toluene abuse. *Human Toxicol*, 1 (1982), 281-287.
66. Knoop F, Gerhrke 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.

67. Koga K, Ohmiya Y. Potentiation of toluene toxicity by hepatic enzyme inhibition in mice. *J Toxicol Sci*, 3 (1978), 25-30.
68. Kroeger RM, Moore RJ, Lehman TH, Giesy JD, Skeeters CE. Recurrent urinary calculi associated with toluene sniffing. *J Urol*, 123 (1980), 89-91.
69. Kronevi T, Wahlberg J, Holmberg B. Histopathology of skin, liver and kidney after epicutaneous administration of five industrial solvents to guinea pigs. *Environ Res*, 19 (1979), 56-69.
70. La Chapelle J, Duplantis F, Rousseau S, Boileau J, Roy L-E. Dégénérescence cérébelleuse par toxicité au toluène. *L'Union Médical Canada*, 111 (1982), 132-133.
71. Larsby B, Tham R, Eriksson B, Ödkvist LM. The effect of toluene on the vestibulo- and opto-oculomotor system in rats. A computerized nystamographic study. *Acta Otolaryngol (Stockholm)*, 101 (1986), 422-428.
72. Laursen B. ATABAS. Opgørelser for perioden jan. 1983 - dec. 1986. Arbejdsmiljøinstituttet, Hellerup, 1987.
73. Lauwerys R. Human biological monitoring of industrial chemicals series. Toluene. *Industrial health and safety*. Alessio L, Berlin A, Roi R, Boni M. (Eds). Ispra, 1983, 175 pp.
74. Lindquist T. Fördelingskoefficienterna blod/luft och vatten/luft för några vanliga lösningsmedel. *Arbete och Hälsa*, 8 (1977), 1-5.
75. Lewis JD, Moritz D, Mellis LP. Long-term toluene abuse. *Am J Psychiatry*, 138 (1981), 368-369.
76. LST (Levnedsmiddelstyrelsen). Fosterskader og kemiske stoffer. Redegørelse fra en arbejdsgruppe. Levnedsmiddelstyrelsen, København, 207 pp. 1986.

77. Lundberg I, Håkansson M, Gustavsson P. Relativ leverskadande effekt av 14 organiska lösningsmedel vid intraperitoneal injektion på råtta. *Arbete och Hälsa*, 22 (1983), 1-20.
78. Lyapkalo AA. Bensens och toluens genetiska aktivitet (Artikel på russisk oversat til svensk). *Gig Tr Prof Zabol*, 17 (1973), 24-28.
79. Magnussen Z, Fossan GO. Nevrasteni og polyneuropati. Farer ved kronisk toluenpåvirkning. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 103 (1983), 2039-2041.
80. Malm G, Lying-Tunell U. Cerebellar dysfunction related to toluene sniffing. *Acta Neurol Scand*, 62 (1980), 188-190.
81. Maltoni C, Conti B, Cotti G. Benzene: A multipotential carcinogen. Results of longterm bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am J Ind Med*, 4 (1983), 589-630.
82. Maltoni C, Conti B, Cotti G, Belpoggi F. Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: Current results and ongoing research. *Am J Ind Med*, 7(1985), 415-446.
83. Massengale ON, Glaser HH, LeLievre RE, Dodds MJB, Klock ME. Physical and psychologic factors in glue sniffing. *New Engl J Med*, 269 (1963), 1340-1344.
84. 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.
85. Mohtashampur E, Norpoth K, Woelke U, Huber P. Effects of ethylbenzene, toluene, and xylene on the induction of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice. *Arch Toxicol*, 58 (1985), 106-109.
86. Moss AH, Gabow PA, Kaehny WD, Goodman SI, Haut I.L., Haussler MR. Fanconi's syndrome and distal renal tubular acidosis after glue sniffing. *Ann Intern Med*, 92 (1980), 69-70.

87. Muller J, Greff G. Recherche de relations entre toxicité de molécules d'intérêt industriel et propriétés physico-chimiques: test d'irritation des voies aériennes supérieures appliqué a quatre familles chimiques. *Fd Chem Toxicol*, 22 (1984), 661-664.
88. Mullin LS, Krivanek ND. Comparison of unconditioned reflex and conditioned avoidance tests in rats exposed by inhalation to carbon monoxide, 1,1,1-trichloroethane, toluene or ethanol. *Neurotox*, 3 (1982), 126-137.
89. Mørck HI, Winkel P, Gyntelberg F. Helbredseffekter af toluenudsættelse. 54 pp., Arbejdsmiljøfondet, København 1985.
90. Mäki-Paakkanen J, Husgafvel-Pursiainen K, Kalliomäki P-L, Tuominen J, Sorsa M. Toluene-exposed workers and chromosome aberrations. *J Toxicol Environ Health*, 6 (1980), 775-781.
91. Nawrot PS, Staples RE. Embryofetal toxicity and teratogenicity of benzene and toluene in the mouse. *Teratology*, 19 (1979), 41A.
92. Nestmann ER, Lee E G-H, Matula TI, Douglas GR, Mueller JC. Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian-microsome assay. *Mutat Res*, 79 (1980), 203-212.
93. Nielsen GD, Alarie Y. Sensory irritation, pulmonary irritation and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicol Appl Pharmacol*, 65 (1982), 459-477.
94. Nielsen HK, Krusell L, Bælum J, Lundqvist G, Omland Ø, Væth M, Husted SE, Mogensen CE, Geday E. Renal effects of acute exposure to toluene. A controlled clinical trial. *Acta Med Scand*, 218 (1985), 317-321.
95. Nomiya K, Nomiya H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, tri-

- chloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch Arbeitsmed*, 32 (1974), 75-83.
96. Nordisk Ekspertgruppe. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 2. Toluén. *Arbete och Hälsa*, 5 (1979), 1-63.
97. O'Brian ET, Yeoman WB, Hobby JAE. Hepatorenal damage from toluene in a "glue sniffer". *Brit Med J*, 2 (1971), 29-30.
98. Patel R, Benjamin J. Renal disease associated with toluene inhalation. *Clin Toxicol*, 24 (1986), 213-223.
99. Piotrowski J. Quantitative estimate of the absorption of toluene in people (Artikel på polsk med engelsk summary). *Med Pracy*, 18 (1967), 213-223.
100. Pryor GT, Howd RA. Toluene-induced ototoxicity by subcutaneous administration. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 8 (1986), 103-104.
101. Pryor GT, Rebert CS, Dickinson J, Feeney EM. Factors affecting toluene induced ototoxicity in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 6 (1984), 223-238.
102. Pyykkö K, Tähti H, Vapaatalo H. Toluene concentrations in various tissues of rats after inhalation and oral administration. *Arch Toxicol*, 38 (1977), 169-76.
103. Reisin E, Teicher A, Jaffe R, Eliahou HE. Myoglobinuria and renal failure in toluene poisoning. *Brit J Ind Med*, 32 (1975), 163-168.
104. Riihimäki V, Pfäffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health*, 4 (1978), 73-85.
105. Russ G, Clarkson AR, Woodroffe AJ, Seymour AE, Cheng IKP. Renal failure from glue sniffing. *Med J Aust*, 2 (1981), 121-123.
106. Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am Ind Hyg Assoc J*, 47 (1986), 142-151.

107. Römmelt H, Kessel R, Pfaller A. Rückschlüsse auf die Arbeitsplatzbelastung durch die Bestimmung von Lösungsmittelkonzentration im Vollblut. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmed*, 22 (1982), 575-578.
108. Sasa M, Igarashi S, Miyazaki T, Miyazaki K, Nakano S, Matsuoka I. Equilibrium disorders with diffuse brain atrophy in long-term toluene sniffing. *Arch Otorhinolaryngol*, 221 (1978), 163-169.
109. Sato A, Fujiwara Y, Hirosawa K. Solubility of benzene, toluene and m-xylene in blood. (Artikel på japansk, med engelsk summary) *Jap J Ind health*, 14 (1972), 3-8.
110. Sato A, Nakajima T. Vatten/luft, blod/luft, olja/luft, olja/vatten och olja/blod fördelingskoefficienter av några aromatiska kolväten. (Artikel på japansk, översat til svensk) *Jap J Ind Health*, 19 (1977), 132-133.
111. Sato A, Nakajima T. Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. *Brit J Ind Med*, 35 (1978), 43-49.
112. Sato A, Nakajima T, Fujiwara Y, Hirosawa K. Pharmacokinetics of benzene and toluene. *Int Arch Arbeitsmed*, 33 (1974), 169-182.
113. Sato A, Nakajima T, Koyama Y. Effects of chronic ethanol consumption on hepatic metabolism of aromatic and chlorinated hydrocarbons in rats. *Brit J Ind Med*, 37 (1980), 382-386.
114. Schmid E, Bauchinger M, Hauf R. Chromosome changes with time in lymphocytes after occupational exposure to toluene. *Mutat Res*, 142 (1985), 37-39.
115. Sherwood RJ. Ostwald solubility coefficients of some industrially important substances. *Brit J Ind Med*, 33 (1976), 106-107.
116. Shigeta S, Aikawa T, Misawa T. Effects of maternal exposure to toluene during pregnancy on mouse embryos and fetuses. *Tokai J Exp Clin Med*, 7 (1982), 265-270.

117. Smith JN, Smithies RH, Williams RT. Studies in detoxication. 55. The metabolism of alkylbenzenes. (a) Glucuronic acid excretion following the administration of alkylbenzenes. (b) Elimination of toluene in the expired air of rabbits. *Biochem J*, 56 (1954), 317-320.
118. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Range finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J*, 30 (1969), 470-476.
119. Spanggard RJ, Mortelmans KE, Griffin AF, Simmon VF. Mutagenicity in *Salmonella typhimurium* and structure-activity relationships of wastewater components emanating from the manufacture of trinitrotoluene. *Environ Mutagen*, 4 (1982), 163-179.
120. Streicher HZ, Gabow PA, Moss AH, Kono D, Kaehny WD. Syndromes of toluene sniffing in adults. *Ann Intern Med*, 94 (1981), 758-762.
121. Svrbely JL, Dunn RC, Von Oettingen WF. The acute toxicity of vapors of certain solvents containing appreciable amounts of benzene and toluene. *J Ind Hyg Toxicol*, 25 (1943), 366-373.
122. Syrovadko ON. Working conditions and health status of women handling organosiliceous varnishes containing toluene. (Artikel på russisk, översat til dansk) *Gig Tr Prof Zabol*, 12 (1977), 15-19.
123. Taher SM, Anderson RJ, McCartney R, Popovtzer MM, Schrier RW. Renal tubular acidosis associated with toluene "sniffing". *New Engl J Med*, 290 (1974), 765-768.
124. Tátrai E, Rodics K, Ungváry G. Embryotoxic effects of simultaneously applied exposure of benzene and toluene. *Folia Morphologica*, XXVIII (1980), 286-289.
125. Taylor JD, Evans HL. Effects of toluene inhalation on behavior and expired carbon dioxide in macaque monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*, 80 (1985), 487-495.

126. Tham R, Bunnfors I, Eriksson B, Larsby B, Lindgren S, Ödkvist LM. Vestibulo-ocular disturbances in rats exposed to organic solvents. *Acta Pharmacol Toxicol*, 54 (1984), 58-63.
127. Topham JC. Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat Res*, 74 (1980), 379-387.
128. Toutant C, Lippmann S. Fetal solvents syndrome. *Lancet*, 2 (1979), 1356.
129. Triebig G, Braune U. Neurotoxische Arbeitstoffe: II. Organische Substanzen - Eine Übersicht der Jahre 1970 bis 1982. *Zbl Bakt Hyg, I Abt Orig B*, 178 (1983), 207-258.
130. Tsuruta H. Percutaneous absorption of organic solvents. III. On the penetration rates of hydrophobic solvents through the excised rat skin. *Ind Health*, 20 (1982), 335-345.
131. Tsushima WT, Towne WS. Effects of paint sniffing on neuropsychological test performance. *J Abnorm Psychol*, 86 (1977), 402-407.
132. Ulfvarson U, Övrum P. Fördelning av lösningsmedel mellan blod och luft. I. Bestämning av fördelningskoefficienten mellan blod och luft för några lättflyktiga lösningsmedel. *Arbete och Hälsa*, 7 (1976), 1-7.
133. Ungváry G. The possible contribution of industrial chemicals (organic solvents) to the incidence of congenital defects caused by teratogenic drugs and consumer goods. An experimental study. In Brent T, Klingenberg N. (Eds). *Prevention of physical and mental congenital defects. Part B. Epidemiology, early detection and therapy, and environmental factors*. AR Liss Inc. New York, 1984.
134. Ungváry G, Mányai S, Tátrai E, Szeberényi S, Cseh RJ, Molnár J, Folly G. Effect of toluene inhalation on the liver of rats - dependence on sex, dose and exposure time. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 24 (1980), 242-252.

135. Ungváry G, Tátrai E, Barcza G, Krasznai G. Acute poisoning effects of toluene, o-, m-, p-xylene and their mixtures. (Artikel på ungarisk) *Munkavedelem*, 25 (1979), 37-38. Citeret fra ref. no. 60.
136. Ungváry G, Tátrai E, Szeberényi S, Rodics K, Lőrincz M, Barcza G. Effect of toluene exposure on the liver under different experimental conditions. *Exp Mol Pathol*, 36 (1982), 347-360.
137. Von Oettingen WF, Neal PA, Donahue DD. The toxicity and potential dangers of toluene. *J Am Med Ass*, 118 (1942), 579-584.
138. Waldron HA, Cherry N, Johnston JD. The effects of ethanol on blood toluene concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*, 51 (1983), 365-369.
139. Waldron HA, Cherry N, Venables H. Solvent exposure and liver function. *Lancet*, 2 (1982), 1276.
140. Wallén M. Toxicokinetics of toluene in occupationally exposed volunteers. *Scand J Work Environ Health*, 12 (1986), 588-593.
141. Watson JM. Glue sniffing: two case reports. *Practitioner*, 222 (1979), 845-847.
142. Weinstein S, Scottolini AG, Bhagavan NV. Low neutrophil alkaline phosphatase in renal tubular acidosis with hypophosphatemia after toluene sniffing. *Clin Chem*, 31 (1985), 330-331.
143. Weisenberger BL. Toluene habituation. *J Occup Med*, 19 (1977), 569-570.
144. Will AM, McLaren EH. Reversible renal damage due to glue sniffing. *Brit Med J*, 283 (1981), 525-526.
145. Williams RT. Detoxication mechanisms. *The metabolism and detoxication of drugs, toxic substances and other organic compounds*. 2nd ed. Chapman & Hall Ltd, London, 1959.

146. Woiwode W, Drysch K. Experimental exposure to toluene: further consideration of cresol formation in man. *Brit J Ind Med*, 38 (1981), 194-197.
147. Woiwode W, Wodarz R, Drysch K, Weichardt H. Metabolism of toluene in man: Gas-chromatographic determination of o-, m- and p-cresol in urine. *Arch Toxicol*, 43 (1979), 93-98.
148. Astrand I. Uptake of solvents in the blood and tissues of man. A review. *Scand J Work Environ Health*, 1 (1975), 199-218.
149. Astrand I, Ehrner-Samuel H, Kilbom A, Övrum P. Toluene exposure I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise. *Work Environ Health*, 9 (1972), 119-30.

Appendix I. Liste over tilladte eller anbefalede grænser for indhold af toluen i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	Anm.	ref.
BRD	380	100	1988		5
Danmark	190	50	1988	H	2
Finland	375	100	1987	H	11
	565	150		15 min	
Frankrig	375	100	1987		12
	550	150		15 min	
Island	375	100	1978	H	9
Holland	375	100	1986	H	7
Norge	280	75	1984		1
	185	50		P	
Sovjetunionen	50		1978	g	6
Storbritanien	375	100	1988	H	4
	560	150			
Sverige	200	50	1988	NGV, H	3
	400	100		KTV	
USA (ACGIH)	375	100	1988-89		10
	560	150		STEL	
(OSHA)		200	1973		8
		300		T	
(NIOSH)		100	1982		8
		200		T	

P = ved planlægning af nye anlæg
 g = gas
 H = kan optages gennem huden
 KTV = korttidsværdi
 T = Loftsværdi
 STEL = short-term exposure limit
 NGV = nivågrænsværdi

Referencer til Appendix I

1. Administrative normer for forurensningar i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo 1984.
2. Grænseværdier for stoffer og materialer. At-anvisning nr. 3.1.0.2 April, 1988. Arbejdstilsynet, København 1988. 58 pp.
3. Arbetarskyddstyrelsens Författningssamling: Hygieniska gränsvärden, AFS 1987: 12. Liber Tryck, Stockholm 1987. ISBN 91-7930-046-4.
4. Guidance Note EH 40/88 from the Health and Safety Executive. Occupational Exposure Limits 1988. ISBN 0-11-885404-6.
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1988. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Verlag Chemie, Bonn 1988. (ISBN 3-527-27365-4).
6. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft, 39(1979), 56-62.
7. De nationale MAC-lijst 1986. 145. Arbeidsinspectie, Voorburg 1986. (ISSN 0166-8935).
8. NIOSH recommendations for occupational health standards. MMWR, 32, Suppl 1 (1983) 1-22.
9. Skrá um markgildi (hættumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og hættuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
10. Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1988-89. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati 1988 (ISBN 0-936712-78-3).

11. HTP-ARVOT 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhallitus, Tampere (1988). ISBN 951-860-861-X.
12. Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des lieux de travail. ND 1653-129-87, Cah Notes Doc No 129, 1987.

Insänt för publicering 1989-01-26.