

Toluol

Synonyme

Anisen, Methylbenzol, Phenylmethan, Retinnaphta, Toluene

Chemische Formel

C_7H_8

Verwendung/Vorkommen

Toluol wird in der Industrie sehr vielfältig verwendet. Es dient u.a. als Verschnittmittel in Zelluloselacken, wärmehärtenden Lacken auf der Basis von Harnstoff-, Melanin- oder Phenol-Formaldehyd-Harzen, in Aldehydharzlacken, in Lacken auf Chlorkautschuk-, Polystyrol-, Polyacrylat- oder Polyvinylacetat-Basis: Mischungen von Toluol mit Estern verwendet man zum Lösen von Vinylchlorid-Copolymerisaten und nachchloriertem Polyvinylchlorid (→ Biethan et al., 1984).

Neben der Anwendung als Lösemittel in der chemischen Industrie (vor allem Farbindustrie) dient Toluol als Ausgangsprodukt für Produkte in der Sprengstoffindustrie und Klebstoff- und Gummiindustrie, bei der Verarbeitung in der Parfümindustrie und zur Herstellung von Schaumstoffen.

Auch in der Umwelt ist Toluol in nicht unbeträchtlichem Maße durch Abgase von Kraftfahrzeugen und durch Emissionen der Industrie vorhanden. Die Gesamtemission von Toluol in der Bundesrepublik Deutschland wird auf 80.000 t/anno geschätzt (→ Angerer et al., 1985).

Das natürliche Vorkommen von Toluol in allen Rohölen beschränkt sich auf niedrige Prozentsätze (→ Grenn et al., 1953; → Walker, 1976). Ebenso muß mit geringen Anteilen an Toluol in der Luft und im Wasser (Trinkwasser) gerechnet werden (→ Erdmann et al., 1977; → Nowak et al., 1973). Sogar in Nahrungsmitteln und Zigarettenrauch wurden Spuren von Toluol nachgewiesen (→ Nursten et al., 1974; N.N.: DHW-Publications 1979; Chorty et al., 1975).

Eine Untersuchungsreihe des Max-von-Pettenkofer-Instituts in Berlin zeigte, daß Schokolade, die neben Druckerzeugnissen liegt, so z.B. in Kiosken, einen erhöhten Toluolgehalt aufweist. Toluol, ein leichtflüchtiger, aromatischer Kohlenwasserstoff und Lösemittel in Druckfarben, migriert vom Druckerzeugnis in die Schokolade.

Im Detail: Je kleiner der Verkaufsraum, je geringer die Distanz zwischen Süßem und Gedrucktem, je fetthaltiger die Nascherei und je durchlässiger ihre Verpackung, desto höher die Toluol-Kontamination. Der Extremfall: schlecht belüftete Kleinstkioske, etwa in U-Bahn-Stationen. Hier fanden die Wissenschaftler die höchsten Werte - bis zu 7900 Mikrogramm Toluol pro Kilogramm Nascherei.

Im Durchschnitt lag die Toluolkonzentration in den Süßigkeiten mehr als zehnmals so hoch (47 Mikrogramm je Kilogramm) wie bei denselben Produkten aus Lebensmittelgeschäften oder gar Tankstellen, die keine Druckereierzeugnisse verkauften.

Die Hauptgefahrenequelle liegt aber sicherlich

- bei der industriellen Emission
- bei der Verwendung als Lösemittel (Farben, Lacke etc.)
- bei der mißbräuchlichen Verwendung als Droge

(→ Mara et al., 1978; N.N.: WHO, 1983; N.N.: ASP, 1965).

Beschaffenheit

Toluol ist eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit, stark lichtbrechend, mit einem typischen aromatischen Geruch. Die Dämpfe sind schwerer als Luft und können mit ihr explosive Gemische bilden. Toluol entzündet sich leicht und verbrennt mit stark rußender Flamme zu Kohlendioxid und Wasser.

Physikalische Daten

Molekulargewicht 92,3; MAK-Wert 380 mg/cm³; 100 ppm; Dampfdruck bei 20 °C 29,33 mbar; Flammpunkt (offener Tiegel) 4,4 °C; Siedepunkt (bei 1013 mbar) 106,6 °C; Schmelzpunkt -95 °C; Dichte (flüssig, 20 °C) 0,87 g/cm³; Geruchsschwelle 5 ppm = 2-3 ml; Explosionsgrenzen: untere Grenze 1,3 Vol.%; obere Grenze 7,0 Vol.%.

(➔ Sax, 1979; ➔ Verschueren, 1977; ➔ Biethan et al., 1984; ➔ Lechnitz, 1988; ➔ Kluge et al., 1980).

Wirkungscharakter

Toluol wirkt schon in geringen Mengen stark narkotisch; es ist hier viel wirkungsvoller als Benzol.

In der MAK-Werte-Liste 1990 wurde Toluol erstmals als Gefahrstoff eingestuft, bei dem das Risiko einer Fruchtschädigung als wahrscheinlich unterstellt wird.

Die früheren Beschreibungen von Leber-, Nieren- und Blutbildschäden (Knochenmark) nach chronischer Toluol-Erkrankung ließen sich durch neuere Untersuchungen nicht aufrechterhalten und sind im wesentlichen auf Benzol zurückzuführen. Publikationen über cardiogenen Schock, Kreislaufkollaps, Herzrhythmusstörungen und Optikusatrophy und pathologische Veränderungen am Nervengewebe wie fibröse Veränderungen von Muskelfasern, Schwellung und fettige Degeneration von Myelinscheiden der peripheren Nerven etc. werden auf n-Hexan-Beimengungen zurückgeführt (→ Suzuki et al., 1974; → Shirabe et al., 1974; → Angerer et al., 1984).

Über die chronische Wirkung von niedrigen Toluol-Konzentrationen bei Langzeitexposition berichten Gamberale und Hultengren (1972), die zwei Gruppen zu je 6 Personen an 7 aufeinanderfolgenden Tagen wechselweise entweder aufsteigende Konzentrationen von 100 bis 700 ml/m³ Toluol für jeweils 80 Minuten durch ein Mundstück inhalieren oder normale atmosphärische Luft atmen ließen. Wahrnehmungs- und Wahlreaktionszeit auf Lichtsignale waren nicht signifikant verschlechtert. Dagegen verlängerte sich die einfache Reaktionszeit ab 300 ml/m³ und hatte ihr Maximum bei 700 ml/m³, woraus geschlossen wurde, daß die einfachen psychologischen Funktionen bei niedrigen Toluol-Konzentrationen stärker beeinflusst werden als komplizierte ZNS-Aktivitäten (→ Iregren, 1982; → Kempe, 1980). Auch bei Gebrauch anderer psychologischer Testmethoden (Wechsler-Intelligenztest, Bourdon-Wiersma-Vigilanztest u.a.) wurden ähnliche Beobachtungen gemacht (→ Lindström, 1973; → Hänninen, 1976; → Seppäläinen, 1978).

Im Zusammenhang mit der chronischen Wirkung hat auch die häufige und vorsätzliche Inhalation großer Mengen toluolhaltiger Gemische über einen längeren Zeitraum, das sog. "Schnüffeln", Bedeutung, da sich hier deutlicher als unter Arbeitsplatzbedingungen manifeste organische Schäden am Kleinhirn und den corticospinalen Bahnen mit Veränderungen im EEG und im Computertomogramm nachweisen lassen (→ Gerarde, 1963; → Knox, 1966; → Sasa, 1978). Darüber hinaus kommt es nicht selten zu lebensbedrohlichen Stoffwechselstörungen (hyperchlorämische Azidose) mit erheblicher Verminderung des Kaliumgehalts (Hypokaliämie), die durch eine Beeinträchtigung der distalen Tubuli-Funktion infolge Veränderung der Gewebspermeabilität bzw. Inhibition des intrazellulären Stoffwechsels mit Beeinflussung der Ausscheidung von H-Ionen ("high anion gap metabolic acidosis") (→ Taher, 1974) erklärt werden. Zugleich ist meist auch eine hochgradige Muskelschwäche mit herabgesetzten Muskelsehnenreflexen zu beobachten, die durch den hochgradigen Kaliumverlust ausgelöst wird (→ Fischman, 1979; → Bennett, 1980).

Bei gleichzeitiger Aufnahme von Toluol und n-Hexan, z.B. durch "Schnüffeln", kommt es nicht zu einer Inhibition des n-Hexan-Stoffwechsels, dessen Metabolit 2,5-Hexandion u.a. auch für die Schwäche der unteren Extremitäten mit zunehmender Gangstörung und Atrophie sowie die fettige Degeneration, fibröse Veränderungen der Muskelfasern und die Schwellung der Myelinscheide verantwortlich ist (→ Shirabe, 1974; → Suzuki, 1974).

Eine der ersten epidemiologischen Untersuchungen über reines Toluol (Benzolgehalt: < 0,3 %) unter Arbeitsplatzbedingungen (112 Tiefdrucker; Kontrollgruppe: 478) bei Konzentrationen von 200-300 ml/m³ und mehr ergab keine Veränderungen im Blutbild (Bänfer, 1961), was auch durch andere Untersuchungen einschl. einer Follow-up-Studie (→ Suhr, 1975; → Hauf, 1985) bestätigt wurde.

Berichte über die Veränderung unterschiedlicher Parameter, wie "Abnahme der intrazellulären Glykogenreserven, Erhöhung der sauren Phosphatase, der β -Glucuronidase-Aktivität und Zunahme der NBT-(Nitroblau-Tetrazolium-)Reduktion" (→ Moszczyński, 1980), Abnahme der "saure Phosphatase-negativen" Lymphozyten und Granulozyten (→ Moszczyński, 1983), beziehen sich auf toluolhaltige Gemische und sind Einzelbeobachtungen.

Gleiches gilt für Mitteilungen über eine Erniedrigung des Eisen- und Kupferspiegels, eine Erhöhung der Porphyrinausscheidung (→ Cieslinska, 1969) sowie eine Erniedrigung der Cholinesterase und Erhöhung der Glutamyl-Transferase (GGT) (→ Kowal-Gierczak, 1969) bei Einwirkung von Dämpfen toluolhaltiger Gemische

(aber auch Ethanoldämpfen), was auf eine Schädigung der Leber schließen lassen würde. Allerdings ließ eine Nachprüfung bei 100 gegenüber Reintoluol (Benzol: < 0,3%) exponierten Tiefdruckern (Alter: 20-60 Jahre), die während 10-25 Jahren Konzentrationen von 200-400 ml/m³ ausgesetzt waren, im Vergleich zu 100 Nichtexponierten keine erhöhte Rate von Leberschäden erkennen (→ Trevisan, 1978). Vermehrte subjektive Beschwerden wie Nervosität, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, aber auch Zahnfleischbluten (→ Juzwiak, 1974), Reizungen der Augenhornhaut (→ Schmid, 1956) oder Abweichungen vom Blutbild konnten von anderer Seite bei den gleichen, sorgsam untersuchten Kollektiven (→ Suhr, 1975) nicht bestätigt werden. Dagegen ergab sich, daß bei Druckern die Aufnahme von alkoholischen Getränken in mehr oder weniger großem Umfange - auch während des Tages - nicht ungewöhnlich war und bei der Ermittlung der Ursachen von Leberschäden mit berücksichtigt werden mußte. In diesem Sinne sind wahrscheinlich auch andere Arbeiten zu deuten, in denen von einer geringen Erhöhung der GGT bei 47 Beschäftigten (→ Trevisan, 1978) oder von einem Anstieg der Laktat-Dehydrogenase und der Sorbit-Dehydrogenase bei 3 Lackarbeitern, die Umgang mit Dämpfen toluolhaltiger Gemische hatten, berichtet wird. Inwieweit auch die Eiweißsynthese in der Leber durch Toluol-Einwirkung beeinflusst wird bzw. eine Verknüpfung von Störungen des Aminosäure-Stoffwechsels mit einer chronischen Toluol-Exposition besteht (→ Schäcke, 1982), ist z.Z. noch offen.

Bei Bestimmung der 51-Cr-EDTA-Clearance bei 34 Beschäftigten in der Photogravüre-Druckindustrie, die Umgang mit toluolhaltigen Lösungen (keine Analyse) bis etwa 80 ml/m³ (mit gelegentlichen 2- bis 3fachen Spitzenwerten) hatten, fand sich keine Einschränkung der Glomerulusfunktion bzw. der Filtrationsrate (→ Askergren, 1981). Auch in der Nieren-Konzentrationsfähigkeit bestand nach 14stündigem Dursten beim gleichen Kollektiv kein Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (→ Askergren, 1981). Hinweise auf einen Einfluß von toluolhaltigen Dämpfen auf den Menstruationszyklus bei Frauen (→ Berka, 1963; → Syrovadiko, 1977) sind nicht genügend dokumentiert und lassen den Verdacht auf Beimischung anderer Stoffe aufkommen. Angaben über "ischämisches Herzleiden, arteriellen Bluthochdruck und arterielle Druckerhöhung bis in den Grenzbereich" (→ Reznik, 1974) durch Umgang mit toluolhaltigen Gemischen bedürfen einer Nachprüfung ebenso wie Beobachtungen über Einflüsse auf das autonome Nervensystem (→ Suzuki, 1973) oder das Vestibularsystem (→ De Rosa, 1974). Allerdings wurde auch in neuerer Zeit über vestibuläre Störungen bei 15 von 53 Rotationsdruckern (Alter: 23-60 Jahre) nach einer Expositionsdauer von durchschnittlich 11,2 Jahren berichtet (→ Coscia, 1983) und eine Verminderung des Hörvermögens bei längerfristig Exponierten beschrieben, wobei jedoch die durchschnittliche Toluoldampf-Konzentration mit 295 ml/m³ verhältnismäßig hoch lag.

Toluol scheint in der Lage zu sein, das Zytochrom-P₄₅₀-Enzymsystem zu induzieren. Nach intraperitonealer (i.p.) Gabe, intragastraler Applikation und Inhalation von Toluol wurde ein dosisabhängiger Anstieg der mikrosomalen P₄₅₀-Konzentrationen bzw. -Aktivität in der Leber beobachtet. Außerdem ließ sich auch ein Anstieg der Glutathion-S-Transferase-Aktivität in Leber und Hirn nachweisen, während die P₄₅₀-Aktivität im Hirn nicht erhöht war (→ Chand, 1982; → Pyykkö, 1980; → Toftgard, 1982).

Wechselwirkungen:

Bei Untersuchungen zur Wechselwirkung von Toluol mit anderen Substanzen zeigte sich, daß die Vorbehandlung von Ratten mit Phenobarbital nach i.p.-Gabe von Toluol (0,43 g/kg KG) zu einer deutlich rascheren Hippursäure-Ausscheidung im Urin führte. Zugleich reduzierte sich die narkotische Wirkung von Toluol (→ Ikeda, 1971). Bei gleichzeitiger Gabe von Toluol und Benzol bei Mäusen reduziert Toluol die Bildung von Benzolmetaboliten im Knochenmark und schützt gegen die benzolinduzierte Depression der Fe⁵⁹-Aufnahme in die roten Blutzellen (→ Andrews, 1977). Toluol supprimiert die Ausscheidung der Styrolmetaboliten im Rattenharn (→ Ikeda, 1978). Bei gleichzeitiger Gabe von Toluol und Trichlorethylen tritt eine wechselseitige Inhibition der Metabolisierung ein (→ Ikeda, 1974). Durch Toluol wird die Ausscheidung von n-Hexan-Metaboliten im Rattenharn verzögert, ohne daß ein Einfluß von n-Hexan auf die Biotransformation von Toluol zu Hippursäure oder o-Kresol erkennbar wird (→ Perbellini, 1982). Bei gleichzeitiger i.p.-Gabe von Toluol und m-Xylol wurde die Ausscheidung der Toluol- und Xylol-Metaboliten nicht beeinflusst (→ Ogata, 1979; → Täuber, 1984).

Angaben über die Verteilung von Toluol im Gewebe liegen fast nur beim Tier vor. So wurden auch die längsten Halbwertszeiten bei adipösen Probanden gemessen, ähnlich den Beobachtungen bei Benzol-Exposition (→ Carlsson, 1982; → Ogata, 1974; → Koga, 1978).

Stoffwechselverhalten

Toluol und Xylol werden anders abgebaut als Benzol (siehe → dort). Deshalb werden auch bei den Benzolhomologen keine Störungen im Knochenmark verursacht, wie es in der früheren Literatur angenommen wurde. Der Abbau des Toluols erfolgt über eine Seitenkettenoxidation zur Toluensäure und über eine Glucuronsäurekopplung. Stichhaltige Beweise für einen Eingriff in den Folsäurestoffwechsel und damit folgende Blutbildschäden konnten bisher nicht exakt nachgewiesen werden.

Aufnahme:

Der Hauptaufnahmeweg für Toluol beim Menschen ist die Inhalation von Dämpfen. Die Retention unmittelbar nach Beginn einer Toluol-Exposition durch die Lunge ist hoch (75-80%) (→ Astrand 1972; → Astrand, 1975). In 20-30 Minuten wird der Gleichgewichtswert von ca. 40-50% erreicht (→ Nomiyama, 1974; → Piotrowski, 1967). Die durchschnittliche Aufnahme nach längerer Einwirkung wurde mit ca. 50% errechnet. Sie kann sich bei schwerer körperlicher Arbeit erhöhen. Mitteilungen über die Abgabe des aufgenommenen Toluols über die Lunge schwanken zwischen 4% und 18% (→ Nomiyama, 1974; → Srobova, 1953; → Veulemans, 1978). Die Elimination erfolgt in zwei (→ Nomiyama, 1974) oder 3 Phasen (→ Sato, 1974), wobei eine Halbwertszeit von 2 Minuten bis ca. 3,5 Stunden angegeben wird. Der Konzentrationsabfall im Blut verläuft etwa in gleicher Weise (→ Römmelt, 1982).

Bei der Aufnahme über die Haut wird (→ Sato, 1978) eine wesentlich geringere perkutane Resorptionsrate für flüssiges Toluol (0,17 mg/cm³/h) genannt als bei früheren experimentellen Studien (14-23 mg/cm³/h) (→ Dutkiewitz, 1968), wobei die starken Unterschiede (~ 100:1) augenscheinlich in der Methodik zu suchen sind. Zwar penetriert flüssiges Toluol in höherem Maße in die Hornschicht, jedoch überwindet nur ein geringer Teil davon (ca. 1-2%) die Penetrationsbarriere des Stratum corneum. Erst dann wird es systemisch verfügbar. Der weitaus größte Teil des eingedrungenen Toluols verdunstet wieder in die Umgebungsluft. Noch geringer ist die Resorption von Toluoldämpfen über die Haut (~ 0,9% der Gesamtmenge) (→ Riihimäki, 1978).

Verteilung:

Wegen der hohen Fettlöslichkeit verteilt sich Toluol über den gesamten Organismus und besitzt eine hohe Affinität zu lipoidreichen Geweben und Organen, wie Fett-, Hirn- und Nebennierengewebe, wo im Vergleich zu Blutspiegeln höhere Werte gemessen werden können.

Metabolismus:

Die metabolische Umwandlung von Toluol erfolgt im wesentlichen in der Leber in drei Schritten, wobei durch Monoxygenasen des endoplasmatischen Retikulums zunächst Benzylalkohol entsteht, der durch zytoplasmatische Alkoholdehydrogenase zu Benzaldehyd und durch Aldehyd-Dehydrogenase schließlich zu Benzoesäure oxidiert wird (→ Bakke, 1970). Benzoesäure wiederum wird durch mitochondriale Enzyme der Leber mit Glycin zu Hippursäure konjugiert und im Harn ausgeschieden (→ Cohr, 1979; → Lauwerys, 1975; → Toftgard, 1980; NCR, 1981). Phenolische Metaboliten (o- und p-Kresol) wurden zuerst in sehr geringer Menge (0,04-0,11% und 0,4-1%) im Rattenharn (→ Bakke, 1970), später auch beim Menschen (o-Kresol bis 0,2%) gefunden (→ Angerer, 1979; → Pfäffli, 1979; → Hasegawa, 1983).

Das folgende Schema soll den Metabolismus von Toluol im Organismus verdeutlichen.

(→ Angerer et al., 1985; Nacht et al., 1981; Morsches et al., 1982; → Riihimäki, 1979; → Amsel et al., 1969):

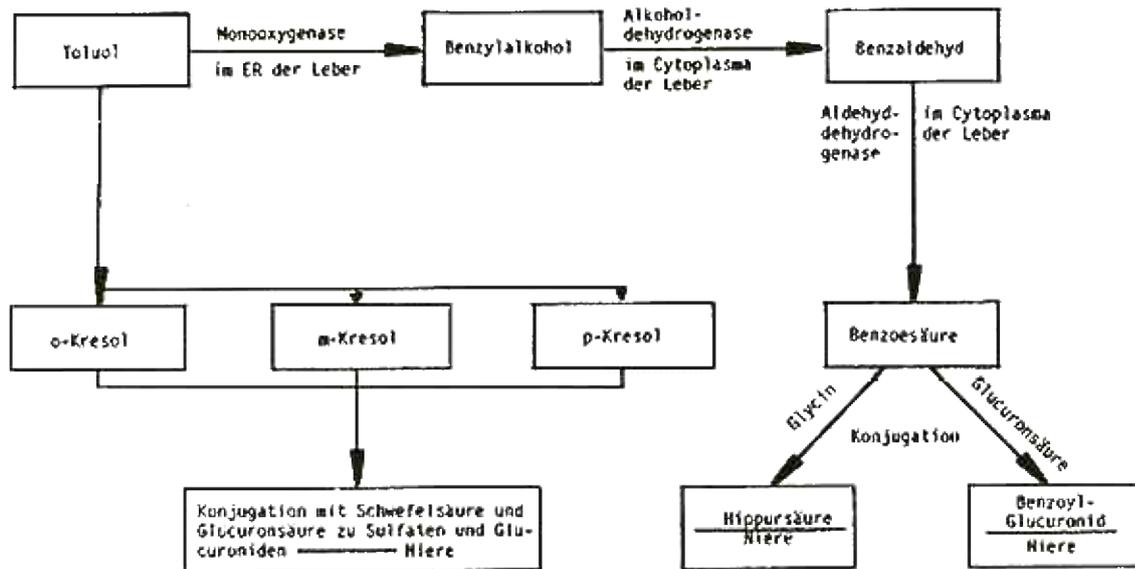


Abb. 1: Vermutlicher Metabolismus von Toluol im menschlichen Organismus

Ausscheidung:

Nach Expositionsende werden ca. 15% des resorbierten Toluols in unveränderter Form über die Lunge ausgeschieden. Die restlichen 85% werden über die Niere, zum Teil als unverändertes Toluol (minimale Mengen) und als Toluolmetaboliten m-, p- und o-Kresol sowie als Hippursäure über den Urin eliminiert (→ Pfaffli et al., 1979; → Woivode et al., 1981; → Hasegawa et al., 1983; → Riihimäki, 1979; → Andersson et al., 1983). In der Literatur werden mehrere Phasen der Elimination (je nach Halbwertszeit zwischen wenigen Minuten bis zu 20 Stunden) beschrieben, wobei die längste Halbwertszeit der Elimination aus dem Fettgewebe entspricht (→ Engström et al., 1977; → Nomiya et al., 1974; → Römmelt et al., 1977; → Brugnone et al., 1983).

Toxizität

MAK: 50 ppm (190 mg/m³)

Toluol ist narkotisch wesentlich wirksamer als Benzol.

LD₅₀ (Ratte, oral) 5000 mg/kg

LC₀ · 10⁻² (Ratte, inhal.) 40 ppm/4 h

TC₀ · 10⁻² (Mensch, inhal.) 2 ppm

(→ [Browning](#), 1965; → [Biethan](#) et al., 1984)

Mutagenität:

Bei expon. Arbeitern (> 10 Jahre 200-300 ppmv) Chromosomenschäden in Lymphocyten.

Mensch: weitere widersprüchliche Untersuchungen zu Chromosomenschäden in exponierten Arbeitern.

Ratte: bei subkutaner Applikation von 800 mg kg⁻¹ über 12 Tagen Chromosomenschäden (Wirkung bei Benzol im gleichen Experiment mit 200 mg kg⁻¹).

Tab. 1: Beobachtungen am Menschen - akute Toxizität (→ [Henschler](#), 1991)

Konzentration ml/m ³	Ort/Art d.Exposition Anzahl d.Exponenten (Alter)	Expositionsdauer	Wirkung/Symptome	Literatur
Toluol (Benzolgehalt 0,01%) 50-100	Versuchskammer 3 Männer (35-53 Jahre) während gewohnter "Routine"arbeit	7,5 h/Tag (8 h mit 0,5 h Unterbrechung nach 3 h Expos.)	Keine eindeutig verwendbaren Symptome	(→ von Öttinger , 1942)
200			Gelegentl. Muskelschwäche, Verwirrtheit u. Hautparästhesien (2) wiederholt Kopfweh (1) Übelkeit (1) Keine Folgewirkung	
300			Stärkere Müdigkeit (3) Kopfschmerz (2) Muskelschwäche (1) blasser Augenhintergrund (2) Geringe Folgewirkungen	
400			Müdigkeit, Verwirrtheit (3) Kopfschmerzen, Hautparästhesien, Muskelschwäche, blasser Augenhintergrund (2) Verlängerte Folgewirkungen, z.B. Schlaflosigkeit (2)	
600			Erhebl. Müdigkeit, Verwirrtheit, Heiterkeit, Übelkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Schwäche, Störung der Koord., Akkommodationsstörung, abgeblaßte Papille (3) Verlängerte u. verstärkte Folgewirkungen für mehrere Stunden (3)	

800	5 h/Tag (mit 2 h Unterbrechung nach 3 h Exposition)	Starke Müdigkeit, extreme Übelkeit, starke Verwirrtheit, Verlust der Selbstkontrolle, Koord.-Störungen, breitbeiniger Gang (3) Schwere, anhaltende Folgewirkungen: starke Nervosität, Muskelschwäche, Schlaflosigkeit u.a. Bei allen untersuchten Konzentrationen wurde keine sichere Wirkung auf Kreislauf od. Atemparameter beobachtet. Keine Abnahme der anorganischen Sulfate.
-----	---	---

Tab. 2: Chronische Toxizität - Beobachtungen am Menschen unter experimentellen Bedingungen (→ Henschler, 1991)

Toluol Konzentration ml/m ³	Ort/Art d. Exposition Anzahl d. Exponierten (Alter)	Expositions-dauer	Untersuchungs-/Testmethoden Wirkung oder Beobachtungen	Literatur
0-100 (Toluol: 99,7%) (0-10-40-100 in unterschiedlicher Reihenfolge täglich bei jeder Gruppe)	Versuchskammer 83 m ³ 16 Männer (21-32 Jahre) (4 Gruppen à 4 Männer)	6 h/Tag f. 4 Tage (je Tag: Reine Luft: 1 h Toluolkonz.: 3 h Pause: 1 h Toluolkonz.: 2 h)	1. Fragebogen 2. Atemwegsfunktionsprüfungen 3. Div. Leistungstests wie Schrauben-Platte-Test, Landolt-Ring-Test, Bourdon-Wiersma-Test, Multiplikations-Test, Worterinnerungs-Test u.a. (8 Versuchspersonen) Bei 100 ml/m ³ : Zu 1.: Subjektiv leichter bis mäßiger Kopfschmerz, Schwindel, "Intoxikationsgefühl", "unangenehmer Geruch" (8/16). Leichte Reizung von Augen u. Nase, nicht Rachen u. unteren Luftwegen (10/16). Abnahme der Geruchsempfindung (Adaption). Zu 2.: Kein Einfluß auf die "mucociliäre" Funktion in Nase u. Bronchien. Keine Erhöhung des Atemwiderstandes in Nase u. Lunge. Zu 3.: Keine Abweichungen der visuellen u. motorischen Leistung, der Koordination zwischen beiden, der Vigilanz u. der intellektuellen Fähigkeit.	(→ Andersen, 1983)
100,1	Versuchskammer 1. 30 Männer und Frauen (18-38 Jahre) Kontrollgr.: 12 2. 26 Männer und Frauen Kontrollgr.: 8	4 h	1. Vigilanztest: Trefferquote nur in den ersten beiden Stunden gegenüber Kontrollen statistisch signifikant verringert. 2. Wahlreaktionszeit nicht beeinflusst.	(→ Dick, 1984)
100-700 in steigender Konzentration	Versuchskammer 12 Männer Studenten u. Mitarb. 2 Gruppen: 1. 6 Männer zuerst Toluol-Luft-Gemisch, nach 7 Tagen normale Luft 2. 6 Männer meist normale Luft, nach 7 Tagen Toluol-Luft-Gemisch wie 1.	80 min/Tag f. 7 Tage (Tägl. Versuchsablauf): ml/m ³ / min 100 / 20 300 / 20 5 min Pause 500 / 20 700 / 20 Ende des Versuchs nach 85 min)	u.a. psycholog. Leistungstests f. Wahrnehmungsgeschwindigkeit sowie f. Reaktionszeit auf 1 Lichtsignal (simple reaction time) oder auf 3 verschiedene (choice reaction) Ergebnis: -Herzfrequenz nicht verändert. -Wahrnehmungs- u. Wahlreaktionszeit nicht signifikant verändert. -Einfache Reaktionszeit ab 300 ml/m ³ verlängert, bei 700 ml/m ³ am stärksten.	(→ Gamberale, 1972)

Tab. 3: Chronische Toxizität - Epidemiologische Beobachtungen beim Menschen unter Arbeitsplatzbedingungen (→ Henschler, 1991)

Toluol Konzentration ml/m ³	Ort/Art d. Exposition Anzahl d. Exponierten (Alter)	Expositionsdauer	Untersuchungs-/Testmethoden Wirkung oder Beobachtungen	Literatur
Raummessung: Ø 121,19 (463,25 mg/m ³) Personen- dosimeter: Ø 62,34 (238,30 mg/m ³)	Tiefdruckerei 24 Männer (Ø 36 Jahre) Kontrollgruppe: 8 Männer (Handsetzer)	nicht angegeb. (Querschnittsuntersuchung)	Verschiedene psycholog. Untersuchungen 1. einfache Reaktionszeit 2. Wahlreaktionszeit 3. tachistoskopische Untersuchung 4. Zahlensuchprobe 5. "aktueller psychophysischer Status" Ergebnis: Leistungen bei 1-4 geringer bei Exponierten, jedoch statistisch nicht signifikant trotz zusätzlicher Lärmbelastung (87-96 dB!)	(→ Kempe, 1980)
150 In den letzten 4 Jahren vor der Unters.: 50	Tiefdruckerei 34 Männer (Ø 38,4 Jahre) (Früh- u. Spätschicht)	Kontrollgruppe: 34 Nichtexponierte Ø 16,3 Jahre (3-32 Jahre)	Verschiedene (insges. 11) psychophys. Tests zur Prüfung von Intelligenz, Geschicklichkeit, Reaktion. Ergebnis: Nur bei 2 von 11 Tests größere Abweichungen (einfache Reaktionszeit, Handgeschicklichkeit). Schlechtere Reaktionszeit z.T. auch durch Schichtarbeit erklärbar. Keine wesentl. Beeinträchtigung in den Leistungstests. Keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zur Expositionsdauer nachweisbar.	(→ Iregren, 1982)
200-300 (Benzol: 0,3%)	Tiefdruck 112 Männer Kontrollgruppe: 478 Männer	3-5 Jahre (Untersuchungs-Intervall: 6 Monate)	Normale Blutbefunde (Hb., Ery., Gesamtleuco, granuliert Leuco) 5x Sternalpunktat: Kein pathologischer Knochenmarksbefund.	(→ Bänfer, 1961)
200-400 (Benzol: 0,3%)	Tiefdrucker 100 Männer (20-60 Jahre) Kontrollgruppe: 100 Männer	10-25 Jahre	Nervosität, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen: Exp. 42% (Ko.: 60%). Kein Zahnfleisch-/Nasenbluten. Keine Beschwerden im re. Oberbauch, keine Pupillenerweiterung oder Akkommodationsstörung. Keine Reizerscheinungen der Hornhaut oder Blutbildveränderungen. Kein Hinweis auf Leberschaden nach langjähriger Einwirkung.	(→ Suhr, 1975)
110-420 (n-Heptan: 1,8-5,04%)	Rotationsdrucker 53 Männer (Ø 42,2 Jahre) Keine Kontrollgr.	Ø 11,2 Jahre	Prüfung der vestibulären Funktion (Auslösen von Nystagmus durch Pendel- und Wärmetests) In 15 von 53 Fällen vestibuläre Störungen (Hyporeflexie mit geringen audiometrischen Veränderungen, vorwiegend bei längerer Expon. Vf. empfohlen Prüfung der Vestibularfunktion bei Lösemittelexposition.	(→ Coscia, 1983)

Tab. 4: Chronische Toxizität - Kasuistische Beobachtungen am Menschen bei vorsätzlicher Aufnahme großer Mengen durch Inhalation ("Schnüffeln") (→ Henschler, 1991)

Toluol Konzentration ml/m ³	Ort/Art d. Exposition Anzahl d. Exponenten (Alter)	Expositionsdauer	Wirkung/Symptome	Literatur
große Mengen, i.d. letzten 2 Jahren regelm. 1 l pro 2 Wochen (Toluol: 99%)	"Schnüffeln" 1 Frau (18 Jahre)	insges. 6 Jahre	Apathie, Erregbarkeit, Persönlichkeitsveränderung, Ataxie, verwaschene Sprache, Koordinationsstörungen, Dysarthrie, Nystagmus, blasse Papillen. Diagn.: Schädigung des Kleinhirns.	(→ Malm, 1980)
Keine Angaben (große Mengen) (Toluol: 100% "transmission fluid")	"Schnüffeln" 3 Frauen (17 - 25 Jahre)	5 Tage bis 5 Jahre	Erbrechen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Muskelschwäche, Hyperchlorämie durch Anionenverlust, erhöhte Urin-pH-Werte ("High anion gap"). Ergebnis: Bei hohen Toluolkonzentrationen Schädigung (Dysfunktion) des distalen Anteils der Nierenkanälchen.	(→ Fischman, 1979)
Keine Angaben (große Mengen in hohen Konzentrationen) (Lackverdünner, Toluol: 99 %)	"Schnüffeln" 1 Frau (22 Jahre)	8 Jahre (3 Rückfälle innerhalb v. 3 Monaten)	Leibschmerzen, Übelkeit, Erbrechen. Ataxie, Dysarthrie, Muskelschwäche, Hyporeflexie. Hypokaliämie, Hyperchlorämie, "verminderter Phosphatasespiegel". Diagn.: Schwere hypokaliämische u. hyperchlorämische Azidose, Kleinhirnsymptome.	(→ Bennett, 1980)
Keine Angaben (große Mengen)	"Schnüffeln" 1 Frau (25 Jahre)	6 Jahre	Ataktischer Gang, Intentions-Tremor Diagn.: Kleinhirnveränderungen	(→ Grabski, 1961)
Keine Angaben (große Mengen) (Toluol: 99%)	"Schnüffeln" beim Reinigen von Brillengläsern 1 Frau (39 Jahre)	Monate - Jahre	Verwaschene Sprache, Gedächtnisstörung. Ataxie. ENG: Spontannystagmus nach rechts. 10 Tage nach Exposition "75%ige Besserung"	(→ Boor, 1977)

Tab. 5: Mutagenität (→ Henschler, 1991)

Toluol Konzentration ml/m ³	Ort/Art d. Exposition Anzahl d. Exponierten	Expositionsdauer	Wirkung/Symptome	Literatur
7-112 (Benzolgehalt: < 0,05%)	Rotationsdruck 32 Männer (21-50 Jahre) Kontrollgruppe: 15 Männer (26-62 Jahre)	3-35 Jahre (8 h/Tag)	Kein Unterschied zwischen Exponierten und Kontrollgruppe hinsichtlich Chromosomenaberrationen und Schwester- Chromatid-Austausch (SCE). Signifikanter Unterschied (vermehrter SCE) bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern.	(→ Mäki-Paakkanen, 1980)
200	Rotationsdruck 24 Männer Kontrollgruppe: 34 Männer ("matched pairs")	3-15 Jahre	Chromosomen (Chr)-brüche: 0,8% Expon.; 0,61% Ko. Sonstige Chr.-Veränderungen (Translokation u.a.): 0,08% Expon.; 0,69% Ko. Ergebnis: Keine signifikanten Chromosomenveränderungen bei Exponierten.	(→ Benignus), 1981

200-300 100-200	Druckerei 31 Männer Kontrollgruppe: 13 Männer	+ 5 Jahre 9 Jahre sa. 14 Jahre	Keine klinische Symptomatik. Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Chromosomenaberration und SCE, dagegen in der Frequenz der dizentrischen Chromosomen (Expon.: 0,2%; Ko.: 0,076%).	(→ Carbonell, 1982)
200-300 (Benzolgehalt: < 0,3 %)	Tiefdruck 20 Männer Kontrollgruppe: 24 Männer	16 Jahre Inhalation u. Hautresorption (Händewaschen!)	Keine klinische Symptomatik. Exponierte: Signifikant mehr strukturelle Veränderungen als Kontrolle, vor allem Chromatidbrüche u. -austausch. Azentrische u. dizentrische Gruppen bei Expon. u. Ko. gleich. Expon. Raucher u. Nichtraucher lagen bei SCE höher als betreffende Kontrollgruppen. "Schwacher clastogener Effekt nur bei hoher Toluol-Exposition" (Benzoleinfluß?).	(→ Bauchinger, 1982)
200-300 (Benzolgehalt: < 0,3%)	Tiefdruck 27 Männer davon 13 Männer 14 Männer Kontrollgruppe: 26 Männer	16 Jahre	< 2 Jahre nach Expositionsende: Signifikant höhere Anzahl von Zellen mit strukturellen Chromosomenaberrationen (S-Zellen) u. Chromatid-Typ-Veränderungen > 2 Jahre nach Expositionsende: Keine sicheren Zellveränderungen mehr nachweisbar im Vergleich zur Kontrollgruppe.	(→ Schmid, 1985)

Karzinogenität:

Mensch: keine epidemiologischen Berichte über die mögliche krebserzeugende Wirkung von Toluol allein, aber im Gemisch mit anderen Lösungsmitteln.

Ratte: nach Inhalation von 300 ppmv über 24 Monate keine Bildung von Tumoren.

Nach 92 Wochen Applikation mit Schlundsonde Drüsenkrebs, zusätzlich Hepatome und Brusttumoren bei wenigen Tieren.

Maus: nach dermalen Applikation 3x wöchentlich auf Lebenszeit kein Hinweis auf Karzinogenität.

Nach dermalen Applikation 2x wöchentlich über 72 Wochen Haut-Tumoren (Karzinom u. Papillom) in 2 von 30 Tieren.

Im Tierexperiment lassen die bisherigen Versuchsergebnisse keine eindeutigen Rückschlüsse auf eine potentielle Kanzerogenität zu (→ Dean, 1978; → Frei, 1968). Die Folgerung, daß bei Verwendung von Toluol als Lösemittel ein kokarzinogener Effekt ausgelöst werden könne, da die Induktionszeit lokaler Tumoren nach Applikation von Methylcholanthren verkürzt war, wenn Aceton durch Toluol ersetzt wurde, steht im Raum (→ Mazzucco).

Teratogenität und Embryotoxizität:

Ratte, Maus (24 h d⁻¹, 21 Tage bzw. 8 Tage, 1,5 bzw. 0,5 mg l⁻¹ inhal.): Skelett-Anomalien.

Hühner: embryotoxisch.

Maus: bei oraler Applikation von 27, 26 und 92 mg kg⁻¹ am 6.-15. Tag der Schwangerschaft, erhöhte Embryo-Sterblichkeit und verringertes Fötusgewicht.

Bei Inhalation von 130 ppmv am 6.-13. Tag der Schwangerschaft verringertes Fötusgewicht.

Ratte: bei Inhalation von 400 ppmv am 1.-8. Tag der Schwangerschaft verringertes Fötusgewicht.

Synergistische und antagonistische Wirkungen:

In Ratten mit Benzol, Trichlorethen oder Styrol Reduktion des Metabolismus.

Verstärkung der tox. Wirkungen von Acetylsalicylsäure, insbesondere von Mißbildungen und Anomalien im Embryo.

Mensch: wahrscheinlich erhöhte Chromosomenschäden bei Toluol-exponierten Rauchern.

Maus: Abschwächung verschiedener toxischer Wirkungen von Benzol. Verstärkung von Hautkrebs, der durch 7,12-Dimethylbenz[b]anthracen induziert wird.

Grenzwerte:

Als eindeutig schadstoffbelastet können Räume bezeichnet werden, in denen mehr als 50 mg Toluol/m³ Raumluft nachgewiesen werden.

Der Richtwert der Weltgesundheitsorganisation WHO beträgt 500 mg/m³. Zu bemerken ist, daß sich Richtwerte auf einzelne Schadstoffe, jedoch nicht auf Schadstoffgemische beziehen, die unter ungünstigen Bedingungen synergistisch wirken und sich in ihrem Gefährdungspotential überadditiv verhalten können. Die übliche Geruchsschwelle beträgt ca 800 mg/m³. Diese unterliegt jedoch sehr starken subjektiven Schwankungen und ist bei sensibilisierten oder besonders empfindlichen Personen um ein Vielfaches niedriger (ca. 80 mg/m³).

Risikobewertung:

Bei 100 ml/m³ ist bisher außer subjektiven Befindlichkeitsstörungen eine geringe, statistisch aber signifikante Verminderung der Trefferquote im Vigilanztest in den ersten beiden Stunden beobachtet worden, die jedoch generell nicht als signifikante Abnahme der kognitiven Leistungsbereitschaft gewertet wurde. Trotzdem sind diese Befunde bei der Festsetzung des MAK-Wertes zu berücksichtigen, so daß für Toluol eine Senkung des Wertes von 200 ml/m³ auf 100 ml/m³ begründet ist. Der angegebene Wert gilt nur für reines Toluol. Für toluolhaltige Gemische sind wegen eventueller synergistischer oder antagonistischer Effekte andere Bewertungsmaßstäbe anzulegen.

Wegen der Halbwertszeit von mehr als 2 Stunden bis Schichtende wird für die Begrenzung kurzzeitiger Expositionsspitzen die Kategorie II, 2 (Überschreitungsfaktor 5; Überschreitungsdauer 30 Minuten, Mittelwert; 2mal pro Schicht) zugrunde gelegt. Nach den bisher vorliegenden epidemiologischen und experimentellen Befunden ist die Einordnung von Toluol als teratogen wirkende Substanz noch nicht endgültig zu entscheiden.

Symptome

Akut:

- Systemische Wirkung: (gasförmig und flüssig) Bei Aufnahme von Toluoldämpfen über die Lunge kann es (akut und chronisch) zu unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Übelkeit, Erbrechen, allgemeinem Schwächegefühl, Schwankschwindel, Koordinationsstörungen, Muskelschwäche und mehr oder weniger starken Bewußtseinseinschränkungen kommen (→ [Gerarde](#), 1960; → [Browning](#), 1965; → [Longley](#), 1967; → [Biscaldi](#) et al., 1981). Allerdings kann sich bei höheren Konzentrationen ein Krankheitsbild ähnlich dem Status asthmaticus entwickeln (Husten, Bronchospasmen, Dyspnoe etc.). Bei mißbräuchlicher Verwendung durch Schnüffeln toluolhaltiger Lösemittel kann es zu Störungen der Nierenfunktion mit Stoffwechsellentgleisungen (hyperchlorämische Azidose infolge einer Hypokaliämie) kommen; die Ursache wird in einer Schädigung des distalen Anteils der Nierentubuli gesehen (→ [Nomiyama](#) et al., 1978; → [O' Brien](#) et al., 1971; N.N.: ASP, 1965).

Bei höheren Dosen besteht die Gefahr von Bewußtlosigkeit und Koma, was auf eine ZNS-Depression zurückzuführen ist. Letale Toluolvergiftungen sind bisher lediglich bei Mißbrauch beschrieben (→ [Nomiyama](#) et al., 1978; → [Winek](#) et al., 1971).

- Lokale Wirkung auf Haut, Schleimhaut, Augen: (flüssig und gasförmig) Toluolgase verursachen lediglich je nach Konzentration und Expositionsdauer eine leichte reversible Reizwirkung auf Schleimhäute des Gastrointestinaltrakts und des Respirationstrakts (→ [Anderssen](#) et al., 1983).

Flüssiges Toluol hingegen führt zu Reizung, Entfettung und Austrocknung der Haut und u.U. zu starken Schleimhautreizungen des Gastrointestinaltrakts. Bei Aspiration von flüssigem Toluol kommt es zu einer "chemischen Pneumonie" (→ [Gerarde](#), 1960) u.U. mit Hämorrhagie und Gewebsnekrose (→ [Browning](#), 1965).

Die Reizerscheinungen am Auge sind im allgemeinen leichter Art (Konjunktivitis), und nach Ende der Exposition bleiben keine Dauerschäden zurück. Starke Reizungen mit bleibenden Schäden des Auges und der Sehnerven werden durch Mischungen von Toluol mit anderen Lösemitteln erklärt (→ [Anderssen](#) et al., 1983).

Chronisch:

- Systemische Wirkung auf das ZNS: Unspezifische Wirkungen wie Kopfschmerzen, Schlafstörungen etc. (s.o.) werden als zentralnervöse Störungen aufgefaßt, wobei immer zu berücksichtigen ist, daß in allen Kasuistiken keine reine Toluolexposition, sondern eine Mischexposition mit z.B. Ethanol, Aceton, Xylol, Benzol etc. eine genaue Dosis-Wirk-Beziehung zu ermitteln erschwert. Neuere Untersuchungen haben jedoch mit gezielten psychologischen, sinnesphysiologischen und psychophysiologischen Experimenten Anhaltspunkte für eine Schädigung des ZNS bei niedrigen Toluolkonzentrationen und Langzeitexposition ergeben.

Die darin untersuchten Parameter waren Intelligenz, Geschicklichkeit, Reaktionszeit, Kurzzeitgedächtnis, Wahrnehmungsgeschwindigkeit, Nervenleitgeschwindigkeit (motorisch und sensorisch), distale motorische Latenzzeit. Dabei hat sich herausgestellt, daß die einfachen psychophysiologischen Funktionen durch langdauernde Exposition eher beeinflusst werden als die höheren ZNS-Funktionen. Dies läßt am ehesten auf eine Schädigung des Kleinhirns schließen, wobei Großhirn und höhere Funktionen nicht betroffen sind, wie dies auch bei chronischem Alkoholabusus vermutet wird (→ [Iregren](#), 1982; → [Kempe](#) et al., 1980; → [Lindström](#), 1981; → [Anderssen](#) et al., 1983). Allerdings sind diese Experimente vorsichtig zu bewerten, da sie einer zu allgemeinen und unspezifischen Interpretation Raum lassen, der in der Literatur mit Skepsis begegnet wird (→ [Angerer](#) et al., 1984). Lediglich bei Schnüfflern ließ sich eine lösungsmittelinduzierte Kleinhirnveränderung mit Gangatxie, überschießenden Bewegungen, Koordinationsstörungen, Intensionstremor und Nystagmus feststellen, was auch im EEG und CT ersichtlich war (→ [Petersen](#) et al.,

1982; ➔ Ehyai et al., 1983; ➔ Streicher et al., 1981; ➔ Lachapelle, 1982; ➔ Takeuchi, 1981; ➔ Malm et al., 1980).

Nachweis

Der Nachweis von Toluol in der Luft (am Arbeitsplatz) wird mit gaschromatographischen Verfahren ("fused silica-Trennkapillaren" mit chemisch gebundenen Phasen) geführt. Zur Raumluftprüfung wird Aktivkohle verwendet und mittels sog. Diffusionssammler die Probe entnommen.

Der Nachweis in der Alveolarluft von kontaminierten Personen wird ebenfalls gaschromatographisch durchgeführt.

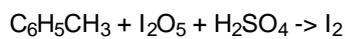
Der Nachweis im Blut gelingt mit der gaschromatographischen Dampfanalyse. Hierbei kann Toluol ohne Störfaktoren biologischer Art bestimmt werden (→ Garriot et al., 1981; → Cocheo et al., 1982; → Angerer et al., 1984).

Die Hippursäure als wichtigster Metabolit des Toluol im Urin wird mit Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestimmt (→ Bergert et al., 1982); die Aussagefähigkeit ist jedoch lediglich qualitativ (→ Anderssen et al., 1983; → Woiwode et al., 1981; → Szadkowski et al., 1980).

Die quantitativen Aussagen sind nur begrenzt verwertbar (→ Poggi et al., 1982; → Nicole et al., 1983; → Bieniek et al., 1982). Als quantitativer Parameter kann o-Kresol am sichersten mit kapillarchromatographischer Wasserdampfdestillation aus dem Urin bestimmt werden.

Für die Praxis wird der Nachweis mit dem Dräger-Prüfröhrchen Toluol 5/a geführt (Standardmeßbereich [20 °C, 1013 mmbar] 5-400 ppm Toluol).

Reaktionsprinzip:



Toluol + Iodpent + Schwefelsäure -> braunes Iod

Tab. 6: Nachweis und Grenzwerte für Toluol

Untersuchungsparameter	Probenmaterial		Methode	Nachweisgrenze	Normalwerte
Toluol	Oxalat-Blut	2 ml	GC/MS GC/FID	<1 µg/l 50 µg/l	< 1,14 µg/l (Nichtraucher) < 2,0 µg/l (Raucher) BAT: 1,7 mg/l Absenkung des BAT-Wertes in Diskussion
Hippursäure	Harn	10 ml	GC/FID	0,01 g/l	< 1,5 g/l
Toluol	Luft (Passivsammler)			5 µg/m ³	90. Perzentil: 128,2 µg/m ³ LGL: 8 mg/m ³ (WHO) < 12,4 mg/l (USA) < 0,5 mg/l (Rußland)
	Trinkwasser				HGK: 0,5 µg/l LD ₅₀ (Ratte, oral): 3000 mg/kg

Therapie

Siehe → [Kapitel III-3 Lösemittel, allgemein \(Therapie\)](#) unter:

<i>Vitaltherapie:</i>	Atemwege, Seitenlage, Rettung aus Gasmilieu
<i>Beatmung:</i>	Frischlufte, künstliche Beatmung
<i>Circulation:</i>	Herz-Lungen-Wiederbelebung, Schockbehandlung, Krämpfe, Hirnödem
<i>Entgiftung:</i>	Haut, Augen, Entgiftung fettlöslicher Gifte, Magenspülung
<i>Fürsorge:</i>	Spätschäden, Karzinogen/Mutagen
<i>Gegengift:</i>	PEG 400

Therapie - chronisch:

- Expositionsstopp
- Zusatzgifte meiden
- Zahnherde beseitigen
- Vitamin- und eiweißreiche Nahrung
- Erst nach erfolgreicher Durchführung obiger Maßnahmen Versuch einer medikamentösen Besserung der Organschäden
- Fettlösliches Gift aus Speicher entfernen

Literatur

Andersen, I., Lundquist, G.R., Molhave, L., Pedersen, O.F., Proctor, D.F., Vaeth, M., Wyon, D.P.: Human response to controlled levels of toluene in sixhour exposures. *Scand. J. Work Environ. Health* 9: 405-418 (1983)

Andersen, P., Kaada, B.R.: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 9: 125 (1953)

Andersson, R., Carlsson, A., Byfält-Nordquist, M., Sollenberg, J.: Urinary excretion of hippuric acid and o-cresol after laboratory exposure of humans to toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 53: 101-108 (1983)

Andrews, L.S., Lee, E.W., Witmer, C.M., Kocsis, J.J., Snyder, R.: *Biochem. Pharmacol.* 26: 293 (1977)

Angerer, J.: Occupational chronic exposure to organic solvents. VII Metabolism of toluene in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 43: 63-67 (1979)

Angerer, J., Behling, K.: Chronische Lösungsmittelbelastung am Arbeitsplatz. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48: 137-146 (1981)

Angerer, J., Deutsch-Wenzel, R.P., Hermann, H., Jungen, H., Täuber, U.: Wirkung von Toluol auf Mensch und Tier. *DGMK-Projekt 174-7 Hamburg* (1985)

Angerer, J., Wulf, H., Lehnert, G.: Occupational chronic exposure to organic solvents. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 50: 153-168 (1984)

Askergren, A., Brandt, R., Gullquist, R., Silk, B., Strandell, T.: *Acta med. scand.* 210: 373 (1981)

Astrand, I., Ehrner-Samuel, H., Kilbom, A., Övrum, P.: *Work Environm. Hlth.* 9: 119 (1972)

Astrand, I.: *Scand. J. Work Environm. Hlth.* 1: 199 (1975)

Astrand, J.: Uptake of solvents in the body and tissues of man - A review - *Scand. J. Work Environ. Health* 1: 199-218 (1975)

Astrand, J., Ehrner-Samuel, H., Kilbom, A., Övrum, P.: Toluene Exposure I. Concentrations in alveolar air and blood at rest and during exercise. *Work. Environ. Health* 9: 119-130 (1972)

Atkinson, R., Darnall, K.R., Lloyd, A.C., Winer, A.M., Pitts, J.N. Jr.: Kinetics and Mechanisms of the Reaction of the Hydroxyl Radical with Organic Compounds in the Gas Phase. *Adv. Photochem. Vol. 11. Wiley, New York:* 375-488 (1979)

Bakke, O.M., Scheline, R.R.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16: 691 (1970)

Bänfer, W.: Untersuchungen über Einwirkung von Reintoluol auf das Blutbild von Druckern und Hilfsarbeitern im Tiefdruck. *Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz* 11: 35-40 (1961)

Batchelor, J.J.: *Amer. J. Hyg.* 7: 276 (1927)

Bättig, K., Grandjean, E.: *Arch. environm. Hlth.* 9: 745 (1964)

Bauchinger, M., Schmid, E., Dresch, J., Kolin-Gerresheim, J., Hauf, R., Suhr, E.: Chromosome changes in lymphocytes after occupational exposure to toluene. *Mutat. Res.* 102: 439-445 (1982)

Benignus, V.A.: *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 3: 407 (1981)

Benignus, V.A.: *Neurotoxicology* 2: 567 (1981)

Bennett, R.H., Forman, H.R.: *Arch. Neurol.* 37: 673 (1980)

- Bergert, K.D., Zehner, C., Voigt, H., Mährlein, W.: Die Bestimmung von Metaboliten aromatischer Kohlenwasserstoffe durch Hochleistungsflüssigchromatographie. *Z. ges. Hyg.* 28: 521-524 (1982)
- Berka, I., Jelinek, E.: *Zbl. Arbeitsmed.* 13: 139 (1963)
- Biscaldi, G.P., Mingardi, M., Pollini, G., Moglia, A., Bossi, M.C.: *Toxicol. Europ. Res.* 3, 271
- Bieniek, G., Palys, E., Wilczok, T.: TLC separation of hippuric, mandelic, and phenylglyoxylic acids from urine after mixed exposure to toluene and styrene. *Br. J. Ind. Med.* 39: 187-190 (1982)
- Biethan, U., et al.: *Lacke und Lösemittel. Eigenschaften, Herstellung, Anwendung.* Verlag Chemie Weinheim New York (1979)
- Biscaldi, G.P., Mingard, M., Pollini, G., Moglia, A., Bossi, M.C.: Acute toluene poisoning. Electrophysiological and vestibular investigations, in: *Toxicol. Eur. Res.* 3: 271-273 (1981)
- Boor, J.W., Hurtig, H.I.: *Ann. Neurol.* 2: 440 (1977)
- Bos, R.P., Brouns, R.M., Van Doorn, R., Theuws, J., Henderson, P.T.: Non-mutagenicity of toluene, o-, m- and p-xylene, o-methylbenzylalcohol and o-methylbenzylsulfate in the Ames assay. *Mut. Res.* 88: 273-279 (1981)
- Bringmann, G., Kühn, R.: Comparison of the Toxicity Thresholds of Water Pollutants to Bacteria, Algae, and Protozoa in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 14: 231 (1980)
- Browning, E.: *Toxicity and metabolism of industrial solvents.* Elsevier, New York (1965)
- Bruckner, J.V., Peterson, R.G.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45: 359 (1978)
- Bruckner, J.V., Peterson, R.G.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 61: 302 (1981)
- Brugnone, F., Perbellini, L., Apostoli, P., Locatelli, P., Mariotto, P.: Decline of blood and alveolar toluene concentration following two accidental human poisonings. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 53: 157-165 (1983)
- Buringh, E.J., van Morik Broekman, J., Oskam, M., Ijland, M.: *T. soc. Geneesk.* 52: 13 (1974)
- Bio/Dynamics Inc. & Institute of Neurotoxicity, Albert Einstein College of Medicine: "26 week inhalation toxicity study of toluene in the rat", *API Med. Res. Publ.* 28-31210 American Petroleum Institute (API), Washington D.C. 20037, USA, April/May 1980
- Carbonell, F., Ganser, A., Suhr, E., Wandl, U., Hauf, R., Fliedner, T.H.: Chromosomenanalysen bei schadstoff-exponierten Personen: Möglichkeiten am Beispiel von Toluolexposition. *Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed.* 22. Jahrest. Ulm (1982)
- Carlsson, A., Lindqvist, T.: *Scand. J. Work Environm. Hlth.* 3: 135 (1977)
- Carlsson, A., Ljungquist, E.: *Scand. J. Work Environm. Hlth.* 8: 56 (1982)
- Carpenter, C.P., Geary, D.L., Meyers, R.C., Nachreiner, D.J., Sullivan, L.J., King, J.M.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36: 473 (1976)
- Chand, P., Clausen, J.: Effects of toluene on cytochrome P-450 mixed function oxygenase and glutathione-S-transferase activities in rat brain and liver. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 28: 542-545 (1982)
- Chortyk, O.T., Schlotzhauber, W.S.: Studies on the pyrogenics of tobacco smoke constituents (A review). *Beitr. Tabakforsch.* 7: 165-178 (1973)
- Cie sli nska, A., Kowal-Glercak, B., Kuczy nska-Sekieta, K., Malolepszy, J., Wrzyszc, M.: *Pol. Tyg. lek.* 24: 1848 (1969)

- Cocheo, V., Silvestri, R., Bombi, G., Perbellini, L.: Purge and trap analysis of toluene in blood: Comparison with the head space method. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 43: 938-941 (1982)
- Cohr, K.H., Stockholm, J.: *Scand. J. Work Environm. Hlth.* 5: 71 (1979)
- Conney, A.H.: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.* 19: 317-366 (1967)
- Coscia, G.C., Tabaro, G., Albero, C., Tubinol, L., Morra, B., Discalzi, G., Turco, L.: *Med. d. Lavoro* 74: 23 (1983)
- Dawson, G.W., English, C.I., Petty, S.E.: Physicochemical Properties of Hazardous Waste Constituents. Report of Battelle Pacific Northwest Laboratories to U.S. Environmental Protection Agency (1980)
- De Rosa, E., Sarto, F., Mazzotta, M., Zolli, M.: *Lav. umano* 26: 144 (1974)
- Dean, B.J.: *Mutat. Res.* 47: 75 (1978)
- Dick, R.B., Setzer, J.V., Wait, R., Hayden, M.B., Taylor, B.J., Tolos, B., Putz-Anderson, V.: *Int. Arch. occup. environm. Hlth.* 54: 91 (1984)
- Dobrokhotov, V.B., Enikeev, M.I.: *Gig. i Sanit. No.* 41: 32 (1976)
- Dutkiewicz, T., Tyras, H.: A study of the skin absorption of ethylbenzene in man. *Brit. J. Ind. Med.* 24: 330-332 (1967)
- Dutkiewicz, T., Tyras, H.: Skinabsorption of toluene, styrene and xylene by man. *Brit. J. Ind. Med.* 25: 243 (1968)
- Dutkiewicz, T., Tyras, H.: The quantitative estimation of toluene skin absorption in man. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 24: 253-257 (1968)
- DABAWAS - Datenbank für wassergefährdende Stoffe, Dortmund, Stand August 1982
- Ehayi, A., Freemon, F.R.: Progressive optic neuropathy and sensorineural hearing loss due to chronic gluesniffing. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 46: 349-351 (1983)
- Elster, I.: *Dtsch. med. Wschr.* 97: 1887 (1972)
- Engström, K., Husman, K., Riihimäki, V.: Percutaneous absorption of toluene in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 39: 181-189 (1977)
- Erdmann, W., Giger, W., Hellmann, H., Kölle, W., Niemitz, W., Segberg, E., Schaffner, C., Stoeglitz, L., Wenzlow, B.: Leitfaden zur Unterscheidung von biogenen und mineralölbürtigen Kohlenwasserstoffen. *DGMK-Forschungsbericht* 150 (1977)
- Estler, W.: *Arch. Hyg. (Berl.)* 114: 261 (1935)
- Fabre, A.: *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)* 28: 764 (1946)
- Fabre, A., Truhaut, R., Laham, S., Peron, M.: *Arch. Mal. prof.* 16: 197 (1955)
- Faustov, A.S., Voronezhsk, T.: *Med. Inst.* 36: 243 (1960), zit. nach *Chem. Abstr.* 57, 10148 d (1962)
- Fischman, C.M., Oster, J.R.: *J. Amer. med. Ass.* 241: 1713 (1979)
- Fodor, G.G.: "Schädliche Dämpfe", S. 97. VDI Verlag Düsseldorf (1972)
- Forni, A., Pacifico, E., Limonta, A.: *Arch. environm. Hlth.* 22: 373 (1971)
- Frei, J.V., Kingsley, W.F.: *J. nat. Cancer Inst.* 41: 1307 (1968)

Funes-Cravioto, F., Kolmodin-Hedman, B., Lambert, B., Lindström, J., Norberg, G., Nordensköld, M., Olin, R., Zapata-Gaxon, C.: *Lancet* Vol. II: 322 (1977)

Gamberale, F., Hultengren, M.: *Work Environm. Hlth.* 9: 131 (1972)

Garriott, J.C., Foerster, E., Juarez, L.: Measurement of toluene in blood and breath in cases of solvent abuse. *Chin. Toxicol.* 18: 471-479 (1981)

Gattner, H., May, G.: *Zbl. Arbeitsmed.* 13: 156 (1963)

Gerarde, H.W.: *Arch. industr. Hlth.* 13: 468 (1956)

Gerarde, H.W.: *Arch. Industr. Hlth.* 19: 403 (1959)

Gerarde, H.W.: in: Patty, F.A.: *Industrial Hygiene and Toxicology* Vol. II. 2nd edition. Interscience Publishers New York London Sydney (1963)

Gerarde, H.W.: *Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons. Toluene.* Elsevier, Princeton Amsterdam London New York (1960)

Gerner-Smidt, P., Friedrich, U.: *Mutat. Res.* 58: 313 (1978)

Gibbson, J.E., Hardisty, J.F.: Chronic toxicity and oncogenicity bioessay of inhaled toluene in Fischer-344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3: 315-319 (1983)

Glowa, J.R.: *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 3: 463 (1981)

Grabski, D.A.: *Amer. J. Psychiat.* 118: 461 (1961)

Green, A.D., Morell, C.E.: Petroleum chemicals, in: Kirk-Othmer: *Encyclopedia of chemical Technology*, Vol. 10, 1st. ed. Interscience Publishers New York London Sydney (1953)

Greenberg, L., Mayers, M.R., Heimann, H., Moskowitz, S.: *J. Amer. med. Ass.* 118: 573 (1942)

Guillemain, M., Murset, J.C., Lob, M., Riquez, J.: *Br. J. industr. Hlth.* 31: 310 (1974)

Gusev, I.S.: *Gig. i Sanit. No.* 32: 3 (1967)

Haglund, U., Lundberg, I., Zech, L.: *Scand. J. Work Environm. Hlth.* 6: 291 (1980)

Hänninen, H., Eskelinen, L., Husman, K., Nurminen, M.: *Scand. J. Work. Environm. Hlth.* 4: 240 (1976)

Hasegawa, K., Shiojima, S., Koizumi, A., Ikeda, M.: Hippuric acid and o-cresol in the urine of workers exposed to toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 52: 197-208 (1983)

Hauf, R.: "Folgeuntersuchung über den Gesundheitszustand und Chromosomenveränderungen bei langzeitluoexponierten Tiefdruckern". Bundesverband Druck e.V., Wiesbaden (1985)

Hemmink, K.: Occupational chemicals tested for teratogenicity. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 47: 191-207 (1980)

Henschler, D.: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe.* Losebl., VCH, Weinheim (1991)

Hine, C.H., Zuidemia, H.H.: *Industr. Med.* 39: 39 (1970)

Hisanaga, N., Takeuchi, Y.: *Industr. Hlth.* 21: 153 (1983)

Honma, T., Sudo, A., Miyagawa, M., Sato, M., Hasegawa, H.: *Industr. Hlth.* 21: 143 (1983)

Horiguchi, S., Inoue, K.: *J. Toxicol. Sci.* 2: 363 (1977)

- Hudak, A., Ungvary, G.: *Toxicology* 11: 55 (1978)
- Handbook of Chemistry and Physics, 59th ed., CRC Press, Palm Beach (1978-79)
- Ikedo, M.: *Int. Arch. Arbeitsmed.* 33: 125 (1974)
- Ikedo, M., Hirayama, T.: *Scand. J. Work Environm. Hlth.* 4, Suppl. 2: 41 (1978)
- Ikedo, M., Maehara, N., Sadamoto, T., Harabuchi, I., Yamamura, K., Miyake, H.: *Toxicol. Lett.* 9: 255 (1981)
- Ikedo, M., Miyake, H.: *Toxicol. Lett.* 1: 235 (1978)
- Ikedo, M., Ohtsuji, H.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 20: 30 (1971)
- 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: 695-701 (1982)
- Ishikawa, T.T., Schmidt, H. Jr.: *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1: 593 (1973)
- Jenkins, L.J. Jr., Jones, R.A., Siegel, J.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16: 818 (1970)
- Juzwiak, I., Fedorowicz, W.: *Wojewod. Stacji. Sanit. Epidemiol.* 27: 855 (1974)
- Kempe, H., Meister, A., Seeber, A.: Psychologische Untersuchungen zur akuten Wirkung von Toluolexposition. *Z. Ges. Hyg.* 26: 313-317 (1980)
- Kluge, A.: Eigenschaften und Vorkommen in der Natur; in: Fries et al.: Wirkung von Benzol auf Mensch und Tier. DGMK-Forschungsbericht 174-6 (1980)
- Knox, J.W., Nelson, J.R.: *New Engl. J. Med.* 275: 1494 (1966)
- Koga, K.: *Folia pharmacol. Jap.* 74: 687 (1978)
- Kojima, T., Kobayashi, H.: *Nippon Hoigawa Zasshi* 27: 282 (1973)
- Kowal-Giercak, B., Kuczy nska-Sekieta, K., Cie sli nska, A., Wrzyszczy, M., Malolepszy, J.: *Pol. Tyg. lek.* 24: 1682 (1969)
- Lauwerys, R.: *Scand. J. Work Environm. Hlth.* 1: 139 (1975)
- Lazarew, N.W.: *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 141: 223 (1929)
- Leichnitz, K. (Hrsg.): *Prüfröhrchen-Taschenbuch*, 7. Ausg. Lübeck (1988)
- Leone, J.A., Seinfeld, J.H.: Updated Chemical Mechanism for Atmospheric Photooxidation of Toluene. *Int. J. Chem. Kinetics* 16: 159 (1984)
- Lindström, K.: Behavioral aspects of long-term exposure to organic solvents. *Acta Neurol. Scand. (Suppl. 92)* 66: 131-141 (1982)
- Lindström, K.: *Work Environm. Hlth.* 10: 151 (1973)
- Lindström, K.: *Scand. J. Work Environm. Hlth.* 7, Suppl. 4: 48 (1981)
- Longley, E.D., Jones, A.T., Welch, R., Lomaer, O.: Two acute toluene episodes in merchant ships. *Arch. Environ. Health* 14: 481-487 (1967)
- Lyapkalo, A.A.: *Gig. Tr. prof. Zabol. No.* 17: 24 (1973)

Institute (API), Washington, D.C. 20037, USA, January 1978

Litton Bionetics Inc.: "Mutagenicity evaluation of toluene. Mouse dominant lethal assay", API Med. Res. Publ. 28-31347, American Petroleum Institute (API), Washington, D.C. 20037, USA, January 1981

Litton Bionetics Inc.: "Teratology study in rats: Toluene", API Med. Res. Publ. 26-60019, American Petroleum Institute (API), Washington, D.C. 20037, USA, January 1978

Mackay, D., Shiu, W.Y.: A Critical Review of Henry's Law Constants for Chemicals of Environmental Interest. J. Phys. Chem. Ref. Data 10: 1175 (1981)

Mäki-Paakkanen, Husgafvel-Pursiainen, K., Kalliomäki, P.L., Tuominen, J., Sorsa, M.: J. Toxicol. environm. Hlth. 6: 775 (1980)

Malm, C., Lying-Tunnel, U.: Cerebellar dysfunction related to toluene sniffing. Acta Neurol. Scand. 62: 188-190 (1980)

Mara, S.J., Lee, S.S.: Assessment of human exposures to atmospheric benzene. Center for Resource and Environmental Systems Studies. Report Nr. 30 R (1978)

Martindale, W., Wade, A. (Eds.): The Extra Pharmacopoeia. 27th edition. The pharmaceutical Press London (1977)

Matsumoto, T.: Jap. J. industr. Hlth. 13: 399 (1971)

Matsushita, T., Arimatsu, Y., Ueda, A., Satoh, K., Nomura, S.: Industr. Hlth. 13: 115 (1975)

Mazzucco, K.: Öst. Z. Inkol. 2: 49 (1975)

Merian, E., Zander, M.: Volatile Aromatics, in: The Handbook of Environmental Chemistry, Vol. 3, Part B. Anthropogenic Compounds; Hrsg.: O. Hutzinger, Springer, Berlin: 117-161 (1982)

Mohtashamipur, E., Norpoth, K., Wölke, U., Huber, P.: "Effects of ethylbenzene, toluene and xylenes on the induction of micronuclein in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice" (zur Veröffentlichung in Arch. Toxicol. vorgesehen)

Morsches, B., Holzmann, H.: Untersuchungen zur perkutanen Resorption von Benzylperoxid. Arzneim. Forsch. 32: 298-300 (1982)

Morvai, V., Hudak, A., Ungvary, G., Varga, B.: Acta med. Acad. Sci. hung. 33: 275 (1976)

Moszczynski, P.: Folia haemat. (Lpz.) 107: 747 (1980)

Moszczynski, P.: Rev. Roum. Med. - Med. Int. 21: 37 (1983)

Mullin, L.S., Krivanek, N.D.: Neurotoxicology 3: 126 (1982)

N.N.: "Wirkung von Toluol auf Mensch und Tier", Deutsche Gesellschaft für Mineralölwissenschaft und Kohlechemie e.V. (DGMK). Forschungsbericht 174-7, Hamburg, Januar 1985

N.N.: DHEW (Department of Health, Education and Welfare): Smoking and health. DHEW-Publications Nr. 79-50066 (1979)

N.N.: Wirkung von Toluol auf Mensch und Tier. Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 20: 138-139 (1985)

Nacht, S., Yeung, D., Beasley, J.R., Anjo, M.D., Maibach, H.I.: Benzoperoxide: percutaneous penetration and metabolic disposition. J. Am. Acad. Dermatol. 4: 31-37 (1981)

Nicole, C., Droz, P.O.: Etude comparative de différents systèmes de mesure de l'exposition aux solvants. Soz.

Präventivmed. 27: 258-259 (1983)

Nojima, K., Fukaya, K., Fukui, S., Kanno, S., Nishiyama, S., Wada, Y.: Studies on Photochemistry of Aromatic Hydrocarbons III - Formation of Nitrophenols by the Photochemical Reaction of Toluene in the Presence of Nitrogen Monoxide and Nitrophenols in Rain. *Chemosphere* 5: 25 (1976)

Nomiyama, K., Nomiyama, H.: Respiratory elimination of organic solvents in man. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 32: 85-91 (1974)

Nomiyama, K., Nomiyama, H.: Three fatal cases of thinner-sniffing, and experimental exposure to toluene in human and animals, in: *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 41: 55-64 (1978)

Nowak, J., Zluticky, J., Kubelka, V., Mostecky, J.: Analysis of organic constituents present in drinking water. *J. chromatograph* 76: 45-50 (1973)

Nursten, H.E., Sheen, M.R., Volatile flavour components of cooked potatoe. *J. Sci. Fd. Agric.* 25: 643-663 (1974)

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): "Criteria for a recommended standard ... occupational exposure to toluene", 4676 Columbia Parkway, Cincinnati, Ohio 45226, USA (1973)

NCR (US National Research Council): "The alkylbenzenes", NTIS PB 82-160334, National Technical Information Service (NTIS), Springfield, VA., USA, July 1981

O'Brien, E.T., Yeoman, W.B., Hobby, J.A.E.: Hepatorenal damage from toluene in a "glue sniffer", in: *Br. Med. J.* 2: 29-30 (1971)

Oettingen, W.F.von, Neal, P.A., Donahue, D.D.: *J. Amer. med. Ass.* 118: 579 (1942)

Ogata, M., Fujii, T.: *Int. Arch. occup. environm. Hlth.* 43: 45 (1979)

Ogata, M., Saeki, T., Kira, S., Hasegawa, T., Watanabe, S.: *Jap. J. industr. Hlth.* 16: 23 (1974)

Ogata, M., Tomokuni, K., Takatsuka, Y.: *Brit. J. industr. Med.* 43 (1970)

OECD (VCI), Production Figures and Use Patterns for some High Volume Chemicals, Paris, June 1977

Perbellini, L., Leone, R., Fracasso, E., Brugnone, F., Venturini, M.S.: *Int. Arch. occup. environm. Hlth.* 50: 351 (1982)

Petersen, L.M., Rasmussen, J.M.: The haematological and biochemical pattern in occupational organic solvent poisoning and exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 51: 113-126 (1982)

Pfäffli, D., Savolainen, H., Kalliomäki, P.L., Kalliokowski, P.: Urinary o-cresol in toluene exposure. *Scand. J. Work. Environ. Health* 5: 286-289 (1979)

Piotrowski, J.: *Med Pracy* 18: 129 (1967); zit. in: Kaucká, J., Brázdova, O., Pospíšilová, Minariková, J.: *Pracov. Léč.* 25: 327 (1973)

Poggi, G., Giusiani, M., Palagi, U.: High performance liquid chromatography for the quantitative determination of the urinary metabolites of toluene, xylene and styrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 50: 25-31 (1982)

Pomeroy, S.E., Brauning, S.E., Kidd, G.H.: Validation of the OECD Ecotoxicology Testing Scheme Set. Battelle Columbus Labs., Columbus, Ohio (USA), im Auftrag der E.P.A. (68-01-5043-80) (1980)

Pyykkö, K.: *Chem.-Biol. Interact.* 44: 299 (1983)

Pyykkö, K.: Effects of methylbenzenes on microsomal enzymes in rat liver, kidney and lung. *Biochem. Biophys. Acta* 633: 1-9 (1980)

- Reisin, E., Teicher, A., Jaffe, R., Eliahou, H.E.: Brit. J. industr. Med. 32: 163 (1975)
- Reznik, N.D., Valsman, V.D.: Gig. Tr. prof. Zabol. No. 4: 13 (1974)
- Rhudy, R.L., Lindberg, D.C., Goode, J.W., Sullivan, D.J., Gralla, E.J.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 45: 284 (1978)
- Riihimäki, V., Pfäffli, P.: Scand. J. Work Environm. Hlth. 4: 73 (1978)
- Riihimäki, V.: Conjugation and urinary excretion of toluene and m-xylene metabolites in a man. Scand. J. Work Environ. Health 5: 135-142 (1979)
- Rippen, G.: Handbuch des Umweltschutzes. ecomed verlagsgesellschaft Landsberg, 27. Erg.-Lfg. 2/87
- Rippen, G., Haag, F., Klöpffer, W., Ricker, I., Zietz, E.: Photochemische Bildung von Dinitrophenolen aus Benzol und Alkylbenzolen in der Atmosphäre - Eine der Ursachen für die neuartigen Waldschäden? Manuskript, Oktober 1984
- Römmelt, H., Dirnagl, K.: Pulmonale Resorption von sechs Kohlenwasserstoffen. Münch. Med. Wschr. 119: 367-368 (1977)
- Römmelt, H., Kessel, R., Pfaller, A.: Verh. dtsh. Ges. Arbeitsmed., 22. Jahrestagung in Ulm/Neu-Ulm v. 27.-30.4.1982, S. 575. Gentner Verlag, Stuttgart (1982)
- Römmelt, H., Sabatke, L.: Verh. dtsh. Ges. Arbeitsmed., 18. Jahrestagung Frankfurt/M.-Höchst, 24.-27.5.1978, S. 105. Gentner Verlag, Stuttgart (1978)
- Lewis, R.J., Sr., Tatken, R.L., U.S.: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Dept. Health and Human Services, Natl. Inst. Occupat. Safety Hlth. (NIOSH), (1979)
- Sandmeyer, E.E.: in: Patty, F.A.: Industrial hygiene and toxicology, Vol. 2 B 3rd revised edition 3281-3291. John Wiley & Sons, New York Chichester Brisbane Toronto (1981)
- Sasa, M., Igarachi, Miyazaki, T., Miyasaki, K., Nakano, S., Matsuoka, I.: Arch. Otorhinolaryng. 221: 163 (1978)
- Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y., Hirokawa, K.: Int. Arch. Arbeitsmed. 33: 169 (1974)
- Sato, A., Nakayima, T., Koyama, Y.: Interactions between ethanol and carbohydrate on the metabolism in rat liver of aromatic and chlorinated hydrocarbons. Toxicol. Appl. Pharmacol. 68: 242-247 (1983)
- Sato, A., Nakayima, T.: Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichlorethylene and toluene. Br. J. Ind. Med. 35: 43-49 (1978)
- Sauer, T.C. Jr.: Volatile Organic Compounds in Open Ocean and Coastal Surface Waters. Org. Geochem. 3: 91 (1981)
- Sax, N.I.: Dangerous Properties of Industrial Materials. Van Nostrand Reinhold Company, 5. Aufl., New York London (1979)
- Schäcke, G., Lüdersdorf, R., Heydenreich-Adloff, B.: Zbl. Arbeitsmed. 32: 430 (1982)
- Schmid, E., Bauchinger, M., Hauf, R.: Mutat. Res. 142: 37 (1985)
- Schmid, E.: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 15: 37 (1956)
- Schuller-Götzburg, V.von, Helmes, T.C.: Gutachten zur Umweltverträglichkeitsprüfung von ausgewählten Produkten der chemischen Industrie. Bericht von SRI International, Chem. Ind. Ctr., CH-Zürich, für das Umweltbundesamt Berlin, September 1979
- Schwarzenbach, R.P., Westall, J.: Transport of Nonpolar Organic Compounds from Surface Water to

- Groundwater. Laboratory Sorption Studies. Environ. Sci., Technol. 15: 1360 (1981)
- Seppäläinen, A.M., Husman, K., Martensen, C.: Scand. J. Work Environm. Hlth. 4: 304 (1978)
- Shigeta, S., Aikawa, H., Misawa, T.: Tokai. J. exp. clin. Med. 7: 265 (1982)
- Shigeta, S., Misawa, T., Aikawa, H., Kondo, A.: J. toxicol. Sci. 3: 305 (1978)
- Shirabe, T., Tsuda, T., Terao, A., Araki, S.: Toxic polyneuropathy due to glue-sniffing. J. Neurol. Sci 21: 101-113 (1974)
- Smyth, H.F. Jr., Carpenter, C.P., Well, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A., Nycum, J.S.: Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 30: 470 (1969)
- Sontheimer, H., Jekel, M., Roberts, P.: Verwendung von aufbereitetem Wasser zur Grundwasseranreicherung, in: Bewertung chemischer Stoffe im Wasserkreislauf. Hrsg.: K. Aurand, E. Schmidt-Verlag, Berlin (1981)
- Speck, B., Moeschlin, S.: Schweiz. med. Wschr. 98: 1684 (1968)
- Srbova, J., Teisinger, J.: Pracov. Léč. 5: 259 (1953)
- Suhr, E.: Vergleichende Untersuchungen über den Gesundheitszustand toluolexponierter Tiefdrucker. Gesellschaft zur Förderung des Tiefdrucks e.V.: Wiesbaden (1975)
- Suzuki, H.: Jap. J. industr. Hlth. 15: 379 (1973)
- Suzuki, T., Shimbo, S., Nishitani, H.: Muscularatrophy due to glue sniffing. Int. Arch. Arbeitsmed. 33: 115-123 (1974)
- Svirbely, J.L., Dunn, R.C., von Oettingen, W.F.: J. industr. Hyg. 25: 366 (1943)
- Syrovadiko, O.N.: Gig. Tr. prof. Zabol. No. 12: 15 (1977)
- Szadkowski, D., Borkamp, A., Lehnert, G.: Excretion of hippuric acid depending on circadian rhythm and nutritional effects. Int. Arch. Occup. Environ. Health 45: 141-152 (1980)
- Taher, S.M., Anderson, R.J., McCartney, R., Popovtzer, M.M., Schrier, R.W.: New Engl. J. Med. 290: 765 (1974)
- Tähti, H., Ruuska, J., Vapaatalo, H.: Acta pharmacol. (Kbh.) 41, Suppl. 4: 78 (1977)
- Takeuchi, Y., Hisanaga, N.: Brit. J. industr. Med. 34: 314 (1977)
- Takeuchi, Y., Nishizaki, T., Takagi, S., Mabuchi, C.: Diencephalic syndrome in two workers exposed mainly to toluene vapours. Jap. J. Ind. Health 19: 163-169 (1981)
- Takeuchi, Y., Nishizaki, T., Takagi, S., Mabuchi, C.: Jap. J. Industr. Hlth. 14: 563 (1972)
- Takeuchi, Y., Ono, Y., Hisanaga, N.: Brit. J. industr. Med. 38: 14 (1981)
- Täuber, U.: Aufnahme, Biotransformation, Verteilung und Ausscheidung. In: Angerer, J., et al.: Wirkung von Xylol auf Mensch und Tier. DGMK-Forschungsbericht 174-8, Hamburg (1984)
- Toftgard, R., Gustafsson, J.A.: Scand. J. Work Environm. Hlth. 6: 1 (1980)
- Toftgard, R., Nilsen, O.G., Gustafsson, J.A.: Dose-dependent induction of rat liver microsomal cytochrome P-450 and microsomal enzymatic activities after inhalation of toluene and dichlormethane. Acta Pharmacol. Toxicol. 51: 108-114 (1982)
- Trevisan, A., Chlesura, P.: Ital. J. Gastroent. 10: 210 (1978)

- The Hine Laboratories Inc.: "Mutagenicity studies of thirteen petroleum fractions", API Med. Res. Publ. 26-60098, American Petroleum Institute (API), Washington, D.C. 20037, USA, 1978
- Ungvary, G., Manyai, S., Tatari, E., Szeberenyi, S., Cseh, R.J., Molnar, J., Folly, G.: J. Hyg. Epidem. (Praha) 24: 242 (1980)
- Ungvary, G., Tatrai, E., Szeberenyi, S., Rodics, K., Lőrincz, M., Barcza, G.: Exp. molec. Pathol. 36: 347 (1982)
- Verschueren, K.: Handbook of environmental data on organic chemicals. Van Nostrand Reinhold Company New York London Toronto Melbourne (1977)
- Veulemans, H., Masschelein, R.: Int. Arch. occup. environm. Hlth. 42: 91 (1978a)
- Vlastiborova, A., Friborska, A.: Folia haemat. (Lpz.) 99: 230 (1973)
- Wahlberg, J.E., Boman, A.: Scand. J. Work Environm. Hlth. 5: 345 (1979)
- Wahlberg, J.E.: Ann. occup. Hyg. 19: 115 (1976)
- Waldron, H.A., Cherry, N., Johnston, J.D.: The effects of ethanol on blood toluene concentrations. Int. Arch. Occup. Environ. Health 51: 365-369 (1983)
- Walker, P.: Air pollution assessment of toluene. NTIS PB - 256 735 (1976)
- Winek, C.I., Collom, W.D.: Benzene and toluene fatalities. J. Occ. Med. 13: 259-261 (1971)
- Woiwode, W., Drysch, K.: Experimental exposure to toluene: Further consideration of cresol formation in man. Br. J. Ind. Med. 38: 194-197 (1981)
- Wolf, M.A., Rowe, V.K., McCollister, D.D., Hollingsworth, R.L., Oyen, F.: Arch. industr. Hlth. 14: 387 (1956)
- WHO (= World Health Organization). Environmental health criteria: Toluene. 1st draft (1983)
- Yamamura, K., Ikeda, T., Maehara, N., Sadamoto, T., Harabuchi, I.: Toxicol. Lett 9: 361 (1981)
- Zietz, E., Ricker, I.: Photochemisch gebildete Nitrophenole und Dinitrophenole als eine mögliche Ursache für Waldschäden - Vorkommen, Bildungsmechanismen, Verteilung in der Umwelt und Wirkungen. Bericht des Batterie-Instituts, Frankfurt am Main, im Auftrag des Bundesministers für Forschung und Technologie, Projekträgerchaft Umweltchemikalien der Kernforschungsanlage Jülich (1984)