

Ministerie van Sociale Zaken
en Werkgelegenheid

Rapport inzake grenswaarde tolueen

Gezondheidskundig advies van de Werkgroep van
Deskundigen ter vaststelling van MAC-waarden

— RA 2 / 91

00
-AIRA
/2
W

Rapport inzake grenswaarde tolueen

Gezondheidskundig advies van de Werkgroep van
Deskundigen ter vaststelling van MAC-waarden



april 1991

CIP-gegevens Koninklijke Bibliotheek, Den Haag

Rapport

Rapport inzake grenswaarde toluene : gezondheidkundig advies van de Werkgroep van Deskundigen ter vaststelling van MAC-waarden. - Den Haag : Directoraat-Generaal van de Arbeid van het Ministerie van Sociale Zaken. - ([Rapport] / Werkgroep van Deskundigen ter vaststelling van MAC-waarden.

ISSN 0921-9641 ; 2/91)

Met lit. opg.

ISBN 90-5307-148-2

Trefw.: chemische stoffen ; bedrijfsgezondheidszorg.

INHOUD

Pagina

	Samenvatting	I, II
1.	Fysisch-chemische eigenschappen; voorkomen; toepassing	1
2.	Meten van de blootstelling (monitoring)	3
3.	Grenswaarden in Nederland en in andere landen	4
4.	Kinetiek (opname, distributie, metabolisme, uitscheiding)	5
5.	Effecten	12
6.	Discussie	28
7.	Risico-groepen	32
8.	Gewenst onderzoek	33
9.	Advieswaarde	34
10.	Geraadpleegde literatuur	35
	Bijlage I	46
	Bijlage II	63
	Leden van de Werkgroep van Deskundigen	64

SAMENVATTING

TOLUEEN

1. FYSISCH EN CHEMISCH EIGENSCHAPPEN/GEBRUIK

CAS reg.nr.	108-88-3
Molekuul formule	$C_6H_5CH_3$
Molekuulgewicht	92,13
Kookpunt	110,4
Smeltpunt	-95,0
Dichtheid	0,867 g/ml
Dampdruk	29 mbar
Relatieve dampdichtheid	3,2
Oplosbaarheid	599 mg/l in water
Omrekeningsfactoren	1 ppm = 3,76 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,266 ppm 1 mmol/m ³ = 25 ppm

Tolueen is een kleurloze, niet corrosieve vloeistof met een scherp zoete geur die op die van benzeen lijkt.

De reukdrempel bedraagt 0,17 tot 37 ppm.

Tolueen is brandbaar; dampen kunnen met lucht een explosief mengsel vormen.

Tolueen wordt gebruikt als oplosmiddel voor olie, harsen, natuurrubber en synthetische rubber, teer, asfalt en andere producten. Een belangrijk toepassingsgebied betreft het gebruik als oplosmiddel voor cellulose verven, lakken, vernissen en inkt.

2. MONITORING

Analyse van de werklucht kan plaats vinden door actieve bemonstering op actieve kool, gevolgd door een gaschromatografische bepaling of door passieve monitoring met badges. Continue registratie kan plaats vinden met gaschromatografische- of infrarood detectoren.

Voor de biologische monitoring is de hoeveelheid hippuurzuur in de urine de beste maat voor de schatting van de tolueen-opname. Op basis van het groepsgemiddelde wordt een maximum aangehouden van 1,2 g hippuurzuur per g creatinine.

3. GRENSWAARDEN

De huidige grenswaarde voor tolueen in Nederland bedraagt 100 ppm als tijdgewogen gemiddelde over 8 uur.

4. TOXICOKINETIEK

De belangrijkste opnameroute in de arbeidssituatie is via de ademhaling. De opname via de huid wordt te gering geacht voor het toekennen van een H-indicatie.

De initiële resorptie via de longen is nagenoeg volledig, daalt na 15 min. tot ca. 80% en bereikt na ongeveer 3 uur expositie een waarde van 40 tot 50%.

Tolueen is goed oplosbaar in vetweefsel. De hersenen met hun grote bloeddoorstroming zullen snel tolueen opnemen maar het ook snel weer afstaan.

Het grootste deel van de opgenomen tolueen (85%) wordt met name in de lever gemetaboliseerd tot o.a. hippuurzuur dat via de urine wordt uitgescheiden (60 tot 70% van de geresorbeerde tolueen). Slechts ongeveer 1% van de tolueen wordt in de urine uitgescheiden in de vorm van cresolen.

Toxicokinetische interacties zijn mogelijk met benzeen, styreen en trichlooretheen.

5. EFFECTEN

Tolueen is een neurotoxische stof die met name werkt op het centraal zenuwstelsel. Een effect op het perifere zenuwstelsel door chronische blootstelling kan niet worden uitgesloten. Hematologische afwijkingen, noch effecten op de lever en nieren zijn bij beroepsmatige expositie te verwachten. Voor mutageniteit en carcinogeniteit zijn geen gefundeerde aanwijzingen gevonden. Voor embryotoxische effecten zijn zeer hoge doses noodzakelijk.

Bij blootstellingen aan concentraties van 100 ppm en hoger kan prikkeling van de slijmvliezen optreden.

De no-effect-level voor effecten op het centraal zenuwstelsel ligt waarschijnlijk tussen 40 en 100 ppm. De Werkgroep heeft als no-effect-level de laagste waarde gekozen nl. 40 ppm.

6. ADVIESWAARDE

Als tijdgewogen gemiddelde over 8 uur blootstelling wordt een gezondheidskundige waarde geadviseerd van 40 ppm. Toevoeging van een H-indicatie wordt niet noodzakelijk geacht.

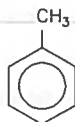
Als biologische advieswaarde wordt een waarde voorgesteld van 1,2 g hippuurzuur per g creatinine gemeten in urine verzameld aan het einde van de werktijd.

(Datum afronding advies: december 1990.)

1. FYSISCH CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN, VOORKOMEN, TOEPASSING

Chemische benaming	:	Tolueen
Synoniemen	:	Methylbenzeen, Toluol, Fenylmethaan.
CAS nr.	:	108-88-3

1.1 CHEMISCHE EN FYSISCH EIGENSCHAPPEN



Chemische formule	:	C ₆ H ₅ CH ₃
Molecuulgewicht	:	92,13
Kookpunt (1 bar)	:	110,4 °C
Smeltpunt (1 bar)	:	-95,0°C
Dampspanning (20°C)	:	29 mbar
Relatieve dichtheid van de verzadigde damp in de lucht;		
lucht = 1	:	3,2
Dichtheid van de vloeistof	:	0,867 g/ml
Oplosbaarheid in water (16°C)	:	500 mg/l
Conversiefactoren	:	1 ppm = 3,76 mg/m ³
	:	1 mg/m ³ = 0,266 ppm
	:	1 mmol/m ³ = 25 ppm

Tolueen is een kleurloze, niet corrosieve vloeistof met een scherp-zoete geur die op die van benzeen lijkt. De reukdrempel bedraagt 0,17 tot 37 ppm (zie bijlage, tabel 13). Concentraties die als onaangenaam worden ervaren liggen boven 100 ppm. Tolueen is brandbaar; dampen kunnen met lucht een explosief mengsel vormen.

1.2 ZUIVERHEID (EPA, 1983)

Benzeen komt als verontreiniging in tolueen voor. Sterk gezuiverd tolueen "reagent grade" en "nitration grade" (kooktraject 1°C), bevat minder dan 0,01% benzeen. Industrieel tolueen (kooktraject 90-120°C) kan tot 25% benzeen bevatten naast andere koolwaterstoffen. De zuiverheid van "nitration grade" tolueen is 99,5-100%, zuiver commercieel tolueen (kookpuntraject 2°) heeft een zuiverheid van 98,5 tot 99,4%. "Solvent"grade tolueen heeft een zuiverheid van 90 tot 98,4%.

1.3 TOEPASSINGEN

Tolueen wordt gebruikt als oplosmiddel voor olie, harsen, natuurrubber en synthetisch rubber, teer, asfalt en andere produkten. Een belangrijk toepassingsgebied betreft het gebruik als oplosmiddel voor cellulose verven, lakken, vernissen en inkten.

Tolueen vormt de uitgangsstof voor vele syntheses zoals saccharine, chloramine T, trinitrotolueen en vele kleurstoffen. Het is een bestanddeel van brandstoffen voor vliegtuigen en auto's.

2. METEN VAN DE BLOOTSTELLING

2.1 ENVIRONMENTAL MONITORING

Voor het meten van omgevingsconcentraties kunnen verschillende methoden worden toegepast (NIOSH, 1973).

1. Een bekende hoeveelheid lucht wordt door een buisje gezogen, gevuld met actieve kool. De geabsorbeerde toluen wordt gedesorbeerd met zwavelkoolstof waarna de concentratie gaschromatografisch wordt bepaald.

Bij bemonstering van 10 l lucht bedraagt de detectiegrens 0,2 ppm.

2. Continue registratie van toluen concentraties kan plaatsvinden d.m.v. gaschromatografische detectoren of infrarood detectoren. Bij toepassing van deze methoden dient men bedacht te zijn op eventuele contaminanten die storend kunnen werken.
3. Naast bovenstaande actieve bemonstering komt de passieve bemonstering steeds meer in de belangstelling. Badges gevuld met een voor toluen geschikt sorbens worden gebruikt om d.m.v. gasdiffusie de concentratie te bepalen. Desorptie vindt plaats met zwavelkoolstof waarna de concentratie wordt bepaald d.m.v. gaschromatografie.

2.2 BIOLOGISCHE MONITORING

De concentratie van hippuurzuur in de urine, van ortho-cresol in de urine, de concentratie van toluen in bloed en de concentratie van toluen in de eind-expiratoire lucht wordt gaschromatografisch (GC) bepaald.

Hippuurzuur wordt ook d.m.v. high performance liquid chromatography (HPLC) bepaald.

Hippuurzuur: GC v.c. $\pm 5\%$ x : 1 g/l (n=50), detectiegrens : 0,01 g/l

HPLC v.c. $\pm 5\%$ x : 1 g/l " " " : 0,02 g/l

O-cresol : GC v.c. $\pm 7\%$ x : 1,3 mg/l (n=20) " " : 0,1 mg/l.

3. GRENSWAARDEN IN NEDERLAND EN IN ANDERE LANDEN

3.1 De volgende tabel geeft een overzicht van de thans aanbevolen waarden voor de concentratie in de lucht op de werkplek.

land	jaar	concentratie		tijdsrelatie	literatuurbron
		mg/m ³	ppm		
Nederland	1986	375	100	tgg	Nat. MAC-lijst '86
USA-ACGIH	1987/88	375	100	tgg	ACGIH, 1987/1988
		560	150	STEL	"
W. Duitsland	1986	375	100	tgg	DFG, 1986
USSR	1986	50	13		Cahier de notes documentaires, 1986
Zweden	1984	300	80	tgg	Limit Values, 1984
		400	100	STV (15 min.)	"
Groot-Brittannië	1987	375	100	tgg	HSE Guidance Note
		560	150	STEL (skin)	EH 40-87

3.2 BIOLOGISCHE ADVIES-WAARDEN

In de grenswaardenlijsten van zowel ACGIH als DFG zijn biologische grenswaarden opgenomen:

Monster-soort	tijdstip/tijdsrelatie	advieswaarde
<i>USA - 100 ppm - ACGIH (1987/1988):</i>		
Hippuurzuur i.d. urine	Aan einde v.d. werktijd	≤ 2,5 g/g kreatinine
Hippuurzuur i.d. urine	Gedurende de laatste 4 uur v.d. werktijd	≤ 3 mg/min.
Tolueen in veneus bloed (bevestigende test)	Aan einde v.d. werktijd	≤ 1,0 mg/l
Tolueen in eind-expiratoire lucht (bevestigende test)	Gedurende de werktijd	≤ 20 ppm
<i>W. Duitsland - 200 ppm - DFG (1986):</i>		
Tolueen in veneus bloed	Aan einde v.d. werktijd	3,4 mg/l

4. KINETIEK

4.1 OPNAME

4.1.1 Opname via inhalatie

Voor een overzicht van de resultaten van onderzoek naar de opname van toluëen zie Bijlage, tabel 1.

De retentie van toluëen is onmiddellijk na het begin van een blootstelling zeer hoog en is na 15 minuten gedaald tot ca. 80%. Daarna neemt dit percentage langzaam af en is na 3 uur 40 à 50%, als gemengd veneus bloed in evenwicht is geraakt met de toluëenconcentratie in de omgeving.

De arbeidsintensiteit beïnvloedt de opname; Åstrand et al. (1972) vonden bij proefpersonen in rust tijdens blootstelling aan 200 ppm toluëen dezelfde concentratie in het arteriële bloed als bij lichte arbeid aan 100 ppm. Veulemans en Masschelein (1978a) vonden bij arbeidsbelastingen van 25 en 50 W opnames die respectievelijk 2 x en 3 x zo groot waren als in rust.

Op grond van het feit dat personen met meer vet een lagere eind-expiratoire concentratie van toluëen hadden dan personen met minder vet concludeerden Carlsson en Lindqvist (1977) dat deze personen meer toluëen opnamen, zowel in rust als bij inspanning. Veulemans en Masschelein (1978a) en Åstrand et al (1972) hebben een dergelijk resultaat niet gevonden.

Voor meer kwantitatieve gegevens, zie paragraaf 4.6, biologische monitoring.

4.1.2 Opname via de huid

In dampvorm is de opname via de huid verwaarloosbaar (Riihimäki en Pfaffli, 1978; Piotrowski, 1967). De opname van vloeistof gaat erg snel (Dutkiewicz en Tyras, 1968a,b), doch er zijn aanwijzingen dat slechts een klein gedeelte van het toluëen het stratum corneum penetreert (Sato en Nakayima, 1978) en dat het opnieuw verdampen via de huid sneller gaat dan de opname in het lichaam. Immersie gedurende 30 minuten van één hand in vloeibaar toluëen leidde aan het eind van de expositie tot een concentratie in veneus bloed van $2 \mu\text{mol/l}$ ($=190 \mu\text{g/l}$). Na 4 uur was de concentratie $0,5 \mu\text{mol/l}$ ($=47,5 \mu\text{g/l}$) (Sato en Nakayima, 1978).

4.2 DISTRIBUTIE

Tolueen is zeer goed oplosbaar in vet en matig oplosbaar in water. De weefsel/bloed verdelingscoëfficiënt (v.c.) is voor vetweefsel 113 en voor beenmerg 35. Voor andere weefsels (lever, nier, hersenen, long, hart, spier) varieert de v.c. tussen 1 en 3. De hersenen met hun grote bloeddoorstroming zullen snel tolueen opnemen maar het ook snel weer afstaan (Savolainen, 1978).

Veruit de grootste capaciteit maar daarbij een geringe aanvoer heeft het zogenoemde witte vetweefsel (Pyykkö et al, 1977).

4.3 METABOLISME

Fig 1 geeft een overzicht van het metabolisme van tolueen.

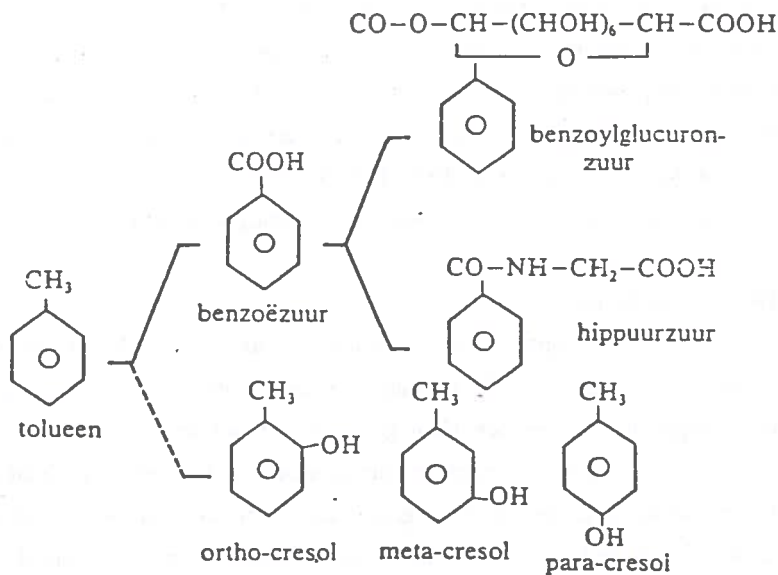


Fig. 1. Het metabolisme van tolueen (overgenomen uit CGC-protocol tolueen, 1985).

Het grootste deel van het opgenomen tolueen (80 à 85%) wordt in de lever onder invloed van monooxygenase in het endoplasmatisch reticulum gemetaboliseerd tot benzyl-alcohol. Onder

invloed van cytoplasmatische dehydrogenasen ontstaat hieruit benzoëzuur. Conjugatie met glycine d.m.v. mitochondriale enzymen doet hippuurzuur ontstaan dat via de urine wordt uitgescheiden. Door conjugatie met glucuronzuur ontstaat benzoylglucuronide. Deze conjugatie zou echter alleen optreden als de conjugatie met glycine verzadigd is, d.w.z. na expositie aan hoge concentraties van toluen (780 ppm in rust of 270 ppm tijdens matig zware arbeid; Riimaki, 1979).

Slechts een gering gedeelte van het geresorbeerde toluen wordt na oxydatie omgezet in cresolen (1% p-cresol, 0,2% o-cresol; Cohr en Stockholm, 1979). Deze oxydatie wordt gekatalyseerd door arylmonooxygenase (Cohr en Stockholm, 1979). De cresolen worden geconjugeerd tot sulfaten en glucuroniden.

Geringe hoeveelheden van glucuronide- en sulfaatconjugaten van benzylalcohol worden ook via de urine uitgescheiden (bij ratten).

Hoewel Woiwode et al (1979) en Woiwode en Drysch (1981) melden dat ook m-cresol gedetecteerd werd in urine van aan toluen blootgestelde personen zijn er verder geen publikaties die m-cresol als metaboliet van toluen in de urine beschrijven (EPA, 1983).

4.4 UITSCHIEDING

4.4.1 Uitscheiding via de longen

De concentratie van toluen in de uitademingslucht neemt gedurende de eerste 10 minuten na de expositie snel af (Åstrand, 1975; Åstrand et al, 1972). Bij mannen is de afname gemiddeld sneller dan bij vrouwen. Bij proefpersonen is 4 uur na expositie aan 100 ppm gedurende 200 minuten de concentratie van toluen in de uitademingslucht nog slechts 0,3 ppm (Veulemans en Masschelein, 1978) [$T_{1/2}$ snelle fase 10 min. $T_{1/2}$ langzame fase 125 min. (Nomiya en Nomiya, 1974)]. In totaal wordt 15-20% van het geresorbeerde toluen onveranderd uitgeademd (Cohr en Stockholm, 1979) binnen 12 uur.

4.4.2 Uitscheiding via de nieren

Van het opgenomen toluen wordt 60 à 70% via de nieren uitgescheiden in de vorm van hippuurzuur (Veulemans en Masschelein, 1979; expositie 50-100 ppm) binnen 16 uur. 10-20% wordt uitgescheiden in de vorm van het glucuronide-conjugaat (Srbova en Teisinger, 1953; expositie 72-532 ppm). In de vorm van fenol-derivaten (o- en p-cresol; glucuroniden en sulfaten) en van benzyl-alcohol wordt per stof maximaal 1% van de opgenomen hoeveelheid toluen in de urine uitgescheiden (EPA, 1983). Na de expositie neemt de hippuurzuur-

uitscheiding snel af. Nomiya en Nomiya (1979) bepaalden een halfwaardetijd voor hippuursuur in de urine van 117 minuten bij mannen.

4.5 INTERACTIES

Op basis van dierexperimentele gegevens is bekend dat benzeen, styreen en trichloorethyleen de omzetting van toluen vertragen (Ikeda, 1974); niet bij inhalatie van toluen met concentraties rond de 100 ppm.

Vermoedelijk beïnvloeden deze stoffen elkaars omzetting doordat ze alle vier in de lever een microsomale oxydatie ondergaan.

Uit dierexperimenteel onderzoek is van enkele geneesmiddelen bekend dat zij omzettingen in de lever aanzienlijk stimuleren. Zo wordt het metabolisme van toluen door fenobarbital versneld (Ikeda en Ohtsui, 1971; Mikulski en Wiglus, 1972). Dit bleek op een versnelde vorming van benzoëzuur te berusten. Het uiteindelijk resultaat was een versneld verdwijnen van toluen uit het bloed en een bescherming van de dieren tegen de narcotische werking van de stof. Uiteraard is hierbij een verhoogde uitscheiding van hippuursuur in de urine te verwachten en een geringe eliminatie via de longen. Remming van de omzettingen in de lever leidde tot een verhoging van de toxiciteit van toluen (Koga en Ohmiya, 1978).

Gelijktijdige toediening van ethanol verhoogt de concentratie in bloed van toluen en geeft een vertraging van de eliminatie (Wallen et al, 1984; Waldron et al, 1983). Bij personen die regelmatig alcohol gebruiken is de concentratie van toluen in bloed juist lager (Waldron, 1983).

Døssing et al (1984) constateerden dat bij gelijktijdige toediening van ethanol de excretie van hippuursuur en o-cresol afneemt. De concentratie van toluen in de eind-expiratoire lucht neemt toe. Eén en ander betekent dat bij biologische monitoring rekening dient te worden gehouden met de alcohol-consumptie.

4.6 BEPALING VAN DE BLOOTSTELLING BIJ DE MENS

4.6.1 Hippuursuur in de urine

Hippuursuur is een normaal bestanddeel van de urine. Het hippuursuur is een metaboliet van bepaalde voedselsoorten (voornamelijk vruchten) en van het voedsel-conserveringsmiddel Na-benzoaat. Bij personen die niet blootgesteld zijn aan toluen is de concentratie van hippuursuur in de urine zelden hoger dan 1,5 g/g kreatinine (WHO, 1981).

Als gevolg van de variabele opname van benzoëzuur via het voedsel bestaat er geen goede correlatie tussen de individuele blootstelling aan toluen en de hippuursuur-uitscheiding in de urine bij relatief lage concentratie. Wel bestaat er op groepsbasis een correlatie tussen de toluenbelasting en de hippuursuuruitscheiding (WHO, 1981; Angerer, 1983). De WHO (1981) heeft de resultaten samengevat van onderzoeken naar de relatie tussen de toluen-concentratie in de lucht en de hippuursuur-uitscheiding (tabel 2, zie Bijlage). Resultaten van onderzoeken die zijn gepubliceerd na 1980 zijn samengevat in tabel 3 (zie Bijlage). Op grond van de gegevens van tabel 2 heeft de WHO (1981), inachtnemend het feit dat er grote verschillen bestaan tussen de verschillende onderzoeken, voorgesteld voorlopig aan te houden, dat 2,5 g/g kreatinine in de urine verkregen aan het eind van de werktijd overeenkomt met een expositie gedurende 8 uur aan 100 ppm. Gegevens uit publikaties van na 1980 (tabel 3) geven geen reden om dit standpunt te herzien. 1,5 g/g kreatinine correspondeert met een expositie aan ongeveer 55 ppm gedurende 8 uur (tabel 3, Kono et al, 1985, zie Bijlage). Op basis van publikaties van Catalina en Chamoux (1980) en van Apostoli et al (1982) concludeerde de ACGIH (1984) dat biologische monitoring d.m.v. concentratie-metingen van hippuursuur in "spot-samples" en van exposities aan concentraties die lager zijn dan 50 ppm een onbetrouwbare methode is. Daarentegen blijkt uit een aantal studies dat de excretiesnelheid van hippuursuur in de urine gemeten gedurende de laatste vier uur van de werktijd minder varieert dan de concentratie in spot-samples. De excretiesnelheid is $0,3 \pm 0,1$ mg/min. bij niet-beroepsmatig blootgestelde personen. De excretiesnelheid blijkt zeer goed gecorreleerd te zijn met de expositie (ACGIH, 1984). Uit een aantal studies (Ogata et al, 1970; Wilczok en Bieniek, 1978; Veulemans en Masschelein, 1979; Veulemans et al, 1979; Gutewort et al, 1981) blijkt volgens de ACGIH (1984) dat een excretiesnelheid van 3 mg/min., bepaald aan de hand van urinemonsters die verzameld zijn gedurende de laatste 4 uur van de expositie, overeenkomt met een expositie van 100 ppm bij een matige inspanning (tabel 4, zie Bijlage). Gegevens van publikaties uit 1983 en 1984 (tabel 5, zie Bijlage) tonen echter een grote variatie. Beschouwt men alleen de gegevens verkregen uit industriële situaties dan is 3 mg/min als voorlopige indicatie-waarde te hanteren.

4.6.2 o-cresol in de urine

Een aantal onderzoekers heeft een relatie gevonden tussen de concentratie van o-cresol in de urine aan het einde van de werkperiode en de concentratie van toluen waaraan de arbeiders blootstonden (tabel 6, zie Bijlage).

Omgerekend naar een gelijke concentratie van toluen lopen de resultaten sterk uiteen (0,8-

4,6 mg/l bij 100 ppm). Voorgesteld wordt, gezien de sterke variatie in uitkomsten, om voorlopig geen biologische advieswaarde te baseren op de o-cresol uitscheiding.

4.6.3 Tolueen in veneus bloed

Bij personen die niet-beroepsmatig blootstonden aan tolueen zijn in het veneuze bloed concentraties van maximaal 0,015 mg/l gevonden (ACGIH, 1984). In een aantal onderzoeken is een correlatie gevonden tussen de expositie aan tolueen en de concentratie van tolueen in veneus bloed (ACGIH, 1984). Tabel 7 (zie Bijlage) geeft een overzicht van de resultaten van een aantal studies.

De ACGIH (1984) concludeerde dat de concentratie van tolueen in bloed een meer specifieke en gevoelige maat is voor de expositie aan tolueen dan hippuursuur in de urine. Aanbevolen werd de methode te hanteren bij exposities aan concentraties van tolueen die lager zijn dan 50 ppm. Expositie aan 100 ppm gedurende 8 uur zou overeen komen met 1,0 mg tolueen per liter bloed, bepaald tegen het eind van de werktijd.

Daarentegen hanteert de DFG (W.-Duitsland) een waarde van 1,7 mg/l voor een expositie aan 100 ppm (gebaseerd op het onderzoek van Angerer, 1983). Eén en ander illustreert de onzekerheid die heerst op dit gebied. Lauwerijs (1983) concludeerde op basis van gegevens in de literatuur dat gedurende lichte arbeid expositie aan 100 ppm zal leiden tot een concentratie van 1,1 mg/l bloed. Op grond van de hier gepresenteerde gegevens is de Werkgroep van Deskundigen van mening dat meer gegevens nodig zijn alvorens een verantwoorde advieswaarde gegeven kan worden.

4.6.4 Tolueen in uitgeademde lucht

De tolueen-concentratie in de eind-expiratoire lucht is gecorreleerd met de concentratie van de ingeademde lucht, tijdens expositie (ACGIH, 1984). Tabel 8 (zie Bijlage) geeft een overzicht van de resultaten van een aantal onderzoeken met experimentele exposities.

In industriële situaties zijn de volgende resultaten verkregen

ingeademde concentratie van tolueen	aantal personen	eind-expiratoire conc. v. tolueen	referentie
49 - 7,2 ppm	20 (14 ♀)	19,4% van de inge- ademde concentratie	Apostoli et al (1982)
13 - 26 ppm	85 ♂	± 20%	Brugnone et al (1980)

Geconcludeerd wordt dat in experimentele situaties in rust de eind-expiratoire concentratie (Ca) ongeveer 20% à 30% is van de concentratie van de ingeademde lucht (Ci). Bij inspanning neemt Ca toe tot ongeveer 30% à 40%. Gemeten in industriële situaties komt de Ca overeen met ongeveer 20% van de Ci. De ACGIH (1984) noemt het meten van de Ca als biologische monitoring een redelijk goede ("fair") methode en houdt ook voor de Ca 20% aan van de Ci.

5. EFFECTEN

5.1 EXPERIMENTEN MET DIEREN

5.1.1 Acute effecten

<u>Inhalatie:</u>				
muizen	5500-7000 ppm (20.700-26.000 mg/m ³)	6-7 uur	LC50	Bonnet et al (1979), Svirbely et al (1943)
ratten	4000 ppm (8800 ppm ("tolueen con- centraat") (15.000 mg/m ³)	4 uur	LC50	Carpenter et al (1976b)
cavia's	4000 ppm (15.000 mg/m ³)	4 uur	2 v.d. 3 dieren dood	Smyth en Smyth (1928)
<u>Orale expositie</u>				
ratten	6 - 7,5 g/kg		LD50	Kimura et al (1971), Smyth et al (1969a), Withey and Hall (1975).
<u>Dermale expositie</u>				
konijnen	14,1 ml/kg (= 12,2 g/kg)		LD50	Smyth et al (1969a).

Alle bestudeerde diersoorten vertoonden bij expositie aan toenemende concentraties van tolueen achtereenvolgens irritatie van slijmvliezen, gestoorde coördinatie, mydriasis, narcose, tremoren, uitputting, anesthesie en vervolgens trad de dood in (EPA, 1983). Applicatie van tolueen op de huid (clipped caviahuid) leidt tot degeneratieve veranderingen (Kronevi et al, 1979).

5.1.2 (Sub)chronische toxiciteit

Effecten op het zenuwstelsel: effecten op het gedrag

De meest uitgesproken effecten bij dieren als gevolg van expositie aan tolueen hebben betrekking op het centrale zenuwstelsel. Depressie van het centraal zenuwstelsel is één van de effecten (EPA, 1983). Uit een aantal onderzoeken volgt dat sub-chronische of chronische expositie aan 1000 ppm tolueen een no-effect-level vormt (voor ratten, cavia's, honden) ten aanzien van eenvoudig waarneembare effecten zoals narcose en beïnvloeding van de "avoidance" reflex (EPA, 1983).

Meer verfijnd onderzoek toont echter wel effecten aan op het centraal zenuwstelsel bij expositie aan concentraties die lager zijn dan 1000 ppm.

Horiguchi en Inoue (1977) stelden muizen bloot aan 0, 1, 10, 100 of 1000 ppm, 6 h/d, 20 dagen achtereen. Getest in loopraden bleef de 1 ppm groep na 10 dagen achter in activiteit bij de controles. De andere groepen bleven al na 6-8 dagen achter.

Gusev (1967) nam veranderingen waar in de chronaxie van motorische zenuwen van ratten die continue geëxposeerd werden aan 4 ppm tolueen gedurende 85 dagen.

De resultaten in de twee laatste hierboven beschreven studies staan ter discussie aangezien de effecten zijn waargenomen bij concentraties die veel lager zijn dan de concentraties waarbij doorgaans nog een effect wordt gevonden.

Effecten op de nier en de luchtwegen

Effecten op de nier als gevolg van chronische expositie aan tolueen met concentraties lager dan 600 ppm zijn niet beschreven.

Oettingen et al (1942) vonden bij ratten tekenen van luchtwegirritatie als gevolg van expositie aan 200 ppm, 7 uur per dag, 5 dagen per week gedurende 15 weken.

Effecten op de lever

Histologische schade aan de lever is alleen geconstateerd als gevolg van exposities aan concentraties die hoger waren dan 1000 ppm (EPA, 1983).

Elovaara et al (1979) exposeerden ratten aan 300 ppm tolueen 6 uur per dag, 5 dagen per week gedurende 15 weken. De cytochroom P-450-fractie in de lever was gedurende die 15 weken verhoogd. Ethoxy-coumarine-O-deethylase en UDP-glucuronosyltransferase waren aan het eind van de expositie verhoogd.

Ungvary et al (1980) exposeerden mannelijke ratten aan 265 ppm toluen, 6 uur per dag, of aan 929 ppm of 1592 ppm toluen (8 uur per dag). Vrouwelijke ratten werden alleen blootgesteld aan 265 ppm. Er werd 5 dagen per week gedurende 6 maanden geëxposeerd (aan "analytical grade" toluen). Het gewicht van de lever nam bij alle doses toe. Er werden geen abnormale histologische veranderingen waargenomen. Wel trad proliferatie op van endoplasmatisch reticulum. De activiteit van cytochroom P-450, van aniline hydroxylase en van amino-pyrene N-demethylase nam toe. Deze veranderingen waren reversibel en onafhankelijk van de duur van de expositie. De veranderingen werden geïnterpreteerd als een adaptatie. Er was geen effect op de SGOT en de SGPT-activiteit. De auteurs concludeerden dat subchronische expositie aan toluen geen hepatotoxisch effect heeft.

Samenvattend: Er worden tekenen gevonden dat in de lever enzymsystemen worden geïnduceerd door expositie aan 250 à 300 ppm. Vooral nog worden deze inducties als niet nadelig voor de gezondheid beschouwd.

Effecten op het bloed en op de bloedvormende organen

Takeuchi (1969) exposeerde ratten aan 200, 1000 of 2000 ppm toluen, 8 uur per dag gedurende 32 weken. De zuiverheid van het toluen was 99,9% en het bevatte minder dan 0,2 ppm benzeen. Bij dieren die geëxposeerd werden aan 2000 ppm trad gedurende de expositie een voorbijgaande leucocytose en eosinofilie op. Bij dieren die werden blootgesteld aan 200 of 1000 ppm trad alleen een voorbijgaande eosinofilie op.

Horiguchi en Inoue (1977) stelden muizen bloot aan 0, 1, 10, 100 of 1000 ppm, 6 h/d, 20 dagen achtereen. De groepen van 10, 100 en 1000 ppm hadden minder trombocyten in het bloed, de groepen met 100 en 1000 ppm ook minder erythrocyten. Halverwege het experiment vertoonden alle groepen een leucocytose, die na afloop verdween behalve bij de 1000 ppm groep.

Von Oettingen et al (1942b) exposeerden ratten aan 200 tot 5000 ppm toluen (< 0,01% benzeen) 7 uur per dag, 5 dagen per week, gedurende 5 tot 6 weken. Er trad geen anemie op en er werden geen veranderingen waargenomen in het beenmerg of de milt. Expositie aan 2000 en 5000 ppm gaf een tijdelijke lymfopenie en een afname van de witte bloedcellen. Expositie van honden aan 400 ppm, 7 uur per dag gedurende 5 dagen veroorzaakte een tijdelijke lymfocytose.

Braier (1973) gaf konijnen 6 dagen lang dagelijks subcutaan toluen (1 ml/kg = 0,87 g/kg). De eerste dag zag hij een geringe leucopenie, daarna ontstond er een leucocytose. Het beenmerg bleef normaal. Een viermaal zo hoge dosis gaf na 1 dag leucopenie, gevolgd door een sterke

leucocytose. Deze dieren stierven aan het einde van de tweede dag.

Bij de dierexperimenten zijn de gebruikte doseringen, toedieningswijzen en species zo verschillend dat uit de resultaten geen coherent beeld naar voren komt. Gezien de tegenstrijdige uitkomsten is er vooralsnog ten aanzien van effecten op het bloed bij dieren geen definitief oordeel te vellen. De EPA (1983) laat de mogelijkheid open dat er toch effecten optreden op het bloed en de bloedvormende organen.

Embryotoxiciteit

Expositie via inhalatie

Hudak en Ungvary (1978), exponeerden zwangere muizen aan 133 of 400 ppm, 24 uur per dag, gedurende de 6e t/m de 13e dag van de zwangerschap. Zwangere ratten werden geëxponeerd aan 266 ppm, 8 uur per dag, gedurende de 1e t/m de 21e dag van de zwangerschap of aan 400 ppm, 24 uur per dag, gedurende de 1e t/m de 8e dag of gedurende de 9e t/m 14e dag van de zwangerschap.

De muizen die werden blootgesteld aan 400 ppm stierven allemaal binnen 24 uur na de expositie. De jongen van de overige muizen vertoonden een verlaagd geboortegewicht. De overleving van ratten blootgesteld aan 400 ppm was ook afgenomen. Jongen van ratten die werden blootgesteld aan 400 ppm gedurende dag 9 t/m dag 14 hadden meer skelet-afwijkingen (gefuseerde sternbrae, extra ribben). Jongen van ratten uit de 2 andere expositiegroepen vertoonden tekenen van een vertraagde skelet-rijping (weinig verbeende sternbrae en een 2-delig wervellichaam). De conclusie van de auteurs was dat toluene geen teratogene effecten heeft.

Tatra et al (1979) exponeerden 20 zwangere ratten aan 266 ppm toluene, 24 uur per dag, gedurende dag 7 t/m dag 14 van de zwangerschap; 22 zwangere ratten dienden als controle. De foeten werden op de 22e dag van de zwangerschap onderzocht. De overleving van de moeder werd niet beïnvloed door de expositie. Hoewel Tatra et al concludeerden dat toluene in dit experiment niet teratogeen was, was er sprake van een vertraagde skelet-rijping ($p < 0,05$).

Litton Bionetics, Inc. (1978) zagen na expositie van zwangere ratten aan 100 of 400 ppm, 6 uur per dag, gedurende dag 6 t/m dag 15 van de zwangerschap bij de jongen geen toegenomen incidentie van viscerale afwijkingen of skelet-afwijkingen. De moedersterfte was niet toegenomen.

Expositie via een maagsonde

Nawrot en Staples (1979) dienden via een maagsonde aan zwangere muizen 0,3, 0,5 of 1,0 ml toluen/kg/dag toe (respectievelijk 0,26; 0,43 of 0,87 g/kg/dag) op dag 6 t/m dag 15 van de zwangerschap. Als vehiculum werd katoenzaad-olie gebruikt. Bij de jongen geboren uit muizen die waren blootgesteld geweest aan 1 ml toluen per dag nam de incidentie toe van gespleten verhemeltes t.o.v. de incidentie bij controles. Dit effect zou volgens de auteurs niet het gevolg zijn van een vertraagde ontwikkeling. Ook nam het foetale gewicht af en de embryonale sterfte was groter.

De publicatie is een abstract zodat aan de hier gepresenteerde gegevens geen definitieve conclusies verbonden kunnen worden. Bovendien betreft het hier bijzonder hoge exposities.

Resumerend: Een conclusie uit deze reeks van waarnemingen is gezien de hoge exposities, moeilijk te trekken; nader onderzoek is op dit gebied gewenst.

Genotoxische effecten

1) De groei-inhibitie-test bij bacteriën.

Met deze test kan beoordeeld worden of een stof DNA-schade veroorzaakt. Toluën is getest op E. Coli en Salmonella typhimurium-stammen. De uitkomsten waren negatief (EPA, 1983).

2) Testen op genmutaties bij bacteriën en gisten.

In deze testen (S. typhimurium, E. Coli en S. cerevisiae) is voor toluën, met en zonder metabole activatie, geen mutagene activiteit aangetoond (EPA, 1983).

3) Drosophila Melanogaster.

Toediening via het voedsel van 500 en 1000 ppm toluën aan Drosophila mannetjes leidde niet tot een positieve recessief letaal test (Donner et al, 1981).

4) Test op mutaties in de "mouse-lymphoma" test.

Ook in deze test waren de resultaten negatief (EPA, 1983).

5) Testen op chromosomale mutaties (EPA, 1983).

a) Micronucleus-test bij de muis: negatief. Bij twee latere onderzoeken bij muizen is de test wel positief (200 mg/kg per maagsonde; Feldt et al, 1985); (1x of 2x 0,5 ml/kg b.w. i.p. na voorafgaande i.p. injectie van een inducer of inhibitor van cytochroom P-450; Mohtashamipur et al 1987).

b) Dominant letaal test bij de muis: negatief.

- c) In vitro-testen met ovarium-cellen van hamsters en humane lymfocyten vertoonden niet meer SCE's indien begast met tolueen.
- d) Studies van chromosoom aberraties
Ook deze studies verschaften geen gedegen aanwijzingen dat tolueen een effect heeft op het genetisch materiaal (zie Bijlage II).

Resumerend: Op grond van uitgebreid onderzoek, zowel met micro-organismen als met zoogdiercellen in vitro en in vivo, blijkt niet dat tolueen een genotoxische werking bij dieren heeft.

Carcinogeniteit

Inhalatie

Ratten werden blootgesteld aan 30, 100 of 300 ppm tolueen, 6 uur per dag, 5 dagen per week gedurende 24 maanden. Het aantal neoplasma's was niet toegenomen (Gibson en Hardisty, 1983).

Ook studies van de IRDC (1981a,b) en Ungvary et al (1980) leverden een negatief resultaat op.

Expositie via een maagsonde

Maltoni et al (1983) dienden aan 80, 7-weken oude ratten (40 ♂ en 40 ♀) éénmaal per dag via een maagsonde 500 mg tolueen (met als dragerstof olijfolie) per kg lichaamsgewicht toe, 4 à 5 dagen per week gedurende 104 weken. De dieren werden bestudeerd na hun spontane dood. Het aantal dieren met tumoren was niet groter dan het aantal dieren met tumoren in een controlegroep.

Expositie na toediening op de huid

hoeveelheid tolueen	tijdsduur	aantal dieren	carcinogeniteit	referentie
-	3x/week, gehele leven	54 muizen	negatief	Poel (1963)
6 µl (= 5,2 mg)	2x/week, 50 weken	20 muizen	negatief	Coombs et al (1973)
0,05-0,1 ml (= 44-88 mg)	2x/week, 52 weken	150 muizen		Doak et al (1976)
16-20 µl (= 14-17,4 mg)	2x/week, 72 weken	30 muizen	negatief	Liinsky en Garcia (1972)

Conclusie: Tolueen induceert geen tumoren in ratten na inhalatoire of orale blootstelling en in muizen na dermale blootstelling.

Tolueen wordt daarom als niet carcinogeen voor ratten en muizen beschouwd.

Promotie-werking

Frei en Stephens (1968) appliceerden bij 60 muizen éénmalig 7,12-dimethyl-benz(a)anthraceen (DMBA) op het oor (0,1 ml van een 1,5%-oplossing in minerale olie). DMBA is een krachtig initiator. Vervolgens werd gedurende 20 weken, 2 keer per week 0,1 ml zuiver tolueen op dezelfde plaats van de huid geapliceerd. Van de 35 overlevende muizen hadden 4 muizen (11%) huidtumoren. In totaal waren er 7 huidtumoren. Van de 30 dieren die alleen éénmalig werden behandeld met DMBA overleefden 23 dieren. 1 muis (d.i. 4%) ontwikkelde een huidtumor. De hier gepresenteerde gegevens suggereren een promotie-werking van tolueen. Gezien het feit dat het hier om één publikatie gaat is nader onderzoek nodig om de resultaten te verifiëren.

5.2 EFFECTEN BIJ DE MENS

5.2.1 Acute exposities

Effecten op het centraal zenuwstelsel

De klassieke experimenten van Carpenter et al (1944) en Von Oettingen et al (1942), waarbij proefpersonen in rust tot 8 uur lang werden blootgesteld aan toluene concentraties tot 800 ppm, hebben geleerd dat de verschijnselen die optreden overwegend berusten op inwerking van de stof op het CZS. Later is dit bevestigd (Ogata et al, 1970; Gamberale en Hultengren, 1972). Ook waarnemingen bij blootgestelde werknemers zijn hiermee in overeenstemming (Münchinger, 1963; Buringh et al, 1974) - al kan men daar niet spreken van -uitsluitend- kortdurende blootstelling. Tenslotte blijkt ook uit de verschijnselen die optreden bij zogenaamde "glue-sniffers", lieden die verslaafd zijn aan het inhaleren van de damp van oplosmiddelen, soms pure toluene, dat het CZS het meest gevoelig is voor deze stof. Ook bij dit laatste kan men in vele gevallen beter spreken van langdurende dan van kortdurende blootstelling.

Een aparte plaats wordt ingenomen door de gevolgen van acute blootstellingen aan zeer hoge concentraties t.g.v. bedrijfsongevallen. Bij de bedrijfsongevallen staat de bedwelmende (= CZS-) werking van toluene altijd op de voorgrond, maar daarbij blijft het niet. Reisin et al (1975) meldde een ongeval waarbij een man na 18 uur in een plas toluene te hebben gelegen bewusteloos werd aangetroffen. Bij opname had hij een "non-oliguric renal failure" t.g.v. myoglobulinurie door spierafbraak. Hij had een sterke hyperkalemie en ontwikkelde tekenen van uraemie. Hij had voorts in het röntgenbeeld tekenen van een pneumonitis. De man herstelde geheel en had na 2 en 6 maanden geen afwijkingen.

Longley et al (1967) beschreven twee ongevallen waarbij in totaal 26 mannen waren betrokken. Gevoelens van intoxicatie en moeilijkheden met de ademhaling gingen hierbij vooraf aan bewusteloosheid. Geen lichamelijke afwijkingen werden gevonden na afloop en de mensen herstelden snel.

Tenslotte dient nog vermeld te worden dat dodelijke ongevallen zijn voorgekomen bij glue-sniffers als gevolg van expositie aan toluene.

Dosis-werkings-relaties worden vanaf bladzijde 22 besproken.

Prikkeling van slijmvliezen

In de publikatie van Carpenter et al (1944) wordt melding gemaakt van lichte slijmvliesprikkeling van ogen en neus, die met toename van de concentratie (tot minstens 400 ppm) niet duidelijk sterker worden.

Effecten op de ogen

Afgezien van de hierboven genoemde slijmvliesprikkeling bestaat bij de ogen het gevaar van tolueenspatten. Dit veroorzaakt een lokale irritatie en conjunctivitis, die als regel niet ernstig is en slechts van korte duur (Wolf et al, 1956).

Effecten op de huid

Tolueen ontvet de huid, waardoor dermatitis kan optreden (Gerarde, 1960; Browning, 1965). Blootstelling aan tolueen had plaats bij de patiënt van Reisin et al (1975), die 18 uur in een plas tolueen lag. Deze man vertoonde ernstige huidlaesies die als "verbrandingen" werden beschreven en zonder complicaties genazen.

Dosis-werkings-relaties

Tabel 9 (bijlage) geeft een overzicht van effecten bij de mens als gevolg van blootstelling aan verschillende niveaus van tolueen, zoals die op de werkplek kunnen voorkomen. Het betreft hier experimentele, kortdurende exposities. De resultaten kunnen als volgt worden samengevat (Tabel 10).

Gezien de geringe effecten bij expositie aan 50 en 100 ppm en gezien het kleine aantal proefpersonen in het onderzoek van Oettingen et al (1942a,b) is niet duidelijk of de vermelde effecten een gevolg zijn van de expositie. De betekenis voor de gezondheid van de EEG-veranderingen gevonden in het onderzoek van Gusev (1965) bij expositie aan 0,27 ppm gedurende 6 minuten zijn niet duidelijk. Aangezien uit andere publikaties geen effecten bekend zijn als gevolg van deze "geringe" expositie kunnen aan de verkregen resultaten geen conclusies verbonden worden.

Anderson et al (1983) zagen na expositie van 16 vrijwilligers aan 100 ppm gedurende 7 uur geen effecten op psychometrische testen; wel namen subjectieve klachten significant toe. Gemeld wordt slechts dat de gemelde klachten door ongeveer de helft van de personen ervaren worden en wel in geringe mate tot matig. Niet vermeld en niet te achterhalen is of 2-zijdig is getoetst.

Hyden et al (1983) exposeerden 15 vrijwilligers aan 103-148 ppm gedurende 70 minuten. (In de publikatie wordt ook een andere concentratie vermeld). Twee van de zes vestibulo-oculomotorische tests verslechteren (P2).

Baelum et al (1985) die 41 vrijwilligers, waarvan ongeveer de helft uit drukkers bestaat, aan 100 ppm gedurende 6,5 uur exponeren zien optreden van subjectieve klachten. Ook verslechteren 3 van de 31 psychometrische tests.

Dick et al (1984) die 1 van de 3 psychometrische tests als gevolg van expositie aan 100 ppm gedurende 4 uur zagen verslechteren (P2) zijn terughoudend t.a.v. de betekenis van dit resultaat. Een reden te meer om de resultaten te relativiseren is naar hun mening het feit dat bij expositie aan 100 ppm in slechts enkele onderzoeken een effect gevonden is.

Resumerend: In een aantal onderzoeken zijn effecten (vooral subjectieve klachten) beschreven na expositie aan 200 ppm en hoger gedurende een aantal uren. In een beperkt aantal studies zijn effecten (optreden van subjectieve klachten en verslechteren van psychometrische tests) beschreven na expositie aan 100 ppm gedurende enkele uren (minimaal 70 minuten). Op grond van de gegevens is het niet mogelijk aan te geven wat de invloed is van de tijdsduur op het al of niet optreden van effecten bij een bepaalde concentratie.

Chronische toxiciteit

Effecten op het centraal zenuwstelsel

De meeste informatie over gezondheidseffecten als gevolg van langdurige expositie aan tolueen is afkomstig van observaties aan snuivers, die tolueen als een psychotropisch agens gebruiken. Personen die tolueen snoven gedurende 3 tot 5 jaar vertoonden stoornissen in verstandelijk en emotioneel functioneren en in functies van het autonome zenuwstelsel.

De effecten zijn veelal reversibel na het staken van de expositie, maar in een aantal situaties leidde langdurig tolueen-snuiven tot permanente encephalopathie en hersenatrofie (EPA, 1983). De exposities aan tolueen door snuiven zijn veel hoger dan in beroepsexposities daar snuivers ernaar streven hoeveelheden van tolueen te inhaleren die subjectieve sensaties geven gebaseerd op de narcotische en psychotropische effecten en waarbij kortstondig periodes van bewustzijnsverlies niet zeldzaam zijn.

Press en Done (1967) schatten dat de concentratie van tolueen die bij het snuiven wordt ingeademd tot 10.000 ppm kan bedragen. Daarnaast is er zelden sprake van expositie aan zuiver tolueen maar van expositie aan slecht omschreven mengsels.

De voornaamste klachten in beroepssituaties betreffen: hoofdpijn, matheid, algemene zwakte, gestoorde coördinatie en geheugenfunctie, misselijkheid, gebrek aan eetlust. Onduidelijk is of de effecten zijn toe te schrijven aan de directe narcotiserende werking van tolueen, dat aanwezig is in het lichaam of dat de effecten blijvende functionele gevolgen zijn van doorgeemaakte exposities.

Niet onvermeld mag blijven het organisch hersensyndroom. Vooral in Skandinavische literatuur wordt aangenomen dat langdurende beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen, o.a. bij schilders, de oorzaak kan zijn van het organisch hersensyndroom. Tolueen was of is veelal

bestanddeel van deze oplosmiddelen.

Dosis werkings-relaties (Tabel 11, bijlage)

Yin et al (1987) lieten 94 personen (38 0, 56 0+) werkzaam in een fabriek of fabrieken in China een vragenlijst invullen over o.a. klachten. Het aantal vragen over subjectieve klachten was groter dan 25. Gemiddeld was men 7 jaar werkzaam geweest. De expositie aan toluen was voor de hele groep 43 ± 22 ppm.

Eveneens was sprake van expositie aan benzeen (gemiddeld $1,3 \pm 2,6$ ppm). Niet aangegeven is hoe vaak en over welke periode gemeten is.

Vergeleken met een controle-groep (87 personen) werden meer klachten o.a. hoofdpijn, keelpijn, sufheid gemeld die tijdens het werk zouden optreden, en werden meer klachten gemeld die het afgelopen halve jaar opgetreden zouden zijn. Gezien de summiere wijze van rapportage is het niet mogelijk de hier vermelde effecten persé aan toluen te wijten, de klachten zouden ook veroorzaakt kunnen zijn door andere omstandigheden op de werkplek(ken). Niet duidelijk is hoe representatief de opgegeven toluenconcentraties zijn.

Kempe et al (1980) onderzochten 24 arbeiders (met een leeftijd van gemiddeld 36 jaar) die werkzaam waren in een diepdrukkerij. De via "personal air sampling" gemeten toluen concentratie was gemiddeld 62 ppm (238 mg/m^3). Als contrôle fungeerden 8 handzetter. De expositie-duur is niet aangegeven. Onderzocht werd de "actuele psychofysische status" en onderzoek werd gedaan m.b.v. 4 psychologische tests; de eenvoudige reactie-tijd, de keuze-reactie-tijd, tachistoskopisch onderzoek en de getal-zoek-test. De prestaties in de 4 testen waren van de aan toluen geëxponeerde personen slechter dan van de controle-personen maar de verschillen waren niet significant, dit ondanks een gelijktijdige belasting van 87-96 dB waaraan de werkers in de diepdrukkerij blootstonden.

Struwe en Wennberg (1983) onderzochten 37 arbeiders die werkzaam waren in een drukkerij. De werkers inhaleerden een mengsel dat voor ongeveer 90% uit toluen bestond. Verder kwamen xyleen en benzine voor (1-9%). Gedurende 10 jaar is de toluen-concentratie gemeten en de concentratie kwam gemiddeld ongeveer overeen met de Zweedse TLV (80 ppm). Kortstondige piekwaarden kwamen voor tot wel 1000 ppm. De leeftijd van de arbeiders varieerde van < 25 jaar (9 personen) tot 65 jaar (56-65 jaar: 4 personen). Niet vermeld is wat de expositie-duur is. Als controlegroep fungeerden 80 personen en een subgroep van die 80 personen (37 personen, age matched).

Bij de geëxponeerde groep werd geen verhoogde drempel voor de vibratie-zin gemeten, kwamen afwijkende EEG's niet in een groter aantal voor en psychopathologische symptomen als

slapeloosheid, angst, concentratiestoornissen kwamen niet frequenter voor. Van de geleidingssnelheden en de amplitude's van de actiepotentialen van de n.medianus, de n.suralis en de n.peroneus was alleen de amplitude van sensorische actie-potentiaal van de n.suralis verlaagd: $3,87 \pm 2,14$ (μV) versus $11,82 \pm 7,95$ (μV) bij de controles. Volgens de auteurs is dat binnen de normale spreiding.

De gevonden elektrofysiologische verschillen zijn niet aan te merken als een klinisch relevant effect. Over het geheel suggereren de resultaten dat bij expositie aan 80 ppm geen effecten op het centraal zenuwstelsel optreden.

Iregren (1982) onderzocht aan de hand van 11 psychologische tests 34 arbeiders in een diepdrukkerij. Volgens metingen verricht tussen 1974 en 1979 daalde de concentratie van toluene voortdurend van ongeveer 150 ppm tot rond de 50 ppm. Hogere concentraties (niet nader vermeld) deden zich zo nu en dan op sommige werkplekken voor. Uitgesloten van het onderzoek werden werkers die aan andere oplosmiddelen en lood hadden blootgestaan. De leeftijd van de werkers was 38 ± 12 jaar en de expositieduur was 16 ± 10 jaar (bereik 3-32). Van de controlepersonen was de leeftijd 39 ± 11 jaar. De drukkers werkten in ploegendiensten die om de 2 weken wisselden. De werkers werden onderzocht op de 11e dag van een 14-daagse periode. Van de 11 testen was alleen de eenvoudige reactie-tijd bij de geëxponeerde werkers verlengd ($p < 0,01$; 276 ± 42 m/sec versus 238 ± 32 m/sec). Voor wat betreft de expositieduur bestond er geen dosis werkingsrelatie. Volgens de auteurs is het onwaarschijnlijk dat de slechtere reactie-tijd te verklaren zou zijn als zijnde het gevolg van het werken in ploegendiensten. [Aangezien er maar 1 van de 11 tests slechter was dan verwacht is hier sprake van een wel zeer zwakke aanwijzing dat bij de genoemde expositie effecten op het CZS zouden optreden.]

Coscia et al (1983) onderzochten 53 arbeiders, werkzaam in een rotatiedrukkerij. De tolueneconcentraties varieerden van 110-420 ppm (gemiddeld 295 ppm). De luchtmonsters bevatten 2-5% heptaan. De arbeiders waren gemiddeld 42,2 jaar (bereik 23-60 jaar) en waren gedurende gemiddeld 11,2 jaar werkzaam. Er is geen gebruik gemaakt van een controle-groep. Door middel van het opwekken van nystagmus werden bij 15 van de 53 arbeiders vestibulaire stoornissen aangetoond. Ook werden bij de 15 arbeiders geringe audiometrische veranderingen waargenomen, vooral bij de langdurig geëxponeerde arbeiders. [Aangezien geen gebruik is gemaakt van een controle-groep kunnen aan resultaten geen definitieve conclusies verbonden worden].

Münchinger (1963) onderzocht 110 werkers die in diepdrukkerijen aan toluene blootgesteld waren. Hij maakte daarbij gebruik van een aantal psychologische tests. Onderscheid werd

gemaakt tussen "drukkers", gemiddeld 42 jaar oud en blootgesteld aan gemiddeld 300 ppm gedurende gemiddeld 18 jaar, en "hulp-drukkers", gemiddeld 44 jaar oud en blootgesteld aan gemiddeld 430 ppm gedurende gemiddeld 12 jaar. Van de drukkers vertoonde 21% het symptomencomplex dat als Korsakow syndroom of organisch hersensyndroom bekend is. Van de hulpdrukkers vertoonde 40% dit syndroom. De Rorschach test was in 83% van de gevallen consistent met de gestelde diagnose van psychosyndroom. [Dit laatste gegeven is een ondersteuning van de klinische bevindingen. Niet duidelijk wordt wat de prevalentie is van het Korsakow-syndroom onder niet-blootgestelde personen van vergelijkbare leeftijd. Het Korsakow-syndroom is o.a. gekenmerkt door vermindering van oorspronkelijkheid in het denken, moeilijkheden met het vinden van woorden, snelle vermoeibaarheid van de intellectuele functies en affectlabiliteit. In de publicatie wordt niets gezegd over het interval tussen de laatste blootstelling aan tolueen en het onderzoek van de mensen. Het aantal drukkers en hulpdrukkers is niet genoemd. Over eventueel alcohol-gebruik wordt in de publikatie niets vermeld.]

Het perifere zenuwstelsel

Heuser (1968) en Goto et al (1974) noemden tolueen snuiven als een mogelijke oorzaak van een perifere neuropathie. Boor en Hurtig (1977) vonden bij één van hun patiënten die ernstige CZS-verschijnselen had door tolueen snuiven, een volkomen normaal electromyogram en een normale snelheid van zenuwgeleiding in alle vier ledematen. Deze laatste auteurs wezen er op dat de patiënt van Heuser in feite bij elektrisch onderzoek ook een normaal perifere zenuwfunctie had en dat Heuser's diagnose perifere neuropathie onterecht was. Boor en Hurtig wezen er bovendien op dat Goto et al (1974) geen aandacht besteedden aan het feit dat al hun patiënten behalve tolueen ook n-hexaan hadden ingeademd, een stof die bekend is vanwege het veroorzaken van perifere neuropathieën. AuBuchon et al (1979) wezen er op dat in de gepubliceerde gevallen van perifere neuropathie bij snuivers, er altijd alifatische ketonen in het spel zijn. Een literatuur-recherche uitgevoerd door de EPA (1983) leverde geen publikaties op van perifere neuropathie bij "glue-sniffers", die uitsluitend tolueen inhaleerden.

Effecten op de nieren

Beirne en Brennan (1972) viel het op dat bij lijders aan chronische glomerulonephritis zeer vaak in de geschiedenis langdurige expositie aan organische oplosmiddelen voorkomt. Deze waarneming is door hemzelf en door Zimmerman et al (1975) en door Lagrue (1976) bevestigd.

Ravnskov (1978, 1979) en Ravnskov et al (1979 a en b) rapporteerden resultaten van epidemiologische studies naar de voorgeschiedenis van patiënten met glomerulonephritis. Ze vonden in alle groepen patiënten met deze ziekte een frequenter voorkomen van expositie aan organische oplosmiddelen dan in controlegroepen. Ook Kjuus en Wetterhuus (1978) beschreven 2 patiënten met glomerulonephritis en intensieve blootstelling aan organische oplosmiddelen in de anamnese. Er zijn wellicht twee aanduidingen dat het niet in de eerste plaats om toluen gaat: (1) vele anamneses gaan terug tot een blootstellingsperiode die, althans ten dele, valt in een tijd dat zuivere toluen in vele - vooral vaak kleinere - werkplaatsen nog niet werd aangetroffen en (2) nogal eens wordt in de anamnese gesproken van "fuels" en daarbij denkt men zeker niet aan toluen. Overigens zou het zeer goed kunnen dat meerdere typen organische oplosmiddelen deze nierafwijking doen ontstaan.

Bij de opzettelijke inhalatie van toluen-bevattende lijmen zijn tekenen waargenomen van nierdysfunctie. Hematurie en proteïnurie zijn de veelvuldigst waargenomen symptomen van nierdysfunctie (EPA, 1983). Er bestaan een aantal rapportages van metabole acidose als gevolg van toluen-snuiven (EPA, 1983).

De lever

Grabsky (1961), Heuser (1968) en O'Brien et al (1971) vonden een gestoorde leverfunctie bij snuivers na excessieve blootstelling aan toluen. Alleen in het geval van Grabsky kon blootstelling aan andere oplosmiddelen naar redelijkheid worden uitgesloten. Publicaties over bedrijfsmatige expositie leren dat er soms veranderingen in de leverfunctie worden gevonden. Szadkowski et al (1976) onderzochten 94 rotogravure werkers blootgesteld aan 18-500 ppm toluen en vergeleken die met een groep van 30 niet-blootgestelde personen. De enige significante verschillen betroffen verlagingen van bilirubine en alkalische fosfatase in urine. Echter, de bij de geëxponeerde arbeiders gemeten alcohol-percentages in het bloed varieerden tussen de 0,02 en 0,07%.

In een rapport van de EPA (EPA, 1983) wordt geconcludeerd dat in de regel in publicaties over chronische beroepsexposities aan toluen geen relatie geconstateerd wordt met een abnormale lever-functie.

Effecten op het bloed en de bloedvormende organen

Ook zeer zuiver toluen bevat benzeen; tot aan het eind van de 50-er jaren bedroeg dit gehalte vaak vele procenten. Daarna is men op grond van de gevaren van benzeen voor de gezondheid, hogere eisen aan toluen gaan stellen. Sinds de zestiger jaren bevat ook industrieel

gebruikt toluen slechts hoogstens enkele tienden van procenten. De anaemiën die vroeger nogal eens werden toegeschreven aan toluen expositie waren stellig het gevolg van de bijmenging met benzeen. Men dient - wat betreft de gevolgen van chronische blootstelling aan toluen - zeer voorzichtig te zijn met epidemiologische gegevens van voor 1960. Veel werk is gedaan om na te gaan of het tegenwoordig gebruikte, beter gezuiverde toluen risico's voor bloedafwijkingen met zich mee brengt. De meeste onderzoeken wijzen uit dat toluen in beroepsmatige exposities niet toxisch is voor het bloed of het beenmerg (Bänfer, 1961; Capellini en Alessio, 1971; Sahr, 1971; Matsushita et al, 1975)(EPA, 1983). Wel zijn hematologische afwijkingen zo nu en dan gemeld bij snuiven van toluen bevattende lijmen en verdunners (EPA, 1983). De samenstelling van de lijmen is echter een open vraag.

Embryotoxiciteit

Euler (1967) rapporteerde over 2 vrouwen die waren blootgesteld aan toluen (ca. 100 ppm) en trichloorethyleen (ca. 75 ppm) en kinderen ter wereld brachten met multiple congenitale misvormingen.

Toutant en Lipman (1979) hebben melding gemaakt van een snuifster ("primarily toluene"), die eveneens een kind baarde met velerlei misvormingen. Deze laatste auteurs spreken dan ook, naar analogie met het bekende "fetal alcohol syndrome", in dit geval van "fetal solvents syndrome".

Holmberg (1979) verrichtte een onderzoek naar het voorkomen van blootstelling aan organische oplosmiddelen in de eerste 3 maanden van de zwangerschap, bij vrouwen die een kind (dood of levend) kregen met een aangeboren CZS afwijking, zoals anencephalie, een congenitale hydrocephalus of een meningocele. Zij vergeleken deze vrouwen met een controlegroep, verkregen door steeds die geboorte-aangifte te nemen die, in de betreffende plaats, juist vooraf ging aan de onderzochte. Bij 120 geïnterviewde moeders met een abnormaal kind werd 14 maal blootstelling gevonden, bij de 120 controles slechts 3 maal ($p < 0,01$). In 3 van de 14 gevallen werd (o.a.) toluen genoemd, bij de controles nooit. Sheikh (1979) levert kritiek op dit onderzoek, o.a. op grond van de vermoedelijke vooringenomenheid van de onderzoeker en het niet geheel vergelijkbaar zijn van de groepen.

Een conclusie uit deze reeks waarnemingen is moeilijk te trekken. Alle exposities zijn "gecontamineerd" met andere stoffen in een mate waarvan de betekenis niet te beoordelen is.

Genotoxische effecten

Tabel 12 geeft de resultaten weer van onderzoeken die verricht zijn naar genotoxische

effecten, bepaald aan de hand van perifere lymfocyten, bij personen die beroepsmatig blootstonden aan toluen. In de meeste onderzoeken werd geen effect gevonden of was tevens sprake van expositie aan benzeen. In het onderzoek van Bauchinger et al (1982) en in een vervolgonderzoek (Schmid et al, 1985) werd wel een effect gevonden. Echter, indien (zoals niet gedaan is) 2-zijdig wordt getoetst en indien voor alle parameters een onderscheid wordt gemaakt naar rokers en niet-rokers wordt slechts bij een minderheid van de tests een verschil gevonden. (SCE's niet-rokers: $P2 = 0.0489$; gaps per cell bij rokers: $P2 = 0.0497$). In het onderzoek van Schmid et al (1985) bij ex-werkers werd alleen een effect gevonden bij personen die korter dan 2 jaar geleden voor het laatst geëxposeerd waren geweest. Echter ook in dit onderzoek is geen onderscheid gemaakt naar rokers en niet-rokers.

Op dit gebied dienen meer waarnemingen verricht te worden bij de mens alvorens een conclusie kan worden getrokken. Op basis van de beschikbare gegevens over beroepsmatig blootgestelde werkers bestaan er onvoldoende aanwijzingen om toluen als genotoxische stof aan te merken.

Carcinogeniteit

Er bestaan geen epidemiologische studies naar het optreden van kanker als gevolg van expositie aan (uitsluitend) toluen.

6. DISCUSSIE

Uit het voorgaande is gebleken dat tolueen met name effecten veroorzaakt op het centraal zenuwstelsel.

Bij de mens zijn geen hematologische afwijkingen gevonden bij routine-onderzoek van tolueen-geëxponeerden. Effecten op de lever en de nieren zijn bij beroepsmatige expositie niet te verwachten. Prikkeling van de slijmvliezen kan bij concentraties hoger dan 100 ppm niet worden uitgesloten. Of tolueen embryotoxisch werkt is op grond van de voorliggende gegevens niet te zeggen. De dierenexperimenten wijzen daar niet op. Humane gegevens sluiten embryotoxiciteit niet uit, zij het dat, zo het optreedt, zeer hoge doses noodzakelijk zijn.

Op basis van alle beschikbare gegevens - de afwezigheid van genotoxische en carcinogene effecten in experimenten met ratten en muizen en de onvoldoende aanwijzingen voor carcinogeniteit bij beroepsmatig aan tolueen blootgestelde werkers, in afwezigheid van epidemiologische studies, moet tolueen als niet carcinogeen voor de mens worden beschouwd. Voor het vaststellen van een grenswaarde zal derhalve het effect op de functie van het centraal zenuwstelsel de basis vormen. Een ongewenst effect op het centraal zenuwstelsel als gevolg van chronische expositie aan tolueen is slechts overtuigend aangetoond voor langdurige expositie aan 300 ppm.

Bij experimentele kortstondige exposities zijn ook bij lagere concentraties dan 300 ppm effecten aangetoond:

200 ppm x 8 uur	neurologische en psychologische stoornissen	Von Oettingen et al (1942 a,b).
200 ppm x 7 à 8 uur	voorbijgaande keel- en oogirritatie	Carpenter et al (1944).
200 ppm x 7 uur	effect op psychometrische tests	Ogata et al (1970).
200 ppm x 6 uur	hartslag omhoog	Suzuki (1973).

100 ppm x 7 uur	subjectieve klachten; <u>geen</u> effect op psychometrische tests (onduidelijk of 2-zij- dig getoetst)	Andersen et al (1983).
100 à 150 ppm x 70 minuten	2 v.d. 6 psychometrische tests verslechteren	Hyden et al (1983).
100 ppm x 4 uur	1 v.d. 3 psychometrische tests verslechtert	Dick et al (1984).
100 ppm x 6,5 uur	subjectieve klachten; 3 v.d. 31 psychometrische tests verslechteren	Baelum et al (1985).
100 ppm x 7 uur	<u>geen</u> effect op psychome- trische tests	Ogata et al (1970).
100 ppm x 3 uur	<u>geen</u> effect op psychome- trische tests	Winneke et al (1976).

Bij de vaststelling van de Duitse MAK-waarde (1985) werd geconcludeerd dat bij 100 ppm in experimenten met mensen naast subjectieve effecten, een geringe maar significante afname is geconstateerd in de vigilantietest. Deze afname wordt niet geduid als een van betekenis zijnde afname van het cognitieve prestatievermogen. Objectief meetbare effecten (o.a. enkelvoudige reaktietijd) worden gevonden bij exposities hoger dan 200 ppm. Rekening houdend met eventuele effecten onder 200 ppm wordt de grenswaarde gesteld op 100 ppm.

De ACGIH (1986) stelt op basis van de onderzoeken van Von Oettingen et al (1942), en van Ogata et al (1970) die bij mensen effecten zagen na expositie aan 200 ppm een grenswaarde voor van 100 ppm.

De WHO (1985) (Environmental Health Criteria) concludeerde dat bij expositie aan 100 ppm gedurende enkele uren klachten werden gemeld van vermoeidheid en sufheid; geen effect zou

zijn waargenomen op de reactie-tijd of de coördinatie. Bij expositie aan 200 ppm gedurende 8 uur werd geringe keel- en oogirritatie waargenomen en afname van cognitieve functies, hoofdpijn en duizeligheid. Het centraal zenuwstelsel zou het kritieke orgaan zijn. Bij expositie gedurende 4 dagen, 6 uur per dag aan 100 ppm zouden effecten op het centraal zenuwstelsel beginnen te verschijnen. Carcinogeniteitsstudies vertoonden geen toename van tumoren. Toluene zou geen, of slechts "negligible", mutagene effecten vertonen.

De WHO (1981) (Recommended health-based limits in occupational exposure) concludeerde dat enkele studies (Ogata et al, 1970; Von Oettingen et al, 1949; Suzuki et al, 1973), die bij 100 en 50 ppm een effect vonden, verricht zijn met zeer weinig proefpersonen, niet verricht zijn met dubbel-blinde controles. De monotonie in de proefkamers voor de proefpersonen zou de subjectieve effecten kunnen verklaren.

De leden van de advies-commissie (WHO, 1981) konden geen overeenstemming bereiken over de validiteit en de gezondheidskundige betekenis van in de literatuur beschreven effecten bij vrouwen, langdurig beroepsmatig blootgesteld aan toluene met concentraties tussen 200 en 400 mg/m³.

Het RIVM (1988) neemt als uitgangspunt voor de risico evaluatie eveneens de effecten op het centraal zenuwstelsel. Effecten op het zenuwstelsel door langdurige blootstelling treden op bij niveaus van 300 ppm en hoger. Effecten na kortdurende exposities zijn gevonden bij lagere niveaus nl. vanaf 200 ppm (750 mg/m³). Blootstelling gedurende 7 uur aan 40 ppm (150 mg/m³) veroorzaakt geen effecten. Dit niveau wordt door het RIVM als no-effect level gekozen.

Voor extrapolatie naar de algemene bevolking voor blootstelling gedurende 24 uur wordt een veiligheidsfactor 50 toegepast hetgeen leidt tot een grenswaarde van 0,8 ppm (3 mg/m³).

De WGD concludeert dat subjectieve klachten en verminderde resultaten in een aantal psychometrische tests verwacht mogen worden als gevolg van expositie aan 100 ppm gedurende 8 uur. Hierbij dient opgemerkt te worden dat het aantal onderzoeken waarbij een effect wordt aangetoond gering is en daarnaast zijn er onderzoeken waarbij geen effecten gevonden zijn bij expositie aan 100 ppm. Echter, 40 ppm kan als een no-effect-level worden beschouwd. Het niveau waarbij de reversibele effecten gaan optreden ligt tussen 40 en 100 ppm. Daar het humaan onderzoek betreft wordt voorgesteld het laagste niveau te hanteren als tijdgewogen gemiddelde over 8 uur.

Een veiligheidsfactor wordt in dit geval niet noodzakelijk geacht. Daar in sommige onderzoeken effecten zijn gevonden bij 100 ppm en in andere onderzoeken geen effecten bij 100 ppm wordt

ervan uitgegaan dat de effecten zullen optreden eerder dicht bij 100 ppm dan bij 40 ppm. Dit betekent waarschijnlijk een factor 2. Daarnaast is het de vraag welke gezondheidskundige betekenis moet worden toegekend aan de psychometrische tests. Zolang hierover geen duidelijkheid bestaat worden ze als ongewenst beschouwd. Echter, ook hierin zal een bepaalde veiligheid zijn ingesloten.

Aangezien slijmvliesprikkeling in de vorm van irritatie optreedt bij 100 ppm en hoger gelden voor kortdurende overschrijdingen de normale regels. Op grond van het onderzoek van Sato en Nakajima (1978) lijkt het niet nodig om aan toluene de indicatie H toe te voegen.

Wat de biologische monitoring betreft verdient meting van de hippuurzuurconcentratie in de urine de voorkeur. Bij expositie aan 40 ppm gedurende 8 uur kan een groepsgemiddelde waarde van ongeveer 1,2 g/g creatinine worden aangehouden.

Gegevens met betrekking tot de concentratie van o-cresol zijn nog onvoldoende éénduidig.

Indien de mogelijkheid bestaat om urine-monsters af te nemen kan de expositie bepaald worden aan de hand van de excretie-snelheid van hippuurzuur: expositie aan 40 ppm gedurende 8 uur komt overeen met een excretie-snelheid van 1,2 mg/min of minder.

Als ondersteunende meting kan nog de eind-expiratoire concentratie (gemeten tijdens de expositie) bepaald worden. Deze komt overeen met ongeveer 20% van de ingeademde concentratie.

7. RISICOGROEPEN

In de literatuur zijn, voor zover bekend, geen risicogroepen beschreven.

8. GEWENST ONDERZOEK

Wat het centraal zenuwstelsel betreft verdient het aanbeveling onderzoek uit te voeren naar de effecten door expositie aan 20 - 100 ppm toluen. Hierbij is het van het grootste belang methoden te ontwikkelen waarmee objectief vroege effecten op het centraal zenuwstelsel kunnen worden vastgesteld.

Onderzoek naar de interactie van gelijktijdige expositie aan toluen en andere oplosmiddelen en genotmiddelen (b.v. ethanol) verdient aanbeveling.

9. ADVIESWAARDE

Als tijdgewogen gemiddelde over 8 uur blootstelling wordt een grenswaarde geadviseerd van 40 ppm. Het lijkt niet nodig om aan toluene de indicatie H toe te voegen.

Aangenomen wordt dat expositie aan 40 ppm gedurende 8 uur leidt tot een concentratie van hippuursuur in urine (geproduceerd aan het eind van de werktijd) die niet hoger is dan 1,2 g/g creatinine. Deze waarde dient gehanteerd te worden als een groepsgemiddelde. Tevens wordt aangenomen dat expositie aan 40 ppm gedurende 8 uur overeenkomt met een excretie-snelheid in de urine van hippuursuur, gedurende de laatste 4 uur van de werktijd, van maximaal 1,2 mg hippuursuur per minuut.

Als bevestigende test kan tijdens de expositie toluene in de uitademingslucht bepaald worden, waarbij blootstelling aan 40 ppm overeenkomt met 8 ppm in de eind-expiratoire lucht (gedurende de laatste 4 uur van de werktijd). Ook deze waarde dient gehanteerd te worden als groepsgemiddelde.

10. GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- Andersen, I., Gr. Lundqvist, L. Mølhave, O.F. Pedersen, D.F. Proctor, M. Vaeth, D.P. Wyon. Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scand. j. work environ. health* 9 (1983) 405-418.
- Angerer, J. Prävention beruflich bedingter Gesundheitsschäden durch Benzol, Toluol, Xylol und Ethylbenzol. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin* Band 71 Gentner Verlag, Stuttgart (1983).
- Angerer, J. Occupational chronic exposure to organic solvents, XII. O-cresol excretion after toluene exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 56 (1985) 323-328.
- Apostoli, P., F. Brugnone, L. Perbellini. Biomonitoring of Occupational Toluene Exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 50 (1982) 153-168.
- Aranyi, C., W.J. O'Shea, R.L. Sherwood, J.A. Graham and F.J. Miller. Effects of toluene inhalation on pulmonary host defenses of mice. *Toxicol. Let.* 25 (1985) 103-110.
- Askergren, A., L.G. Allgén, Ch. Karlsson, I. Lundberg and E. Nyberg. Studies on Kidney Function in Subjects Exposed to Organic Solvents (1). *Acta Med. Scand.* 209 (1981) 479-483.
- Åstrand, I., H. Ehrner-Samuel, A. Kilbom and P. Ovrum. Toluene exposure I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise. *Work Environ. Health* 9 (1972) 119-130.
- Åstrand, I. Uptake of solvents in the blood and tissues of man. A review. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1 (4) (1975) 199-218.
- AuBuchon, J., H.I. Robins and C. Viseskul. Ultrastructural evaluation of toxic polyneuropathies. *Lancet* (1979) 1012.
- Baelum, J., I. Anderson, G.R. Lundqvist, L. Mølhave, O.F. Pedersen, M. Vaeth, D.P. Wyon. Response of solvent exposed printers and unexposed controls to six-hour toluene exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 11 (1985) 271-280.
- Baelum, J., M. Døssing, S.H. Hansen, G.R. Lundquist, N.T. Andersen. Toluene metabolism during exposure to varying concentrations combined with exercise. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* (1987) 59: 281-284.

- Bänfer, W. Untersuchungen über die Einwirkung von Reintoluol auf das Blutbild von Druckern und Hilfsarbeitern in Tiefdruck. *Zentr. Arbeitsmed. Arbeitsschutz* 11 (1961) 35-40.
- Bauchinger, M., E. Schmid, J. Dresch, J. Kolin-Gerresheim, R. Hauf and E. Suhr. Chromosome changes in lymphocytes after occupational exposure to toluene. *Mutat. Res.* 102 (4) (1982) 439-445.
- Beirne, G.J. and J.T. Brennan. Glomerulonephritis associated with hydrocarbon solvents. *Arch. Environ. Health* 25 (1972) 365-369.
- Bonnet, P., G. Raoult and D. Gradiski. Lethal concentration 50 of main aromatic hydrocarbons. *Arch. Mal. Prof. Trav. Sec. Soc.* 40 (8-9) (1979) 805-810.
- Boor, J.W. and H.I. Hurtig. Persistent cerebellar ataxia after exposure to toluene. *Ann. of Neurol.* 2 (1977) 440-442.
- Braier, L. A comparative study of isocyclic hydrocarbons in animals and in man. *Haematologica* 58 (1973) 491-500.
- Browning, E. *Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents*. New York: Elsevier Publishing Co., (1965) 66-76.
- Brugnone, F., L. Perbellini, E. Gaffuri and P. Apostoli. Biomonitoring of Industrial Solvent Exposures in Workers' Alveolar Air. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 47 (1980) 245-261.
- Buringh, E., J. Van Mourik Broekman, N. Oskam and M. IJland. Invloed van toluol op de gezondheid van arbeiders in rotatiediepdruk. *Tijdschr. Soc. Geneesk.* 52 (1974) 13-18.
- Capellini, A. and L. Alessio. The urinary excretion of hippuric acid in workers exposed to toluene. *Med. Lavoro* 62 (1971) 196-201.
- Carlson, A. and T. Lindqvist. Exposure of animals and man to toluene. *Scand. J. Work Environ. Health.* 3 (1977) 135-143.
- Carlson, A. Exposure to Toluene: Uptake, Distribution and Elimination in man. *Scand. J. Work Environ. Health.* 8 (1982) 43-55.
- Carpenter, C.P., C.B. Shaffer, C.S. Weil and H.F. Smith JR. Studies on the inhalation of 1,3-butadiene; with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 26 (1944) 69-78.
- Carpenter, C.P., D.L. Geary Jr., R.C. Myers, D.J. Nachreiner, L.J. Sullivan and J.M. King. Petroleum hydrocarbon toxicity studies. XIII. Animal and human response to vapors of toluene concentrate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36 (1976a) 473-490.

- Carpenter, C.P., D.L. Geary JR. and R.C. Myers. Petroleum hydrocarbon toxicity studies. X. Animal and human response to vapors of '50 Thinner.' *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36 (1976b) 427-442.
- Catillina, P. and A. Chamoux. Study of Urinary Excretion of Hippuric Acid in Workers Exposed to low Atmospheric Toluene Concentrations. *Arch. Mal. Prof.* 41 (1980) 141-146.
- Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT). A twenty-four month inhalation toxicology study in Fischer-344 rats exposed to atmospheric toluene. Research Triangle Park, NC. October 1980.
- Cohr, K.H. and J. Stokholm. Toluene: A toxicologic review. *Scand. J. Work Environ. Health* 5 (1979) 71-99.
- Coombs, M.M., T.S. Shatt and C.J. Croft. Correlation between carcinogenicity and chemical structure in cyclopenta(a)phenanthrenes. *Cancer Research.* 33 (1973) 832-837.
- Coscia, G.C., G. Tabaro, C. Albera, L. Tubino, B. Morra, G. Discalzi, L. Turco. Alterazioni vestibolari nell'esposizione a toluene. *Med. Lav.* 74 (1983) 23-29.
- Dean, B.J. Genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. *Mut. Res.* 47 (1978) 75-97.
- De Rosa, E., G.B. Bartolucci, M. Sigon, R. Callegaro, L. Perbellini, F. Brugnone. Hippuric acid and ortho-cresol as biological indicators of occupational exposure to toluene. *Am. J. Ind. Med.* (1987) 11: 529-537.
- De Rosa, E., F. Brugnone, G.B. Bartolucci, L. Perbellini, M.L. Bellomo, G.P. Gori, M. Sigon and P. Chiesura Corona. The validity of urinary metabolites as indicators of low exposures to toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 56 (1985) 135-145.
- D.F.G. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte). VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim (Fed.Rep.Germany), 1985.
- Dick, R.B., J.V. Setzer, R. Wait, M.B. Hayden, B.J. Taylor, B. Tolos and V. Putz-Anderson. Effects of acute exposure of toluene and methyl ethylketone on psychomotor performance. *Int. Arch. Environ. Health* 54 (1984) 91-109.
- Doak, S.M.A., B.J.E. Simpson, P.F. Hunt and D.E. Stevenson. The carcinogenic response in mice to the topical application of propane sultone to the skin. *Toxicol.* 6 (1976) 139.
- Dobrokhotoy, V.B. Mutagenic action of benzene and toluene under experimental conditions. *Gig. Sanit.* 37 (1972) 36-39.
- Dobrokhotoy, V.B. and M.I. Enikeev. Mutagenic effect of benzene, toluene, and a mixture of these hydrocarbons in a chronic experiment. *Gig. Sanit.* 1 (1975) 32-34.

- Donner, M., K. Husgafvel-Pursiainen, J. Mäki-Paakkanen, M. Sorsa and H. Vainio. Genetic effects of in vivo exposure to toluene. *Mut. Res.* 85 (1981) 293-294.
- Døssing, M., J. Baelum, S.H. Hansen, G.R. Lundqvist and N.T. Andersen.
Urinary hippuric acid and orthocresol excretion in man during experimental exposure to toluene. *Brit. J. Ind. Med.* 40 (1983) 470-473.
- Døssing, M., J. Baelum, S.H. Hansen and G.R. Lundqvist. Effect of ethanol, cimetidine and propranolol on toluene metabolism in man. *Int. Arch. Occup. Health* 54 (1984) 309-315.
- Dutkiewicz, T. and H. Tyras. The quantitative estimation of toluene skin absorption in man. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 24 (1968) 253-257.
- Elovaara, E., H. Savolainen, P. Pfäffli and H. Vainio. Effects of Subacute Toluene Inhalation on its Metabolism and Disposition in Rat. *Arch. Toxicol. Suppl.* 2 (1979) 345-348.
- Euler, H.H. Tierexperimentelle Untersuchung einer Industrie-Noxe. *Arch. Gynaekol.* 204 (1967) 258-259.
- Feldt, E.G., V.S. Zhurkov and A.N. Sysin. Study of the mutagenic effects of benzene and toluene in the mammalian somatic and germ cells. *Mut. Res.* 147 (1985) 294.
- Forni, A., E. Pacifico and A. Limonata. Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. *Arch. Envir. Health* 22 (1971) 373-378.
- Frei, J.V. and P. Stephens. The correlation of promotion of tumor growth and of induction of hyperplasia in epidermal two-stage carcinogenesis. *Brit. J. Cancer.* 22 (1968) 83-92.
- Friborská, A. Some cytochemical findings in the peripheral white bloodcells in workers exposed to toluene. *Folia Haematol.* 99 2/3 (1973) 233-237.
- Funes-Cravioto, F., B. Kolmodin-Hedman, J. Linsten, M. Nordenskjold, C. Zapata-Gayon, B. Lambert, E. Norberg, R. Olin and A. Swensson. 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.
- Gad-El-Karim, M.M., B.L. Harper and M.S. Legator. Modification in the myeloclastogenic effect of benzene in mice with toluene, phenobarbital, 3-methylcholanthrene, aroclor 1254 and SKF-525A. *Mutat.Res.* 135 (1984) 225-243.
- Gamberale, F. and M. Hultengren. Toluene exposure. II. Psychophysiological functions. *Work Environ. Health* 2 (3) (1972) 131-139.
- Gerarde, H.W. *Toxicology and Biochemistry of Aromatic Hydrocarbons*. New York. Elsevier Publishing Co., (1960) 141-150.

- Gibson, J.E. and J.F. Hardisty. Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fischer 344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3 (1983) 315-319.
- Goto, I., M. Matsumara, N. Inoue, Y. Murai, K. Shida, T. Santa and Y. Kuroiwa. Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 37 (1974) 848-853.
- Grabski, D.A. Toluene sniffing producing cerebellar degeneration. *Amer. J. Psychiatry* 118 (1961) 461-462.
- Gradiski, D., P. Bonnet, D. Dupat, D. Zissu, J.L. Magadur and J.P. Guenier.
Etude toxicologique chronique par inhalation chez le rat de l'association benzene-toluene. *Toxicol. Eur. Res.* 3 (1981) 201-206.
- Gusev, I.S. Reflective effects of microconcentrations of benzene, toluene, xylene and their comparative assessment. *Hyg. Sanit.* 30 (1965) 331-335.
- Gusev, I.S. Comparative toxicity of benzene, toluene and xylene. *Biol. Deistvie Gig. Znachenie Atmos. Zagryaznenii.* 10 (1967) 96-108.
- Gutewort, T., T.J. Gartzke and R. Pannier. The Rate of Excretion of Hippuric Acid in Urine in Evaluating Occupational Exposure to Toluene. *Z. ges. Hyg.* 27 (1981) 57-63.
- Haglund, U., J. Lundberg and L. Zech. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Swedish paint industry workers. *Scand. J. Work. Environ. Health* 6 (1980) 291-298.
- Hasegawa, K., S. Shiojima, A. Koizumi and M. Ikeda. Hippuric Acid and o-Cresol in the Urine of Workers Exposed to Toluene. *Int. Arch. Environ. Health* 52 (1983) 197-208.
- Hellman, T.M. and F.H. Small. Characterization of the odour properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *J. Air. Poll. Control. Assoc.* 24 (1974) 979-982.
- Hemmen, van, J.J., L. Leenheers en J.F. van der Wal. Biologische monitoring van toluen via o-cresol. Medisch Biologisch Laboratorium TNO, Rijswijk en Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO, Delft. (1983).
- Heuser, M. Toluolsucht. *Med. Klin.* 63 (1968) 1888-1890.
- Holmberg, P.C. Central-nervous-system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. *Lancet* (1979-II) 177-179.
- Horiguchi, S. and K. Inoue. Effects of toluene on the wheel-turning activity and peripheral blood findings in mice - an approach to the maximum allowable concentration of toluene. *J. Toxicol. Sci.* 2 nr. (4) (1977) 363-372.
- Horváth, M., E. Frantik and P. Krekule. Diazepam impairs alertness and potentiates the similar effect of toluene. *Activ. nerv. sup.* 23 (1983) no. 3 177-179.
- Hudák, A. and G. Ungváry. Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene and xylene. *Toxicol.* 11 (1978) 55-63.

- Hydén, D., B. Larsby, H. Andersson, L.M. Ödkvist, S.R.C. Liedgren, R. Tham.
Impairment of Visuo-Vestibular Interaction in Humans Exposed to Toluene. *ORL*. 45
(1983) 262-269.
- Ikeda, M. and H. Ohtsuji. Phenobarbital-induced protection against toxicity of toluene and benzene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 20 (1971) 30-43.
- Ikeda, M. Reciprocal metabolic inhibition of toluene and trichloroethylene in vivo and in vitro. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 33 (1974) 125-130.
- IRDC. Subchronic Inhalation toxicity test with toluene in rats. Report 5701113A. International Research and Development Corporation. National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Washington DC. (1981a).
- IRDC. Subchronic oral toxicity test with toluene in mice. Report 5701-103.
International Research and Development Corporation. National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Washington DC (1981b).
- Iregren, A. Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene). *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4 (6) (1982) 695-701.
- Kempe von, H., A. Meister and A. Seeber. Psychologische Untersuchungen zur akuten Wirkung von Toluolexposition. *Z. ges. Hyg.* 26 (1980) H.5 317-318.
- Kimura, E.T., D.M. Ebert and P.W. Dodge. Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19 (4) (1971) 699-704.
- Kjuus, H. and S. Wetterhus. Chronic glomerulonephritis and organic solvents. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 98 (1978) 1143-1144 + 1157.
- Koga, K. and Y. Ohmiya. Potentiation of toluene toxicity by hepatic enzyme inhibition in mice. *J. Toxicol. Sci.* 3 (1978) 25-29.
- Kono, K., Y. Yoshida, H. Yamagata, M. Watanabe, Y. Takeda, M. Murao, K. Doi and M. Takatsu. Urinary Excretion of Cresol as an Indicator for Occupational Toluene Exposure. *Ind. Health* 23 (1985) 37-45.
- Kronevi, T., J. Walberg and B. Holmberg. Histopathology of skin, liver and kidney after epicutaneous administration of five industrial solvents to guinea pigs. *Environ. Res.* 19 (1) (1979) 56-69.
- Laguer, G. Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis. *Lancet* (1976-I) 1191.
- Lauwerys, R.R. Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring. Biomedical Publications, Davis CA (1983) 56-65.
- Leonardos, G., D. Kendall and N. Barnard. Odor threshold determination of 53 odorant chemicals. *J. Air. Poll. Control. Assoc.* 19 (1969) 91-95.

- Lijnsky, W. and H. Garcia. Skin carcinogenesis tests of hydrogenated derivatives of anthracene and other polynuclear hydrocarbons. *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol.* 77 (1972) 226.
- Litton Bionetics. Mutagenicity evaluation of toluene, final report.
Project No. 20847, Litton Bionetics, Inc. Kensington, MD, 150 pp. (1978).
- Longley, E.O., A.T. Jones, R. Welch and O. Lomaev. Two acute toluene episodes in merchant ships. *Arch. Environ. Health* 14 (1967) 481-487.
- Lyapkalo, A.A. Genetic activity of benzene and toluene. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 17 (3) (1973) 24-28.
- Maki-Paakkanen, J., K. Husgafvel-Pursiainen, P.L. Kalliomäki, J. Tuominen and M. Sorsa. Toluene-exposed workers and chromosome aberrations. *J. Toxicol. Environ. Health.* 6 (1980) 775-781.
- Maltoni, C., B. Conti and G. Cotti. Benzene: a multipotential carcinogen.
Am. J. Ind. Med. 4 (1983) 589-630.
- Matsumoto, T., Y. Takeuchi, T. Tanaka and K. Maeda. Experimental studies on the chronic toluene poisoning. 3. Effects of toluene exposure on blood and organs in the rats. *Sangyo Igaku. Jap. J. Indust. Health.* 13 (1971) 501-506.
- Matsushita, T., Y. Arimatsu, A. Ueda, A. Satoh and S. Nomura. Hematological and neuromuscular response of workers exposed to low concentrations of toluene vapor. *Ind. Health.* 13 (1975) 115-121.
- May, J. Odor thresholds of solvents for assessment of solvent odors in the air. *Staub.* 26 (9) (1966) 385-389.
- Mikulski, P. and R. Wiglusz. Comparison of metabolism of benzene and its methyl derivatives in the rat and stimulatory effect of phenobarbital. *Bull. Inst. Mar. Med. Gdansk.* 23 (1972) 153-160.
- Mohtashamipur, E., H. Sträter, R. Triebel, K. Norpoth.
Effects of pretreatment of male NMRI mice with enzyme inducers or inhibitors on clastogenicity of toluene. *Arch. Toxicol.* (1987); 60: 460-463.
- Mølhave, L. and O.F. Pedersen. Measurements of alveolar concentrations of toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 54 (1984) 65-71.
- Münchinger, R. Der nachweis central nervöser störungen bei lösungsmittlexponierten Arbeitern. In: 14th Int. Congr. Occup. H., Madrid, Sept. 1963, vol.2. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1964, p. 687-689.
- Nawrot, P.S. and R.E. Staples. Embryo fetal toxicity and teratogenicity of benzene and toluene in the mouse. *Toxicology.* 19 (1979) 41A.

Nise G., P. Ørbaek.

Toluene in venous blood during and after work in rotogravure printing. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* (1988) 60: 31-35.

Nomiyama, K. and H. Nomiyama. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 32 (1974) 75-83.

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

Ogata, M., K. Tomokuni and Y. Takatsuka. Urinary excretion of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapors of toluene and m-or p-xylene as a test of exposure. *Brit. J. Ind. Med.* 27 (1) (1970) 43-50.

Olson, B.A., F. Gamberale and A. Iregren. Coexposure to toluene and p-xylene in man: central nervous functions. *Brit. J. Ind. Med.* 42 (1985) 117-122.

Ovrum, P., M. Hultengren and T. Lindqvist. Exposure to toluene in a photogravure printing plant. *Scand. J. Work. Environ. Health* 4 (1978) 237-245.

Pacseri, I. and T. Emszt. Medical aspects of the exposure to toluol (geciteerd uit NIOSH-rapport 1972). *Munkavedelum* 16 (1970) 41-46.

Pfäffli, P., H. Savolainen, P.L. Kalliomaki and P. Kalliokoski. Urinary o-cresol in toluene exposure. *Scand. J. Work. Environ. Health* 5 (1979) 286-289.

Piotrowski, J. Quantative estimate of the absorption of toluene in people. *Med. pr.* 18 (1967) 213-223.

Poel, W.E., Skin as a test site for the bioassay of carcinogens and precursors. *Nat. Cancer Inst. Monogr.* 10 (1963) 611-631.

Press, E. and A.K. Done. Solvent sniffing. *Pediatrics* 39 (1967) 451-461.

Pyykkö, K., H. Tähti and H. Vapaatalo. Toluene concentrations in various tissues of rats after inhalation and oral administration. *Arch. toxicol.* 38 (1977) 169-179.

Ravnskov, U. Exposure to organic solvents - a missing link in poststreptococcal glomerulonephritis? *Acta Med. Scand.* 203 (1978) 351-356.

Ravnskov, U. Acute glomerulonephritis and exposure to organic solvents in father and daughter. *Acta Med. Scand.* 205 (1979) 581-582.

Ravnskov, U. and B. Forsberg. Improvement of glomerulonephritis after discontinuation of solvent exposure. *Lancet* (1979 I) 1194.

Ravnskov, U., B. Forsberg and S. Skerfving. Glomerulonephritis and exposure to organic solvents. *Acta Med. Scand.* 205 (1979) 575-579.

- Reisin, E., A. Teicher, R. Jaffe and E.E. Eliahou. Myoglobinuria and renal failure in the toluene poisoning. *Brit. J. Ind. Med.* 32 (1975) 163-168.
- Riihimäki, V. and P. Pfäffli. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (1978) 73-85.
- Riihimäki, V. Conjugation and urinary excretion of toluene and m-xylene metabolites in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 5 (1979) 135-142.
- Sato, A. and T. Nakajima. Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. *Brit. J. Ind. Med.* 35 (1978) 43-49.
- Savolainen, H. Distribution and nervous system binding of intraperitoneally injected toluene. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 43 (1978) 78-80.
- Schäcke von, G., R. Lüdersdorf und B. Heydenreich-Adloff. Verhalten der Aminosäuren bei Toluol-exponierten Erwerbstätigen. *Zbl. Arbeitsmed.* 32, 12 (1982) 430-432.
- Schmid, E., M. Bauchinger and R. Hauf. Chromosome changes with time in lymphocytes after occupational exposure to toluene. *Mut. Res.* 142 (1985) 37-39.
- Sheikh, K. Teratogenic effects of organic solvents. *Lancet* (1979 II) 963.
- Shiojima, Sh., K. Hasegawa and N. Ishihara. Subclinical Increases in Serum Transaminase Activities among Female Workers Exposed to Toluene at Sub-OEL Levels. *Ind. Health* 21 (1983) 123-126.
- Smyth, H.F. and H.F. Smyth JR. Inhalation experiments with certain lacquer solvents. *J. Ind. Hyg.* 10 (1928) 261-271.
- Smyth, H.F., JR., C.P. Carpenter, C.S. Weil, U.C. Pozzani, J.A. Striegel and J.S. Nycum. Range-finding toxicity data. VII. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30 (5) (1969) 470-476.
- Srbová, J. and J. Teisinger. On the metabolism of toluene. *Prac. lek.* 5 (1952) 259-263.
- Struwe, G. and A. Wennberg. Psychiatric and neurological symptoms in workers occupationally exposed to organic solvents - results of a differential epidemiological study. *Acta psych. scand.* (67) suppl. 303 (1983) 68-80.
- Suhr, E. Comparative Investigation of the State of Health of Gravure Printers Exposed to Toluene. Gesellschaft zur Förderung des Tiefdrucks E.V., Wiesbaden, Federal Republic of Germany (1975). 92 p.
- Suzuki, H. Autonomic nervous responses to experimental toluene exposure in humans. *Jap. J. Ind. Health.* 15 (1973) 379-384.
- Szadkowski, D., D. Pfeiffer und J. Angerer. Beurteilung einer beruflichen Toluolexposition hinsichtlich ihrer hepatotoxischen Relevanz. *Med. Monatsschr.* 30 (1976) 25-28.

- Tähti, H., S. Kärkkäinen, K. Pyykkö, E. Rintala, M. Kataja and H. Vapaatalo. Chronic Occupational Exposure to Toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 48 (1981) 61-69.
- Takeuchi, Y. Experimental studies on the toluene poisoning--chiefly on the findings of peripheral blood and adrenal gland. *Ind. Health.* 7 (1969) 31-45.
- Takeuchi, Y., Y. Onon and N. Hisanaga. An experimental study on the combined effects of n-hexane and toluene on the peripheral nerve of the rat. *Brit. J. Ind. Med.* 38 (1981) 14-19.
- Tatrai, E., A. Hudak and G. Ungvary. Simultaneous effect on the rat liver of benzene, toluene, xylene and CCl₄. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 53 (2) (1979) 261.
- Toutant, C. and S. Lippmann. Fetal solvents syndrome. *Lancet* (1979), 1356.
- Ungvary, J., S. Manyai and E. Tatrai. Effects of toluene inhalation on the liver of rats--dependence on sex, dose and exposure time. *J. Hyg. Epid. Micr. Immun.* 24 (1980) 242-252.
- Veulemans, H. and R. Masschelein. Experimental human exposure to toluene.
I. Factors influencing the individual respiratory uptake and elimination. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 42 (1978a) 91-103.
- Veulemans, H. and R. Masschelein. Experimental human exposure to toluene II. Toluene in venous blood during and after exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 42 (1978b) 105-117.
- Veulemans, H. and R. Masschelein. Experimental human exposure to toluene.
III. Urinary hippuric acid excretion as a measure of individual solvent uptake. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 43 (1979) 53-62.
- Veulemans, H., E. van Vlem, H. Janssens and R. Masschelein. Exposure to Toluene and Urinary Hippuric Acid Excretion in a Group of Heliorotagravure Printing Workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 44 (1979) 99-107.
- Von Oettingen, W.F., P.A. Neal and D.D. Donahue. The toxicity and potential dangers of toluene-Preliminary report. *J. Amer. Med. Assoc.* 118 (1942a) 579-584.
- Von Oettingen, W.F., P.A. Neal, D.D. Donahue, J.L. Svrbely, H.D. Baernstein, A.R. Monaco, P.J. Valaer and J.L. Mitchell. The Toxicity and Potential Dangers of Toluene, with Special Reference to its Maximal Permissible Concentration. U.S. Public Health Serv. *Pub. Health Bull.No.* 279 (1942b). 50 p.
- Waldron, H.A., N. Cherry and J.D. Johnston. The Effects of Ethanol on Blood Toluene Concentrations. *Int. Arch. Environ. Health.* 51 (1983) 365-369.

- Wallén, M., P.H. Näslund and M. Byfält Nordqvist. The effects of Ethanol on the Kinetics of Toluene in Man. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76 (1984) 414-419.
- Wallén, M., S. Holm and M. Byfält Nordqvist. Coexposure to toluene and p-xylene in man: uptake and elimination. *Brit. J. Ind. Med.* 42 (1985) 111-116.
- WHO. Recommended Health Based Limits in Occupational Exposure of Selected Organic Solvents. Technical Report Series 664. WHO Geneva (1981).
- Wilczok, T. and G. Bieniek: Urinary Hippuric Acid Concentration After Occupational Exposure to Toluene. *Br. J. Ind. Med.* 35 (1978) 330-334.
- Withey, R.J. and J.W. Hall. Joint toxic action of perchloroethylene with benzene or toluene in rats. *Toxicol.* 4 (1) (1975) 5-15.
- Woiwode, W., R. Wodarz, K. Drysch and H. Weichardt. Metabolism of toluene in man: Gas-chromatographic determination of o-, m- and p-cresol in urine. *Arch. Toxicol.* 43 (1979) 93-98.
- Woiwode, W. and K. Drysch. Experimental exposure to toluene. Further consideration of cresol formation in man. *Br. J. Ind. Med.* 38 (1981) 194-197.
- Wolf, M.A., W.K. Rowe, D.D. McCollister, R.L. Hollingworth and F. Oyen. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Arch. Ind. Health* 14 (1956) 387-398.
- Yin, S., G. Li, Y. Hu, X. Zhang, Ch. Jin, O. Inoue, K. Seiji, M. Kasahava, H. Nakatsuka, M. Ikeda. Symptoms and signs of workers exposed to benzene, toluene or the combination. *Ind. Health* 25 (1987) 113-130.
- Zimmerman, S.W., K. Groehler and G.J. Beirne. Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis. *Lancet* II (1975) 199-201.

BIJLAGE I. Tabellen

Tabel 1. De opname van toluene.

conc.	duur	proefpers.	% opname/retentie	referentie
72 - 310 ppm	5 uur	-	54% (gemiddeld)	Srbova en Teisinger (1952)
27 - 216 ppm	-	-	57%	Piotrowski (1967)
80 ppm	8 uur	4	47 à 52%	Ovrum et al (1978)
100 ppm	30 min.	7	47 - 67% (in rust)	Carlsson en Lindquist (1977)
	"	"	36 - 57% (150 watt)	
80 ppm	90 min.	12	50% (in rust)	Carlsson (1982)
"	+30 min.	"	30% (150 watt)	
50 ppm	-	6	47% (in rust)	Veulemans en Maschelein (1978a)
"	-	"	" (25,50 watt)	"
115 ppm	1 uur	-	52% (in rust)(retentie)	Nomiyama en Nomiyama (1974 ^a)
"	2,4 uur	-	37% (in rust)(retentie)	"

Tabel 2. De relatie tussen de concentratie van toluen in de lucht van werkplaatsen en van hippuursuur in de urine van werkers aan het eind van de werkdag (WHO, 1981)

Gemiddelde concentratie van toluen in de lucht (ppm)	Hippuursuur in de urine		referentie
	concentratie in mmol	concentratie in grammen	
20	10,3 mmol/l ^a <u>bereik:6.81-15.6</u> 0,669 mmol per mmol kreatinine ^a bereik:0,511-0,884	1,84 g/l ^a <u>bereik:1.22-2.79</u> 1,06 g per g kreatinine ^a bereik:0,81-1,4	Ikeda en Ohtsuji (1969)
22	13,7 mmol/l	2,45 g/l (+ 2,07 S.D.)	Angerer (1979)
27	15,1 mmol/l	2,71 g/l (+ 1,60 S.D.)	Angerer (1976)
27	13,3 mmol/l ^b <u>bereik:8.37-20.4</u> 0,974 mmol per mmol kreatinine bereik:0,789-1,22	2,38 g/l ^b <u>bereik:1.50-3.66</u> 1,5 g per g kreatinine bereik:1,25-1,93	Pagnotto en Liebermann (1967)
54	17,3 mmol/l	3,1 g/l	Kaucká et al (1973)
74	20,4 mmol/l ^b <u>bereik:13.3-38.0</u> 1,52 mmol per mmol kreatinine <u>bereik:1.12-2.23</u> 25,0 mmol/l ^b bereik:12,0-32,6	3,66 g/l ^b <u>bereik:2.75-6.80</u> 2,40 g per g kreatinine <u>bereik:1.78-3.54</u> 4,48 g/l ^b bereik:2,15-5,85	Pagnotto en Liebermann (1967)
81	22,8 mmol/l ^b <u>bereik:13.2-39.2</u>	4,08 g/l ^b <u>bereik:2.36-7.02</u>	Veulemans et al (1979)
90	29,1 mmol/l ^b <u>bereik:11.7-76.3</u>	5,21 g/l ^b <u>bereik:2.10-13.68</u>	
93	27,2 mmol/l ^b bereik:12,5-47,3	4,87 g/l ^b bereik:2,24-8,48	
110	2,40 mmol per mmol kreatinine bereik:1,49-3,23	3,80 g per g kreatinine bereik:2,36-5,12	Pagnotto en Liebermann (1967)
200	33,3 mmol/l ^a <u>bereik:23.0-48.3</u> 2,26 mmol per mmol kreatinine ^a bereik:1,44-3,54	597 g/l ^a <u>bereik:4.12-8.65</u> 3,58 g per g kreatinine ^a bereik:2,28-5,61	Ikeda en Ohtsuji (1969)

^a Geometrisch gemiddelde

^b Gecorrigeerd voor dichtheid: 1,024.

Tabel 3. Hippuurzuuruitscheiding in de urine aan het eind van de werkperiode bij beroepsmatig blootgestelde personen.

Gemiddelde concentratie van toluen in de lucht (ppm)	aantal personen	<u>concentratie van hippuurzuur in urine</u>		referentie
		g/l of mmol/l	g/g kreatinine	
13	6	1,6 g/l	(= 1,6 g/g) (*)	Angerer (1983)
25 ± 7,5	13		1,1 g/g (0,5-2,2)	de Rosa et al (1985)
32 ± 15	14		1,2 g/g (0,5-2,3)	de Rosa et al (1985)
20-50	24	6,5 ± 8,5 mmol/l	(= 1,2 ± 1,5 g/g)	Tähti et al (1981)
34	19	2,6 g/l	(= 2,6 g/g)	Angerer (1983)
40 ± 3,2	14		1,5 g/g (0,5-2,1)	de Rosa et al (1985)
50 (14-60)	18		1,5 g/g (0,5-1,87)	de Rosa et al (1987)
55 (40-80)	33	2,2 ± 1,5 g/l	(= 2,2 ± 1,5 g/g)	Kono et al (1985)
100	74	3,4 g/l	(= 3,4 g/g)	Hasegawa et al (1983)
	56	2,5 g/l	(= 2,5 g/g)	
50-150	15	19,0 ± 5,2 mmol/l	(= 3,5 ± 0,99 g/g)	Tähti et al (1981)
129	71	3,7 g/l	(= 3,7 g/g)	Angerer (1983)
100-200	7	31,0 ± 21,0 mmol/l	(= 5,6 ± 3,8 g/g)	Tähti et al (1981)

(*) Bij de omrekening naar g/g is er vanuit gegaan dat per dag 1,8 l urine en 1,8 g creatinine uitgescheiden wordt.

Tabel 4. De snelheid van uitscheiding van hippuurzuur over de laatste 4 uur van de blootstelling (ACGIH, 1984)

expositie	bedr./exp.	aant. pers.	hippuurz. in urine (mg/min.)	referentie
100 ppm x 3 uur (+ inspann.)	exp.	23	3,10 mg/min ($\pm$ 0,7)	Ogata et al (1970)
100 ppm	ind.	-	2,6 mg/min	Wilczok en Bieniek (1978)
100 ppm x 6 uur (+ inspann.)	exp.	6	2,0-2,5 mg/min	Veulemans en Masschelein (1979)
100 ppm	bedr.	15	3,76 mg/min (3,2-4,1)	Gutewort et al (1981)

Tabel 5. De snelheid van uitscheiding van hippuurzuur, over de laatste 4 uur van de blootstelling (publikaties vanaf 1983).

expositie	aant. pers.	hippuurz. in urine (mg/min.)	referentie
100 ppm (ind.)	74	1,9 mg/min (1 -2,7)	Hasegawa et al
	56	1,4 mg/min (0,8-1,9)	(1983)
100 ppm (exp.) x 7 uur + 3 x 15 min, 100 Watt	4	4,5 mg/min (2,7-6,3)	Døssing et al (1984)
100 ppm (exp.) x 6,5 uur ("moderate physical activity")	43	3,58 mg/min (3,0-4,1)	Døssing et al (1983)
100 ppm (exp.) x 7 uur max. 100 w gedurende 45 min	71 (32)	3,74 mg/min ($\pm$ 1,4)	Baelum et al (1987)

Tabel 6. De concentraties van o-cresol in de urine aan het eind van de werkdag.

conc.v. toluen in de lucht ppm (mg/m ³)	aantal personen (mannen)	conc. o-cresol in urine mg/l	mg/g creat.; mmol/mol.cr.	referentie
23 (86)	34	1,1 mg/l		Angerer (1983)
27 (100)	14	(-0,25 mg/l ^x)	0,25 mg/g creat.	De Rosa et al (1985)
40 (150)	"	(-0,41 " ^x)	0,41 " "	" "
53 (200)	"	(-0,52 " ^x)	0,52 " "	" "
40 (150)	20	0,48 mg/l		Apostoli et al (1982)
55 (206)	33	0,63 mg/l		Kono et al (1985)
100 (375)	21	1 mg/l		Pfäffli et al (1979)
100 (375)	9	(-1,9 mg/l ^x)	2 mmol./mol.creat.	v. Hemmen en Leenheers (1981)
100 (375)	74	0,81 mg/l		Hasegawa et al (1983)
140 (525)	35	3,11 mg/l		Angerer (1985)

x : Bij de omrekening naar mg/l is er vanuit gegaan dat per dag 1,8 liter urine en 1,8 gram creatinine uitgescheiden wordt.

Tabel 7. Relatie tussen de expositie aan toluene en de concentratie van toluene in veneus bloed aan het eind van de blootstelling (exp.=experiment; ind.=beroepsmatige blootstelling).

Conc. in de lucht	aant. pers.	conc. in bloed	opmerkingen	referentie
50 ppm (exp.)	6	0,2 mg/l	in rust	Veulemans en
100 ppm (exp.)	6	0,4 mg/l	in rust	Maschelein (1978b)
150 ppm (exp.)	6	0,6 mg/l	in rust	
50 ppm (ind.)	20	0,56 mg/l		Apostoli et al (1982)
50 ppm (ind.)	191	0,9 mg/l		Angerer (1983)
100 ppm (ind.)	191	1,7 mg/l		
54 ppm x 4h. (exp.)	8	max. 0,37 mg/l	proefpersonen zonder	Wallen et al (1985)
20 ppm x 4h. (exp.)	8	max. 0,55 mg/l	beroepsexpositie. Ven- tilatie: 7 à 9 l/min.	
80 ppm x 4h. (exp.)	11	max. 0,64 mg/l	proefpersonen zonder beroepsexpositie. Ven- tilatie: 8 à 9 l/min.	Wallen et al (1984)
100 ppm (exp.)	6	0,45 mg/l	in rust	Astrand et al (1972)
100 ppm (exp.)	6	1,35	gedurende 20 min. 50(w)	
200 ppm (exp.)	4	0,64	in rust	
100 ppm x 2h. (exp.)	5	0,76 mg/l	in rust	Sato en Nakayima (1978)
80 ppm (ind.)	62	0,76 mg/l		Nise en Ørbeek (1988)

Tabel 8. Concentraties van eind-expiratoire lucht

ingeademde concentratie van toluene	aantal personen	eind-expiratoire conc. v. toluene	referentie
100 ppm x 30 min. (in rust)	15 (11)	18,1 ppm (SE = 1,41)(18%)	Astrand et al (1972)
200 ppm x 30 min. (in rust)	15 (11)	37,5 ppm (SE = 3,38)(18%)	
100 ppm x 30 min. (+ 50 W)	15 (11)	31,2 ppm (SE = 1,31)(31%)	
80 x 2 uur (in rust)	4	20 ppm (21%)	Carlsson (1982)
80 x 2 uur (+ 50 W)	3	37 ppm (41%)	
10, 40, 100 ppm x 7 uur (in rust?)	16	2,4 ppm (24%) 10 ppm 24ppm	Mølhavne en Pederson (1984)
80 ppm x 4 uur (in rust)	8	20 ppm (25%)	Wallen et al (1985)
53 ppm x 4 uur (in rust)	8	13,8 ppm (26%)	

Tabel 9. Gegevens van experimentele exposities bij de mens.

expositie conc.	expositie tijdsduur	aantal personen	effect	opmerkingen	Referentie
0 ppm	8 uur	3 personen (7 expos. p.p.)	zo nu en dan vermoeidheid tegen het eind van de expositie; toegeschreven aan gebrek aan lichaams- beweging, onvoldoende verlichting en monotoon ge- luid.	per week werden maximaal 2 exposities uitgevoerd terwille van een voldoende herstel-periode; gedurende 8 weken werden in totaal 22 exposities uitgevoerd; de getallen tussen haakjes betreffen het aantal per- sonen; het toluen be- vatte minder dan 0,01% ben- zeen.	Van Oettingen et al. (1942 a,b)
50 ppm	8 uur	3 personen (2 expos. p.p.)	slaperigheid en lichte hoofdpijn bij 1 persoon; geen nawerking.		
100 ppm	8 uur	3 personen (4 expos. p.p.)	geringe vermoeidheid en slaperigheid (3); in 1 geval geringe hoofdpijn.		
200 ppm	8 uur	3 personen (3 expos. p.p.)	vermoeidheid (3), spierzwakte (2), verwardheid (2), verslechterd coördinatievermogen (2), paresthesie van de huid (2), herhaaldelijk hoofdpijn (1) en misselijkheid (1); waargenomen werd: verwijde pupillen, gestoorde pupil- lichtreflex, gestuwde fundus; nawerking betrof vermoeidheid, verwardheid, geringe slapeloosheid en rusteloze slaap (3).		
300 ppm	8 uur	3 personen (2 expos. p.p.)	zware vermoeidheid (3), hoofdpijn (2), spierzwakte en gestoorde coördinatie (1), lichte bleekheid van de oogpapil (2); nawerking betrof vermoeidheid (3) en slapeloosheid (1).		
400 ppm	8 uur	3 personen (2 expos. p.p.)	vermoeidheid en verwardheid (3), hoofdpijn pares- thesie van de huid, spierzwakte, verwijde pupillen, bleke oogpapil (2); nawerking betrof vermoeidheid (3), huid paresthesie (1), hoofdpijn (1) en slapeloosheid (2).		

Tabel 9 (vervolg). Gegevens van experimentele exposities bij de mens.

expositie conc.	expositie tijdsduur	aantal personen	effect	opmerkingen	Referentie
600 ppm	8 uur	3 personen (1 expos. p.p.)	extreme vermoeidheid, verwardheid, euforie, misselijkheid hoofdpijn en duizeligheid (3), zware hoofdpijn (2) na 3 uur expositie; na 3 uur gestoorde coördinatie en waggel- ende gang (3), verwijde pupillen, gestoorde lichtreflex van de pupillen en bleke fundi; nawerking betrof ver- zware hoofdpijn (2) en slapeloosheid (2). Vermoeidheid en nerveusiteit waren de volgende dag nog aanwezig.		
800 ppm	8 uur	3 personen (1 expos. p.p.)	sterke vermoeidheid, na 3 uur uitgesproken misselijk- heid, verwardheid, verminderde zelf-controle, gestoor- de coördinatie en waggelende gang (3); gestoorde licht- reflex v.d. pupil (1), en bleke pupil (2); gedurende enkele dagen nawerking (3); nerveusiteit, spierver- moeidheid en slapeloosheid.		
200 ppm	7-8 uur	2	euforie: voorbijgaande geringe keel- en oogirritatie.	de zuiverheid van	Carpenter et
400 ppm	7-8 uur	2	matheid, misselijkheid, overdreven neiging tot lachen en tranenvloed	het gebruikte to- luen is niet ver- meld	al. (1944)
600 ppm	7-8 uur	2	matheid, overdreven neiging tot lachen, lui druchtigheid; nawerking betrof anorexie en lusteloosheid.		
800 ppm	7-8 uur	2	voorbijgaande hoofdpijn, extreme lusteloosheid, donkere vlekken in het gezichtsveld, breedspakigheid, geringe misselijkheid, gevoel van dronken zijn en onvastheid (bepaald aan de handen).		
100 ppm	7 uur	23	geen effect op de (eenvoudige) oog-hand-reactie-tijd noch op de flikker-fusie-frequentie.	geen verdere me- dedelingen zijn gedaan ten aanzien van de opzet van de studie.	Ogata et al (1970)
200 ppm	"	23	vertraagde oog-hand-reactie (reversibel), geen effect op de flikker-fusie-frequentie, afname van de polsfrequentie		

Tabel 9 (vervolg). Gegevens van experimentele exposities bij de mens.

expositie conc.	tijdsduur	aantal personen	effect	Opmerkingen	Referentie
achtereenvolgens 100 ppm 20 min. 300 ppm 20 min. pauze 5 min. 500 ppm 20 min. 700 ppm 20 min.	12 ; 20-35 jaar		100 ppm: geen invloed op de uitkomst van testen 300 ppm: vertraagde eenvoudige reactie-test (oog-hand-test)($p < 0.05$) 500 ppm: naast eenvoudige reactie-test ($p < 0.01$) is ook de keuze reactie-test vertraagd ($p < 0.05$) 700 ppm: Naast de 2 andere testen ($p < 0.01$) is tevens de perceptuele snelheid (2 testen) vertraagd ($p < 0.05$).	gebruikt werd een mondstuk; de 4 onderzochte tests werden steeds in de zelfde volgorde uitgevoerd; mentol kristallen in het mondstuk moesten de geur van toluene camoufleren; bij 'één groep van 6 personen werd de o- expositie 1 week na de echte expositie uitgevoerd en bij de andere groep 1 week na de echte expositie; 11 van de 12 personen konden geen onderscheid maken tussen de o- en de toluene-expositie.	Gamberale Hultengren (1972)
200 ppm 6 uur (9-12.00 uur en 13- 16.00 uur)	5 (18-22 jaar) 5 contro- les		hartslag neemt toe t.o.v. o-expositie ($p < 0.05$)	de eerste dag is een o- expositie; de volgende dag werd aan toluene geëxponeerd, de proefpersonen lagen gedu- rende de expositie op bed. gepubliceerd in de vorm van proceedings abstract; geen melding van exp. opzet, aard van de testen, resultaten.	Suzuki (1973)
98 ppm 3 uur	20 proef- personen		geen effect op gehoors-en visuele vigilantie-test, psychomotorische vaardigheid, kritische flikker- frequentie noch op de auditieve "evoked potential".		Winneke et al (1976)
0,27 ppm 6 min.	4 proef- personen		veranderingen in het EEG-patroon van het linker- occipitaal-temporaal gebied; de concentratie van 0,27 ppm ligt onder de reukdrem- pel van 0,4 ppm, gemeten in zelfde experiment, 0,16 ppm gaf geen veranderingen in E.E.G.	de betekenis van de gevonden effecten is toxicologisch moeilijk te duiden; de zul- verheid van het toluene is niet vermeld; er zijn verder geen studies bekend die bij overeenkomstige concentraties effecten op het zenuwstelsel hebben beschreven.	Gusev (1965)

Tabel 9 (vervolg). Gegevens van experimentele exposities bij de mens.

expositie conc.	tijdsduur	aantal personen	effect	Opmerkingen	Referentie
0,10,40 en 100 ppm (99,7%) per groep per dag, in wisse- lende volg- orde; in rust	7 uur/dag gedurende 4 dagen; 1 uur schone lucht, 3½ uur: tolu- een expos., 1 uur: geen expositie, 2½ uur: tolueen.	16, (4 groepen van 4), 21-32 jaar, gem. 24 jaar	<u>alleen</u> bij 100 ppm: subjectieve klachten; lichte tot matige hoofdpijn, duizeligheid, onaangename geur, lichte prikkeling van ogen en neus (10); 3 van de 16 proefpersonen vinden de geur van 100 ppm onaantvaardbaar; geen effect op: ademweerstand, test op visuele of motorische prestaties, vigilantie en mentale prestaties; optreden van adaptatie v.w.b. de reukgevaarwor- ding.	er werden geen stoffen ge- bruikt om de geur van tolu- een te maskeren.	Andersen et al (1983)
103-148 ppm (in de figuren 157 ppm: ± 30 min)	70 minuten	15, gezond 20-37 jaar (28,5±4,7), tolueen niet-rokers, 0-expositie: één week voor of na de expositie aan tolueen.	van 6 uitgevoerde vestibulo-oculomotorische tests zijn 2 tests slechter na expositie aan tolueen (saccade test, visuele suppressie test) (*).	geinhaleerd werd via een mondstuk; tijdens de expo- sitie werd inspanning gele- verd (50 W).	Hyden et al (1983)
100 ppm in rust	4 uur	30(12 contr.) 26(8 contr.) 18(6 contr.) (18-38 jaar; +)	(*) : gegevens van 12 proefpersonen keuze-reactie-test: niet slechter t.o.v. controle; visuele vigilantie-test: slechter (P<0,01); patroon herkenning: alleen slechter gedurende het (18-38 jaar; 2e uur (P<0,01); niet volgens de Manacova-test.	in de 0-expositie werd gedu- rende 2 minuten aan 25 ppm tolueen geëxponeerd; volgens de auteurs is niet overtul- gend aangetoond dat 100 ppm een effect heeft op de cog- nitive prestaties; de expositie gebeurde in rust.	Dick et al (1984)
81 ppm	4 uur	16 , gezond, 23-38 jaar (gem. 31)	<u>geen</u> effect op: eenvoudige reactietijd : korte geheugentest : keuze-reactietijd; <u>geen</u> effect op hartslag; de ervaren hinder (hoofdpijn, duizeligheid, luchtweg-irritatie), weer te geven als: geen, te verwaarlozen (negligibly), gering of in aanzienlijke mate, centreerde zich rond te verwaarlozen.		Olson et al (1985)

Tabel 9 (vervolg). Gegevens van experimentele exposities bij de mens.

expositie conc.	tijdsduur	aantal personen	effect	opmerkingen	Referentie
250 ppm (eerst: 0 250 ppm) in rust	30 min. (45 min.)	11 (20-21 jaar)	de prestaties in de vigilantietest verslechteren ($p < 0,05$) 70-140 minuten na de expositie;	geïnhaleerd werd via een mondstuk; aan de ingeademde lucht werd een reukstof toe- gevoegd; uit de publikatie is niet te achterhalen of 2-zijdig getoetst is. Opge- geven getallen omtrent aan- tallen personen correspon- deren niet.	Horvath et al (1981)
100 ppm in rust	6,5 uur	41 (20 drukkers; 29-50 jaar); 45 gematchte controles (23 druk- kers).	meer vermoeidheid; meer irritatie van ogen, neus en keel; van de 31 uitgevoerde psychome- trische tests zijn er 3 ($p < 0,05$) en 1 ($p < 0,01$) significant slechter bij de aan toluene geëxpo- neerde personen (handigheid, visuele perceptie, kleur-onderscheid 2x)	het betreft hier deels per- sonen die reeds beroepshalve aan toluene werden blootge- steld.	Baelum et al (1985)

Tabel 10. Samenvatting van de resultaten m.b.t. kortdurende, experimentele exposities (samenvatting van tabel 9, bijlage).

concentratie	tijdsduur	effect	referentie
50, 100 ppm	8 uur	lichte subjectieve klachten <u>bij 1 van de 3 personen</u>	Von Oettingen et al (1942 a,b)
200 ppm en hoger	8 uur	neurologische en psychologische <u>stoornissen</u>	Von Oettingen et al (1942 a,b)
200 ppm	7 à 8 uur	voorbijgaande keel en oog- <u>irritatie</u>	Carpenter et al (1944)
300 ppm	20 minuten	verlengde eenvoudige reac- <u>tietijd</u>	Gamberale en Hultengren (1972)
100 ppm	7 uur	geen effect	Ogata et al
200 ppm	7 uur	effect op psychometrische <u>tests</u>	(1970)
200 ppm	6 uur	<u>hartslag</u>	Suzuki (1973)
100 ppm	3 uur	geen effect op psychometri- <u>sche tests</u>	Winneke et al (1976)
0,27 ppm	6 minuten	<u>EEG-veranderingen</u>	Gusev (1965)
100 ppm	7 uur	subjectieve klachten; geen effecten op psychometrische testen	Andersen et al (1983)
10 ppm	7 uur	geen effect	
40 ppm	7 uur	geen effect	
100 à 150 ppm	70 minuten	2 van de 6 psychometrische <u>tests verslechteren</u>	Hyden et al (1983)
100 ppm	4 uur	1 van de 3 psychometrische <u>tests verslechtert</u>	Dick et al (1984)
81 ppm	4 uur	geen effect op psychometri- sche tests; geen subjectieve <u>klachten</u>	Olson et al (1985)
100 ppm	6,5 uur	subjectieve klachten; 3 van de 31 psychometrische <u>tests slechter</u>	Baelum et al (1985)

Tabel 11. Effecten als gevolg van chronische (beroeps)-exposities.

Bedrijf	expositie conc.	tijdsduur	aantal personen	effect	Opmerkingen	Referentie
C.Z.S.						
?	43 ppm ± 22 (123 metingen)	niet vermeld	94 38 56	meer subjectieve klachten dan bij controlegroep	niet is vermeld over welke periode gemeten is. Klachten kunnen ook door andere omstandigheden veroor- zaakt worden	Yin et al (1987)
diepdruk- kerij	PAS:62 ppm (121 ppm: stationaire meting)	niet vermeld	24 gem. 36 j. 8 contr.	geen significante verslechtering van psychologische tests (eenvoudige reactietijd, tachitoscopisch onderzoek, getal-zoek-test, keuze reactie-tijd) of van de "actuele psycho-fysische toestand".	er zijn slechts 8 controles gebruikt	Kempe et al (1980)
drukkerij, tolueen: 90%; xy- leen en benzine: 1-9%	± 80 ppm, kortston- dig: ± 100 ppm, ged. 10 jaar re- gelmatig gemeten	niet vermeld	37 80 contro- les. sub- groep 37 age-matched	van n.medianus, n-peroneus en n.suralis werden geleidingssnelheden en actie-potentiaalen gemeten; alleen sens. actie-potentiaal van n.suralis kleiner; alle waarden binnen normale variantie; geen verhoogde drempel voor vibratiezin, niet meer afwijkende EEG's, geen verschil in psycho-pathologische symptomen, geen aanwijzingen voor organische hersen-lesie.	volgens de auteurs kan aan de hand van de gegevens niet ge- concludeerd worden dat er sprake is van perifere neuropathie	Struwe en Wennberg (1983)
diepdruk- kerij	vanaf 1974-1979 geleidelij- ke afname van 150 tot 50 ppm	gem.16,3 j. 34 (3-32 jaar) 38,4 ± 12 jaar 34 39 ± 11 jaar	34 controles	in één van de 11 gebruikte psychologische tests een verschil (p <0,01): eenvoudige reactie-tijd	geen dosis-verwer- kingsrelatie m.b.t. expositie-duur, groe- pen op uiteenliggende tijdstippen onder- zocht; slechts één van de 11 test is po- sitief	Iregren (1982)

Tabel 11 (vervolg). Effecten als gevolg van chronische (beroeps)-exposities.

Bedrijf	expositie		aantal personen	effect	Opmerkingen	Referentie
	conc.	tijdsduur				
C.Z.S.						
rotatie- drukkerij	110-420 ppm gem. 11,2 jaar 295 ppm); heptaan: 2-5%	gem. 11,2 jaar	53 (23-60 j.), gem. 42,2 jaar	bij 15 van de 53 personen: vestibulaire stoornissen + geringe audiometrische veranderingen	geen controlegroep	Coscia et al (1983)
diepdruk- kerij	300 ppm 430 ppm	18 jaar (drukkers) 12 jaar (hulp- drukkers)	gem. 42 j. gem. 44 j. totaal 110	organisch psychosyndroom bij: 21% " : 40% Rorschach-test was in 83% van de gevallen consistent met de klinische diagnose	geen controlegroep; consistentie met Rorschach-test	Münchinger (1963)
diepdruk- kerij	200-400 ppm, benzeen: <0,3%	10 jaar	100; 100 controles	geen neurologische effecten	controlegroep niet beschreven; slecht gematched naar leeftijd en ploegendienst; geen gegevens omtrent expositie controle-personen	Suhr (1975)
Lever						
diepdruk- kerij	gem. 18-500 ppm : 18 ppm : 82 ppm 300 ppm 426 ppm	8,5±4,4 j. 5,6±5,2 j. 7,3±5,3 j. net aange- steld	94; controles 30 n=11; 53,8 j. SGPT n=11; 42,9 j. n=68; 32 j. n= 4; 24,3 j.	afname bilirubine en alkalische fosfatase; geen verschil SGOT, SGPT	bloed alcohol gehaltes varieerden van 0,02°/oo tot 0,07°/oo; aangezien de effecten niet vermeld zijn per expositiegroep is geen evaluatie mogelijk	Szadkowski (1976)
diepdruk- kerij	82±68 ppm	?	46 39±9 jaar; 17 controles 43±8 jaar.	verandering van aminozuurpatroon in bloed evenmin over welke periode	niet vermeld is hoe lang de werkers in diens zijn;	Schäcke et al (1982)
					tolueen gemeten is; geen gewag is gemaakt van alcoholgebruik	

Tabel 11 (vervolg). Effecten als gevolg van chronische (beroeps)-exposities.

Bedrijf	expositie conc.	tijdsduur	aantal personen	effect	Opmerkingen	Referentie
Nier						
productie van rubber- laarzen; tolueen enige org. oplosmidd.	69±24 ppm, TWA, PAS	?	8 ; 50 contro- les	verhoogd gehalte van SGOT, SGPT en LDH	metingen van o-cresol en hip- Shiojima puurzuur zijn consistent met et al de gemeten luchtconcentra- (1983) ties volgens de auteurs is een eventueel effect van alcohol uit te sluiten daar GT niet verhoogd is; alco- holgebruik is niet vermeld; niet is vermeld hoe vaak to- luen is gemeten; niet is vermeld of omstandigheden in verleden anders waren	
diepdruk- industrie (geen com- plete ana- lyse v. bestandd.)	80-107 ppm	langdurig	42 48 controles	geen toename albumine excretie		Askergren et al (1981)
Bloed						
diepdruk- kerij 0,3% benzeen	3x200 ppm 1x200 ppm 1x400 ppm	3-5 jaar	112 478 controles	bloed normaal (Hb, erythrocyten, totaal leucocyten, granulocyten); 5 sternum puncties: geen afw.	er zijn slechts 5 con- centratiemetingen van tolueen verricht; de duur van de metingen is niet vermeld.	Bänfer (1961)

Tabel 12. Genotoxische effecten bij personen, beroepsmatig blootgesteld aan toluen.

Bedrijf/ind. and. stoffen	concentratie van toluen +zuiverheid	expositie duur	aantal personen	effect	opmerkingen	referentie
rotogravure bedrijf	200-400 ppm, voor 1955: 130-530 ppm	7-14 jaar (24 man) >14 jaar (10 man)	34	geen toename van stabiele of instabiele chromosoom aberraties of van aantal chromosomen		Forni et al (1971)
rotogravure bedrijf	100-200 ppm (TWA), pieken 500-700 ppm, benzeen conc. niet gemeten	1,5-26 jaar	14 , 42	in perifere lymfocyten aantal chromosoomaberraties toegenomen	exposities sinds 1950; voor 1958 waarsch. contaminatie met benzeen; gering aantal personen bestudeerd expositie aan andere stoffen niet nauwkeurig omschreven	Funes-Gravioto et al (1977)
2 rotogravure bedrijven	± 110 ppm (TWA), benzeen: 0,05%	14,6 jaar	32 (34,2 jaar), 15 controles	in perifere lymfocyten: geen toename sister chromatide exchanges (SCE's) noch van andere chromosoom aberraties	SCE's waren wel toegenomen onder de rokers, zowel bij geëxponeerde als niet-geëxponeerde personen	Maki-Paakkanen et al (1980)
verfindustrie; organ. oplosm. o.a. xyleen	>100 ppm	-	17 , 17	in perifere lymfocyten geen toename SCE's noch andere chromosoom aberraties	controle-personen zijn age-matched en hadden vergelijkbare rookgewoontes	Haglund et al (1980)
rotogravure industrie	-	-	32 , 15	in perifere lymfocyten geen toename SCE's noch overige aberraties		Donner et al (1981)

Tabel 12 (vervolg). Genotoxische effecten bij personen, beroepsmatig blootgesteld aan tolueen.

Bedrijf/ind. and. stoffen	concentratie van tolueen +zuiverheid	expositie duur	aantal personen	effect	opmerkingen	referentie
rotogravure industrie	200-300 ppm 0,3% benzene	16 jaar	20 24 controles	in perifere lymfocyten toename %S-cellen (niet indien rokers en niet-rokers apart bekeken); (match.: leeftijd, toename SCE's onder sociale niet-rokers (P2=0,0489); achtergr.) toename gpas per cel bij rokers (P2=0,0497)	in deze studie meer cellen onderzocht per individu dan bij Fornii (1971) en bij Maki-Paakkanen et al (1980): 300-500 versus 100; in de studie is geen onderscheid gemaakt tussen rokers en niet-rokers (uitgez. voor de SCE's)	Bauchinger et al (1982)
zie Bauginger et al (1982)	(")	(")	13 ex-werkers (42	toename chromosoom-aberraties;	geen onderscheid gemaakt naar rokers en niet-rokers (uitgez. SCE's)	Schmid et al (1985) (vervolg-
			± 12 j.),	geen toename SCE's		studie Bauchinger et al, 1982)
			<2 j. gestopt			
			14 ex-werkers (55	geen verschil met controles		
			± 9 j.),			
			>2 j. gestopt			
			26 controles (44 ± 11 jaar)			

BIJLAGE II.

Studies van chromosoom aberraties.

Bij ratten werd 22, 71 of 214 mg tolueen per kg lichaamsgewicht geïnjecteerd (Litton Bionetics, 1978). De ratten werden gedood 6, 24 en 48 uur na de injectie. Ook kregen ratten (per dosis 5) elke dag tolueen (22, 71 of 214 mg) toegediend gedurende 5 dagen. De ratten werden gedood 6 uur na de laatste injectie. Per dier werden 50 cellen onderzocht. Bij de blootgestelde dieren behandeld werd in het beenmerg geen groter aantal chromosoom-aberraties gevonden dan in het beenmerg van controle-dieren. De frequentie van verschillende chromosoom-aberraties was niet veranderd.

Feldt et al (1985) vonden geen toename van chromosoom aberraties bij muizen na toediening per maagsonde van 0,001 tot 0,2 maal de LD50.

Gad-El-Karim et al (1984) dienden aan muizen, intra-peritoneaal 860 of 1720 mg tolueen per kilogram lichaamsgewicht toe. In het beenmerg werden geen clastogene effecten waargenomen.

In 3 publicaties (Dobrokotov, 1972; Lyapkalo, 1973; Dobrokotov en Enikeev, 1975) wordt wel een toename gemeld van chromosoom-aberraties als gevolg van expositie aan tolueen. In de publikaties is echter geen melding gemaakt van de zuiverheid van het gebruikte tolueen (% benzeen?).

Leden van de Werkgroep van Deskundigen (WGD)

J.J. Kolk (Voorzitter)

P.C. Noordam (Wetenschappelijk secretaris)

R.B. Beems

J.S.M. Boleij

L.M. Dalderup

C.A. van der Heijden

P.E. Joosting

G. de Mik

H. Roelfzema

G.M.H. Swaen

H.G. Verschuuren

A.A.E. Wibowo

R.L. Zielhuis

Adres van het secretariaat van de WGD:

Directoraat-Generaal van de Arbeid

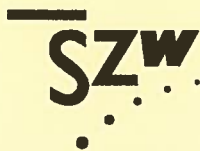
Directie Gezondheid

Postbus 90804

2509 LV DEN HAAG

Tel. 070-3334444

Fax. 070-3334016



Uitgave van het Directoraat-Generaal van de Arbeid van
het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid,
Postbus 90804, 2509 LV Den Haag

Overname van de tekst of gedeelten daarvan is
uitsluitend toegestaan met vermelding van de bron.

ISBN 90-5307-148-2
ISSN 0921-9641/2.14.291/9104