

# **TOLUEENI**

## **HTP-arvon perustelumuistio**

### **Yksilöinti ja ominaisuudet**

---

CAS-nro	108-88-3
Indeksinumero	601-021-00-3
EY-numero (EINECS-numero)	203-625-9
YK/UN-numero	1294
Molekyylikaava	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub>
Rakennekaava	
Synonyymit	Metyylibentseeni Fenyylimetaani
Molekyylimassa	92,13
Muuntokerroin	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,262 ppm 1 ppm = 3,82 mg/m <sup>3</sup>
Tiheys	0,876 g/ml (20 °C)
Sulamispiste	-95,0 °C
Kiehumispiste	110,6 °C
Itsesyttymislämpötila	480 °C
Höyrynpaine	3,73 kPa (20 °C)
Liukoisuus veteen	0,515 g/l (20 °C)
Oktanoli/vesi-jakautumiskerroin	525
R-lauseet	11-38-48/20-63-65-67

Tolueeni on kirkas, helposti syttyvä neste, jolla on makea, tinnerimäinen haju.

---

### **Esiintyminen ja käyttö**

Tolueenia esiintyy raakaöljyssä, kivihiilitervassa ja luonnonkaasussa. Lisäksi sitä vapautuu ilmakehään tulivuorten purkauksissa ja metsäpaloissa. Vilkasliikenteisissä taajamissa ilman tolueenipitoisuuden on mitattu olevan jopa 0,08 mg/m<sup>3</sup>. Pieniä määriä tolueenia on löytynyt myös pintavesistä ja juomavesistä (esim. WHO, 1996).

Tolueenia käytetään monissa teollisuuden sovellutuksissa, ja se on yleisimpiä liuotinseosten aineosia mm. maaleissa, syvä- ja silkkipainoväreissä, ohenteissa ja kumiliimoissa. Monissa sovelluksissa karsinogeeninen bentseeni voidaan korvata tolueenilla. Tolueenia käytetään lähtöaineena valmistettaessa mm. trinitrotolueenia (TNT), bentsoehappoa ja tolueenidiisoyanaattia. Lisäksi tolueenia käytetään kankaiden ja paperin päällystyksessä, kumiteollisuudessa neopreenin liuottimena, tekonahan tuotannossa, lääkeaineiden valmistuksessa sekä väri- ja painoteollisuudessa (Aitio ym., 1995; Fishbein, 1988; IARC,

1989; Lauwerys ja Hoet, 2001; WHO, 1996). Tolueenia on myös kuluttajille myytävissä tuotteissa kuten joissakin pesuaineissa.

Maailmanlaajuisesti arviot työssä tolueenille altistuneista vaihtelevat suuresti. Altistuneita on arvioitu olevan jopa 4 miljoonaa. Ehkä tärkein altistumislähde on tolueenin käyttö liuottimena. Suomessa tolueenille altistutaan etupäässä paino-, metalli-, kemian- ja puusepänteollisuudessa sekä metallituotteiden, sähkölaitteiden ja moottoriajoneuvojen valmistuksessa, polttoaineiden tuotannossa ja jakelussa (EC, 2003; Pekari, 1994a ja 1994b; Riipinen ym., 1991). Suomessa on arvioitu olevan noin 50 000 liuotinaineille altistunutta työntekijää, joista tolueenille altistuu noin 10 000 (Heikkilä ym., 2006). Korkeita, yli 100 mg/m<sup>3</sup> olevia ilmapitoisuuksia on mitattu mm. silkkipainoissa, metallien ruiskumaalauksessa, kumiliimauksessa ja pesutöissä (Heikkilä ja Saalo 2005) ja tämän tasoille pitoisuuksille altistuu noin 1 000 työntekijää (Heikkilä ym., 2006). Kokonaisliuotinainealtistumista arvioitaessa on otettava huomioon muut samanaikaisesti käytetyt liuotinaineet, ja liuottimien yhteispitoisuus voi olla korkea vaikka tolueenipitoisuus jäisikin alhaiseksi. (Toimisto)sisäilman tolueenipitoisuus on ollut tyypillisesti 0,01 - 0,03 mg/m<sup>3</sup> (max. arvo 7 mg/m<sup>3</sup>) (Työterveyslaitoksen palvelumittaukset 2006-2007).

### **Aineenvaihdunta**

Tolueeni on herkästi haihtuva liuotin, joka imeytyy elimistöön pääasiassa hengitysteitse. Keskimääräinen retentio keuhkoissa on noin 50 % (Carlsson, 1982; Löf ym., 1990; Nomiyama ja Nomiyama, 1974; Piotrowski, 1967). Joutuessaan kosketuksiin ihon kanssa nestemäinen tolueeni imeytyy helposti ihon läpi. Sen sijaan kaasumaisen tolueenin imeytyminen ihon läpi on hyvin vähäistä (Aitio ym., 1984; Riihimäki ja Pfäffli, 1978; Sato ja Nakajima, 1978).

Imeytyneestä tolueenista 80-85 % metaboloituu ihmisessä bentsyylialkoholiksi ja edelleen bentsoehapoksi. Bentsoehappo konjugoituu glysiinin kanssa muodostaen hippuurihappoa (70% annoksesta), joka erittyy virtsaan (Ogata ym., 1970). Vain 1-2% imeytyneestä tolueenista muuttuu rengashydrolysaation kautta *orto-*, *meta-* ja *para-*kresoliksi, nämä erittyvät virtsaan glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina (Angerer, 1979; Pfäffli ym., 1979; Woiwode ja Drysch, 1981; Woiwode ym., 1979). Koska liuottimet metaboloituvat samojen entsyymisysteemien avulla, samanaikainen altistuminen usealle liuottimelle saattaa muuttaa yhdisteiden metaboliaa. Esimerkiksi bentseenin ja tolueenin seka-altistumisessa molempien liuottimien metabolia estyy jonkin verran (Inoue ym., 1988). Eräät lääkeaineet, kuten parasetamoli (mutta ei asetyylisalisyylihappo) estävät tolueenin metaboliaa. Myös suuret määrät etanolia tolueenialtistumisen yhteydessä estävät jossain määrin tolueenin aineenvaihduntaa (Døssing ym., 1984; Wallen et al, 1984).

Tolueenin postuminen elimistöstä on melko nopeaa, ja se kuvataan usein kolmivaiheiseksi. Lyhyitä puoliintumisaikoja on laskettu muutamasta minuutista aina viiteen tuntiin asti, kun taas puoliintuminen rasvakudoksessa on 0,5-2,7 päivää (IARC, 1989). Tolueeni kertyy elimistöön pitkäaikaisessa altistumisessa etenkin korkeissa pitoisuuksissa (yli 180 ppm). Kertymistä on todettu myös melko alhaisissa tolueenipitoisuuksissa (40 ppm) (Apostoli ym., 1982; Konietzko ym., 1980).

### **Terveysvaikutukset**

#### **IHMISTÄ KOSKEVAT TIEDOT**

##### **Lyhytaikaisen altistumisen vaikutukset**

Tolueenialtistumisen on todettu aiheuttavan pahoinvointia, huimausta, päänsärkyä ja jopa pyörtymisiä (Filley ym., 2004; Longley ym., 1967; Meulenbelt ym., 1990). Taulukossa 1 on esitetty tolueenille esitettyjä lyhytaikaiseen altistumiseen liittyviä raja-arvoja.

## Pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset

Krooninen altistuminen matalille tolueenipitoisuuksille aiheuttaa toiminnallisia hermostohäiriöitä. Korkeissa pitoisuuksissa tolueeni saattaa aiheuttaa keskushermostoon liittyviä oireita ja löydöksiä, joista voidaan mainita enkefalopatia, päänsärky, masennus, väsymys/uupumus, heikentynyt koordinaatio, tilapäinen muistinmenetys ja heikentynyt reaktioaika. Ei ole riittävää näyttöä siitä, että tolueeni olisi ihmisille tai eläimille karsinogeeninen tai lisääntymisriskiä vaarantava aine (EC, 2003).

Taulukko 1. Tolueenille esitettyjä raja-arvoja.

	Pitoisuus, ppm	Pitoisuus, mg/m <sup>3</sup>	Altistusaika	Lähde
Tappava pitoisuus	4000	15200	60 min	WHO, 1985
	10000-30000	38000-115000	muutama min	WHO, 1985
IDLH <sup>a</sup>	500	1900	30 min	NIOSH <sup>b</sup>
ERPG-1 <sup>c</sup>	50	190	60 min	AIHA, 2005
ERPG-2 <sup>c</sup>	300	1150	60 min	AIHA, 2005
ERPG-3 <sup>c</sup>	1000	3800	60 min	AIHA, 2005
Ulkoilma	2	7,5	24 tuntia	WHO, 1987

- <sup>a</sup> IDLH-arvo (Immediately dangerous to life and health, USA) on suurin pitoisuus, jolle terve työntekijä voi altistua 30 minuutiksi saamatta palautumattomia terveydellisiä vaurioita tai poistumista vaikeuttavia vammoja.
- <sup>b</sup> Ks. viiteluettelon www-sivut.
- <sup>c</sup> ERPG-arvo (Emergency response planning guidelines, USA) on suurin pitoisuus, jossa lähes kaikkien ihmisten arvioidaan voivan olla tunnin ajan:
  - ERPG-1 - saaden enintään vähäistä, tilapäistä terveyshaittaa tai tuntien pahaa hajua
  - ERPG-2 - ilman vaaraa saada palautumattomia tai muita vakavia terveyshaittoja tai oireita, jotka heikentävät kykyä suojautua altistumiselta
  - ERPG-3 - ilman hengenvaaraa.

Stengel ym. (1998) eivät havainneet munuaisten toimintahäiriöitä työntekijöissä (92 altistunutta / 74 kontrollia), jotka altistuivat 50 ppm tolueenille. Myöskään merkittäviä poikkeavuuksia veressä tai virtsassa ei havaittu, kun tolueenialtistumisen (20-200 ppm) vaikutuksia arvioitiin 46 suojapeitteitä valmistavan työntekijän ja 32 altistunuttoman työntekijän välillä (Tähti ym., 1981). Anttilan ym. (1998) tekemän laajan tietokantaselvityksen (v. 1978-1983) mukaan altistuneilla työntekijöillä ei todettu kohonnut syöpärisiä veren keskimääräisen tolueeni pitoisuuden ollessa 0,018 mg/l.

McDonald ym. (1987) selvittivät työperäisen altistumisen vaikutuksia synnynnäisiin epämuodostumiin. Tutkimuksessa havaittiin, että aromaattisille liuottimille (erityisesti tolueenille) altistuneiden naisten jälkeläisillä oli kohonnut riski synnynnäisiin epämuodostumiin. Suomessa tehty tutkimus osoitti, että miesten altistuminen orgaanisille liuottimille ei merkittävästi lisännyt jälkeläisten synnynnäisiä epämuodostumia (Taskinen ym., 1989).

Pitkäaikaisen altistumisen on todettu aiheuttavan subkliinisiä värinäkökyvyn muutoksia suhteellisen matalissa tolueenipitoisuuksissa. Campagna ym. (2001) havaitsivat

muutoksia painokoneita käyttävien (N=72) ja muiden painoalan työntekijöiden (N=34) värinäkökyvyssä suhteessa altistumattomiin kirjansitojiin (N=19). Hengitysvyöhykkeeltä tehdyt ilmamittaukset osoittivat painokoneiden käyttäjien altistuneen kahdeksan tunnin aikana keskimäärin 36 ppm tolueenipitoisuudelle. Työntekijät olivat keskimäärin käyttäneet painokoneita työssään 18 vuotta. Tutkimuksessa osoitettiin värinäkökyvyn heikkenemisen korreloivan nykyisen ja kumulatiivisen tolueenialtistumisen sekä aikaisemmin tapahtuneen kokonaishiilivetyaltistumisen kanssa. Toisessa tutkimuksessa osoitettiin kumialan työntekijöiden (N=33; kontrolliryhmä N=16) altistumisen 42 ppm tolueenipitoisuudelle aiheuttavan näkökyvyn heikkenemistä (Cavalleri ym., 2000), joka kuitenkin korreloi kumulatiivisen liuotinaltistumisen kanssa, ei niinkään virtsan tolueenipitoisuuden kanssa. Tähän tutkimukseen osallistuneet työntekijät olivat toimineet kumiteollisuudessa alle 10 vuotta. Edellä esitettyjen tulosten perustellaan voidaan päätellä, että värinäkökyvyn muutokset tapahtuvat hitaasti ja ne vaativat pitkäaikaisen altistumisen. Zavalic ym. (1998) havaitsivat painoalan ja kenkätehtaan työntekijöiden altistuessa 66 ja 250 ppm tolueenipitoisuuksille värinäkökyvyn muutoksien korreloivan ilman ja veren tolueenipitoisuuksien sekä virtsan orto-kreosoli- ja hippuurihappopitoisuuksien kanssa. Neljän tutkimuksen tuloksia hyödyntänyt meta-analyysi ei kuitenkaan pystynyt vahvistamaan tolueenipitoisuuksien vaikutusta värinäkökykyyn (Paramei ym., 2004). Schäper ym. (2004) osoittivat, että tolueeni ei aiheuta värinäkökyvyn heikkenemistä pitkäaikaisessa altistumisessa 25 ppm pitoisuudelle, jota voidaankin pitää tolueenin NOAEL-arvona ("No Observed Adverse Effect Level"). Nykyisen kirjallisuuden pohjalta on mahdoton määrittää LOAEL-arvoa ("Lowest Observed Adverse Effect Level") tolueenin aiheuttamalle värinäkökyvyn heikkenemiselle pitkäaikaisessa altistumisessa (Schäper ym., 2004).

## ELÄINKOKEIDEN HAVAINNOT

### Lyhytaikaisen altistumisen vaikutukset

Tolueeni ärsyttää silmiä ja hengitysteitä. Nestemäinen tolueeni ärsyttää silmiä jo pieninä annoksina (0,1 ml; Guillot ym., 1982). Tolueenin on todettu ärsyttävän hengitysteitä suhteellisen korkeissa pitoisuuksissa (1100 ppm; Wolf ym., 1956), mutta silmä-ärsytystä ei havaittu edes erittäin korkeissa ilmapitoisuuksissa (10000-30000 ppm; Low ym., 1988).

Tolueenin välitöntä myrkyllisyyttä eri altistusreittien kautta on selvitetty useissa tutkimuksissa (Taulukko 2). Tolueenin tappava annos (LD<sub>50</sub>) suun kautta on arvioitu olevan 2600-7530 mg/kg ja ihon läpi imeytyessä 12000-14100 mg/kg. Hengitysteitse tapahtuvan altistumisen tappava pitoisuus vaihtelee suuresti altistusajan mukaan (Taulukko 2).

Taulukko 2. Välitöntä myrkyllisyyttä kuvaavat tappava annos ja pitoisuus tolueenille.

Altistusreitti	Koe-eläin	LD <sub>50</sub> tai LC <sub>50</sub>	Lähde
Suun kautta	Rotta	2600 mg/kg	Kimura ym. (1971)
	Rotta	7530 mg/kg	Smyth ym. (1969)
Ihon läpi	Rotta	12000 mg/kg	Smyth ym. (1969)
	Kani	14100 mg/kg	Smyth ym. (1969)

Sisäänhengitys	Rotta	26700 ppm (1 h)	Pryor ym. (1978)
	Rotta	12200 ppm (2-2,5 h)	Kojima ym. (1973)
	Rotta	8000 ppm (4h)	Carpenter ym. (1949)
	Hiiri	5300-6770 ppm (6-7 h)	Bonnet ym. (1979); Svirebely ym. (1943)
	Kani	40000 ppm (2,3 h)	Carpenter ym. (1944)

### Pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset

Tolueenin genotoksisuutta ja muita perimäainekseen liittyviä vaikutuksia on selvitetty lukuisissa *in vitro* ja *in vivo* tutkimuksissa.

Laajan tutkimusaineiston perusteella voidaan olettaa, että tolueeni ei ole genotoksinen aine (EC, 2003; s. 192-201; Dean, 1985)

Wolf ym. (1956) toteutti kroonisen myrkyllisyystutkimuksen, jossa naarasrotille annettiin suun kautta tolueenia 0, 118, 354 tai 590 mg/kg viitenä päivänä viikossa yhteensä 138 kertaa. Tässä kokeessa tolueenin ei todettu olevan toksinen millään valituista altistumistasoista. Myöskään krooninen tolueenialtistuminen ihon kautta ei lisännyt kasvaimia urosrotissa (Poel, 1963). Tolueenilla ei ole havaittu olevan karsinogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa, joissa rottat ja hiiret hengittivät koko elinikänsä jopa 1200 ppm tolueenia (US NTP, 1990). Yhteenvetona voidaan todeta, että eläinkokeiden perusteella tolueenia ei voida pitää karsinogeenisenä yhdisteenä (EC, 2003).

Kahden sukupolven reproduktiivinen toksisuuskoe tehtiin altistamalla rottia 0, 100, 500 ja 2000 ppm tolueenipitoisuuksille (Roberts ym., 2003). Kanta- ja ensimmäisen sukupolven urosrotat altistettiin 6 t/vrk 80 vuorokautta ennen ja 15 vuorokautta jälkeen parituksen. Naarasrotat altistettiin samoille pitoisuuksille 20 ensimmäisen tiineyspäivän ja 5.-21. imetyspäivän ajan. Toisen sukupolven tekemiseen valitut jälkeläiset altistettiin vieroituksen jälkeen 80 päivän ajan. Tässä tutkimuksessa tolueenialtistumisella ei havaittu olevan haitallista vaikutusta kanta- eikä ensimmäisen sukupolven uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen, lisääntymiskykyyn eikä äidin ja jälkeläisen välisessä käyttäytymisessä. Sen sijaan altistumisen korkeimmalle pitoisuudelle (2000 ppm) todettiin haittaavan toisen sukupolven rottien kasvua ja aiheuttavan muutoksia sekä sikiöpainossa että luustossa. Haitallisia vaikutuksia ei enää havaittu matalammassa pitoisuudessa (500 ppm).

Rotilla todettiin sikiöpainon laskua, kun niitä altistettiin 6.-9. raskauspäivän aikana tolueenille 520 mg/kg (Gospe ym., 1994). Jälkeläisissä ei havaittu epämuodostumia. Suun kautta annettujen altistusannoksien, jotka tappoivat osan kokeessa käytetyistä naarasrotista, ei todettu olevan myrkyllinen alkionle (Hardin ym., 1987; Seidenberg ja Becker, 1987).

LOAEC-arvoksi ("Lowest Observed Adverse Effect Concentration") urosrottien siittiöiden lukumäärän vähenemiselle on määritetty 2000 ppm (7500 mg/m<sup>3</sup>) (Ono ym., 1996).

Koekaneilla, joita altistettiin 6.-15. tiineyspäivän ajan 1000 mg/m<sup>3</sup> (265 ppm) tolueenille, havaittiin raskauden keskenmenoja enemmän kuin altistumattomalla vertailuryhmällä (Ungvar ja Tatrai, 1985). Hiirien altistaminen tiineyden 6.-13. päivän ajan tolueenille (133 ppm) aiheutti sikiökasvun hidastumista ja lisäsi luuston kehityshäiriöitä. Vastaavat seuraukset havaittiin, kun rottia altistettiin 1.-8. ja 9.-14. tiineyspäivän ajan tolueenille (399 ppm) (Hudak ja Ungvary, 1978). Molemmissa kokeissa osa altistetuista koe-eläimistä kuoli altistuksen aikana.

Da Silva ym. (1990) altistivat rottia injektioimalla ihon alle tolueenia (1,3

g/kg) päivittäin joko raskauden 2. tai 3. viikon aikana. Tutkimuksessa arvioitiin altistumisen vaikutusta jälkeläisten epämuodostumiin, luuston kehitykseen, tiineydenaikaiseen aivojen ja maksan kehitykseen, synnytyksen jälkeiseen kasvuun ja käyttäytymiseen. Ainoa tolueenialtistumiseen liitetty muutos oli alhainen syntymäpaino, jota havaittiin vain 3. viikolla tehdyissä altistuksissa. Päivittäinen ihonalainen injektointi (50 ja 500 mg/kg) kymmenen päivän ajan johti urosrottien siittiöiden määrän ja seerumin testosteronin vähenemiseen (Nakai ym., 2003).

### HTP-ehdotus ja sen perustelu

Tolueenin HTP-arvoa asetettaessa keskeisimmät tekijät ovat altistumisen yhteydessä havaitut keskenmenot sekä haitalliset vaikutukset keskushermostoon ja värinäkökykyyn. Pitkäaikaisen altistumisen seurauksena painoalan ja kumiteollisuuden työntekijöiden värinäkökyvyssä on todettu muutoksia jo suhteellisen matalissa altistuspitoisuuksissa, 36 ppm ja 42 ppm (Campagna ym., 2001; Cavalleri ym., 2000). Schäper ym. (2004) tutkimuksen perusteella 25 ppm tolueenitaso ei aiheuta muutoksia värinäkökyvyssä. Altistumattomaan vertailuryhmään nähden raskauden keskenmenot olivat 2,8-kertaa yleisempiä naisilla, jotka altistuivat työpaikallaan keskimäärin 88 ppm (50-150 ppm) tolueenipitoisuudelle (Ng ym., 1992). Lisääntymisterveysvaikutuksia tutkittaessa rottakokeissa havaittiin, että tolueeni ei heikennä hedelmällisyyttä tai lisääntymiskykyä 500 ppm pitoisuuksissa (Roberts ym., 2003). 25 ppm tolueenipitoisuuden ei vielä uskota aiheuttavan raskauden keskenmenoja. Taulukossa 2 on esitetty muissa maissa asetettuja HTP-arvoja. Vuonna 2007 ACGIH (American conference of governmental industrial hygienists) laski tolueenin TLV-TWA-arvoa ("Threshold Limit Value - Time-Weighted Average") 50 ppm:stä 20 ppm:ään (Taulukko 3). EC (2003) on todennut, että tutkimukset eivät osoita tolueenin olevan karsinogeeninen yhdiste.

Värinäkökyvyn LOAEL-arvona on mahdoton määrittää nykyisin saatavana olevan kirjallisuuden perusteella (Schäper ym., 2004), mutta haitallisia vaikutuksia on raportoitu jo 35 ppm tolueenipitoisuudessa (Campagna ym., 2001). Tolueeni ei aiheuta värinäkökyvyn heikkenemistä pitkäaikaisessa altistumisessa 25 ppm pitoisuudelle, jota voidaanakin pitää tolueenin NOAEL-arvona (Schäper ym., 2004). Epävarmuustekijät huomioiden suositellaan, että nykyistä tolueenin 8-tuntin HTP-arvoa lasketaan 25 ppm:ksi. Samaa arvoa sovelletaan myös Norjassa ja Tanskassa (Taulukko 3). Tämän raja-arvon noudattamisen uskotaan myös vähentävän keskenmenoriskiä.

Koska tolueeni imeytyy ihon läpi, sille esitetään pidettäväksi *iho*-huomautus.

Taulukko 3. Tolueenin raja-arvoja muissa maissa vuonna 2008.

	HTP (8 tuntia)		HTP (15 minuuttia)		Huom.
	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	
<b>Suomi</b>	50	190	100	380	iho
<b>Ruotsi</b>	50	200	100	400	
<b>Norja</b>	25	94	—	—	
<b>Tanska</b>	25	94	50	188	
<b>Iso-Britannia</b>	50	191	100	384	
<b>Hollanti</b>	—	150	—	384	

Saksa	50	190	–	–	
Euroopan Unioni	50	192	100	384	
ACGIH	20	75	–	–	
Ehdotus	25	81	–	–	iho
<b>Tolueneeni</b>					

## VIITTEET

- Air quality guidelines for Europe (AQGE). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, WHO regional publications, European series 23, 1987.
- Aitio A., Luotamo M. ja Kiilunen M. (toim.). Kemikaalialtistumisen biomonitointi. Työterveyslaitos, Helsinki, 1995:277-282. Aitio A., Pekari K. ja Järvisalo J. Skin absorption as a source of error in biological monitoring. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1984;10:317-20.
- American Industrial Hygiene Association (AIHA). Emergency response planning guidelines. AIHA, Fairfax, VA, USA, 2005.
- Angerer J. ja Kramer A. Occupational chronic exposure to organic solvents. XIV. Ambient and biological monitoring of workers exposed to toluene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1997;69:91-96.
- Anttila A., Pukkala E., Riala R., Sallmén M. ja Hemminki K. Cancer incidence among Finnish workers exposed to aromatic hydrocarbons. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1998;71:187-193.
- Apostoli P., Brugnone F., Perbellini L., Cocheo V., Bellomo M.L. ja Silvestri R. Biomonitoring of occupational toluene exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1982;50:153-168.
- Bonnet P., Raoult G. ja Gradiski D. Concentration lethales 50 des principaux hydrocarbures aromatiques. *Archives des Maladies Professionnelles de Medecine du Travail et de Securite Sociale*, 1979;40:805-810.
- Campagna D., Stengel B., Mergler D., Limasset J.C., Diebold F., Michard D. ja Huel G. Color vision and occupational toluene exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 2001;23:473-480.
- Carlsson A. Exposure to toluene. Uptake, distribution and elimination in man. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 1982;8:43-55.
- Carpenter C.P., Schaffer C.B., Weil C.S. ja Smyth Jr H.F. Studies on the inhalation of 1,3-butadiene with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene and a note on the elimination of styrene by the human. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 1944;26:69-78.
- Carpenter C.P., Smyth Jr H.F. ja Pozzani U.C. The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 1949;31:343-346.
- Cavalleri A., Gobba F., Nicali E. ja Fiocchi V. Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Archives of Environmental Health*, 2000;55:399-404.
- da Silva V.A., Malheiros L.R., Paumgartten F.J., Sa-Rago Mde M., Riu T.R. ja Golovattei M.A. Developmental toxicity of *in utero* exposure to toluene on malnourished and well nourished rats. *Toxicology*, 1990;64:155-168.
- Dean B.J. Recent findings on the genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. *Mutation Research*, 1985;154:153-181.
- Døssing M., Bælum J., Hansen S.H. ja Lundqvist G.R. Effect of ethanol, cimetidine and propranolol on toluene metabolism in man. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1984;54:309-15.
- European Commission. European Union risk assessment report for toluene. Copyright by European Communities, 2003.
- Filley C.M., Halliday W. ja Kleinschmidt-DeMasters B.K. The effects of toluene on the central nervous system. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2004;63:1-12.
- Fishbein L. Toluene: Uses occurrence and exposure. In: Fishbein L, O'Neill

- IK. eds. Environmental carcinogens. Methods and analysis and exposure measurements. v. 10, Lyon: 1988:97-108 (IARC Sci Publ No 85).
- Gospe Jr S.M., Saeed D.B., Zhou S.S. ja Zeman F.J. The effects of high-dose toluene on embryonic development in the rat. *Pediatric Research*, 1994;36:811-815.
  - Guillot J.P., Gonnet J.F., Clement C., Caillard L. ja Truhaut R. Evaluation of the ocular-irritation potential of 56 compounds. *Food and Chemical Toxicology*, 1982;20:573-582.
  - Hardin B.D., Schuler R.L., Burg J.R., Booth G.M., Hazelden K.P., MacKenzie K.M., Piccirillo V.J. ja Smith K.N. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 1987;7:29-48.
  - Heikkilä P., Priha E., Kiilunen M., Hietanen M. ja Lehtinen M. Suomalaisten työperäinen altistuminen kemiallisille aineille ja säteilylle. *Ympäristö ja Terveys -lehti*, 2006;10:24-31.
  - Heikkilä P. ja Saalo A. Työpaikkojen ilman epäpuhtausmittaukset 1994-2003. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 12. Työterveyslaitos, Helsinki, 2005.
  - Inoue O., Seiji K., Watanabe T., Kasahara M., Nakatsuka H., Yin S., Li G., Cai S., Jin C. ja Ikeda M. Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1988;60:15-20.
  - International Agency for Research on Cancer (IARC). Toluene. In: IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting. V. 47, Lyon: IARC, 1989: 79-123.
  - Kimura E.T., Ebert D.M. ja Dodge P.W. Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1971;19:699-704.
  - Kojima T. ja Kobayashi H. Toxicological study on toluene concentration by inhalation. *Nippon Hoigaku Zasshi*, 1973;27:272-286.
  - Konietzko H., Keilbach J. ja Drysch K. Cumulative effects of daily toluene exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1980;46:53-8.
  - Lauwerys R.R. ja Hoet P. Industrial Chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. Lewis Publishers, Boca Raton, FL, USA (3rd edition), 2001:218-242.
  - Longley E.O., Jones A.T., Welch R. ja Lomaev O. Two acute toluene episodes in merchant ships. *Archives of Environmental Health*, 1967;14:481-487.
  - Low L.K., Meeks J.R. ja Mackerer C.R. Health effects of the alkylbenzenes. I. toluene. *Toxicology and Industrial Health*, 1988;4:49-75.
  - Löf A., Hansen S.H., Näslund P., Steiner E., Wallen M. ja Wigaeus Hjelm E. Relationship between uptake and elimination of toluene and debrisoquin hydroxylation polymorphism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1990;47:412-7.
  - McDonald J.C., Lavoie J., Cote R. ja McDonald A.D. Chemical exposures at work in early pregnancy and congenital defect: a case-referent study. *British Journal of Industrial Medicine*, 1987;44:527-533.
  - Meulenbelt J., de Groot G. ja Savelkoul T.J. Two cases of acute toluene intoxication. *British Journal of Industrial Medicine*, 1990;47:417-420.
  - Nakai N., Murata M., Nagahama M., Hirase T., Tanaka M., Fujikawa T., Nakao N., Nakashima K. ja Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by toluene is involved in its male reproductive toxicity. *Free Radical Research*, 2003;37:69-76.
  - National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). Chemical listing and documentation for immediately dangerous to life or health concentrations (IDLHs). <http://www.cdc.gov/niosh/idlh/intrid14.html>
  - Ng T.P., Foo S.C. ja Yoong T. Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *British Journal of Industrial Medicine*, 1992;49:804-808.
  - Nomiyama K. ja Nomiyama H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 1974;32:75-83.
  - Ogata M., Tomokuni K. ja Takatsuka Y. Urinary excretion of hippuric and m- or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test of exposure. *British Journal*



- of *Industrial Medicine*, 1970;27:43-50.
- Ono A., Sekita K., Ogawa Y., Hirose A., Suzuki S., Saito M., Naito K., Kaneko T., Furuya T., Kawashima K., Yasuhara K., Matsumoto K., Tanaka S., Inoue T. ja Kurokawa Y. Reproductive and developmental toxicity studies of toluene II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 1996;15:9-20.
  - Paramei G.V., Meyer-Baron M. ja Seeber A. Impairments of colour vision induced by organic solvents: a meta-analysis study. *Neurotoxicology*, 2004;25:803-816.
  - Pekari K. Biological monitoring of benzene, toluene and styrene. Dissertation. Kuopio University, 1994a, 89p.
  - Pekari K. Occupational exposure to benzene, toluene and styrene in Finland as estimated by biological monitoring. *Occupational Hygiene*, 1994b;1:95-117.
  - Pfäffli P., Savolainen H., Kalliomäki P.-L. ja Kalliokoski P. Urinary o-cresol in toluene exposure. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 1979;5:286-9.
  - Piotrowski J. Ilosciowa ocena wheania toluenu u ludzi. *Medycyna pracy*, 1967;18:213-23.
  - Poel W.E. Skin as a test site for the bioassay of carcinogens and carcinogen precursors. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 1963;10:611-625.
  - Pryor G., Howd H.R., Malik R., Jensen R. ja Rebert C. Biomedical studies on the effects of abused inhalant mixtures. Annual Progress Report No. 2, Contract No. 271-77-3402. National Institute on Drug Abuse, Rockville, MD, USA, 1978.
  - Riihimäki V. ja Pfäffli P. Percutaneous absorption of solvent vapours in man. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 1978;4:73-85.
  - Riipinen H., Rantala K. ja Anttila A. Orgaaniset liuotinaineet. Altisteet työssä 10. Helsinki: Työterveyslaitos, Työsuojelurahasto, 1991.
  - Roberts L.G., Bevans A.C. ja Schreiner C.A. Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat. I. reproductive toxicity. *Reproductive Toxicology*, 2003;17:649-658.
  - Sato A. ja Nakajima T. Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. *British Journal of Industrial Medicine*, 1978;35:43-9.
  - Schäper M., Demes P., Kiesswetter E., Zupanec M. ja Seeber A. Colour vision and occupational toluene exposure: results of repeated examinations. *Toxicology Letters*, 2004;151:192-202.
  - Seidenberg J.M. ja Becker R.A. A summary of the results of 55 chemicals screened for developmental toxicity in mice. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 1987;7:17-28.
  - Smyth Jr R.H.F., Carpenter C.P., Well C.S., Pozzani U. ja Striegel J. A. Rangefinding toxicity data: list VII. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1969;30:470-476.
  - Stengel B., Cenee S., Limasset J.C., Diebold F., Michard D., Druet P. ja Hemon D. Immunologic and renal markers among photogravure printers exposed to toluene. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 1998;24:276-284.
  - Svirbely J.L., Dunn R.C. ja von Oettingen W.F. The acute toxicity of vapors of certain solvents containing appreciable amounts of benzene and toluene. *Journal of Industrial Hygiene*, 1943;253:366-373.
  - Taskinen H., Anttila A., Lindbohm M.-L., Sallmén M. ja Hemminki K. Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 1989;15:345-352.
  - Tähti H., Karkkainen S., Pyykko K., Rintala E., Kataja M. ja Vapaatalo H. Chronic occupational exposure to toluene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1981;48:61-69.
  - Ungvary G. ja Tatrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Archives of Toxicology Supplement*, 1985;8:425-430.
  - U.S. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (CAS No. 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP TR 371; DHHS (NIH) Pub No. 90-2826. NTP, Research Triangle Park, NC (1990).
  - Wallen M., Näslund P.H. ja Byfält Nordqvist M. Effects of ethanol on the kinetics of toluene in man. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1984;76:414-9.
  - Woiwode W. ja Drysch K. Experimental exposure to toluene:

further consideration of cresol formation in man. *British Journal of Industrial Medicine*, 1981;38:194-197.

- Woiwode W., Wodarz R., Drysch K. ja Weichardt H. Metabolism of toluene in man: Gas-chromatographic determination of o-, m- and p-cresol in urine. *Archives of Toxicology*, 1979;43:93-8.
- Wolf M.A., Rowe V.K., McCollister D.D.; Hollingsworth R.L. ja Oyen F. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *American Medical Association Archives of Industrial Health*, 1956;14:387-398.
- World Health Organization (WHO). Toluene. Environmental Health Criteria 52. World Health Organization, Geneva, 1985.
- World Health Organization (WHO). "Air Quality Guidelines for Europe". WHO Regional Publications, European Series, No.23, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 1987.
- World Health Organization (WHO). Biological monitoring of chemical exposure in the workplace guidelines. Volume 1, Toluene, 1996:205-215.
- Zavalčić M., Mandić Z., Turk R., Bogadi-Šare A. ja Plavec D. Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *American Journal of Industrial Medicine*, 1998;33:297-304.