


Tolueneeni

PERUSTELUMUISTIO TOLUEENIN BIOLOGISEN ALTI STUMI SINDI KAATTORIN TOIMENPIDERAJA-ARVOLLE

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 ₇ H ₈
Rakennekaava	
Synonyymit	Metyylibentseeni Fenylimetaani
Molekyyli massa	92,13 g/mol
Muuntokerroin	1 mg/m ³ = 0,262 ppm 1 ppm = 3,82 mg/m ³
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
Varoitusmerkki	F, Xn
R-lauseet	11-38-48/20-63-65-67
S-lauseet	(2-)36/37-46-62
Tolueneeni on kirkas neste, jolla on makea, tinnerimäinen haju.	

Käyttö ja esiintyminen

Tolueneeni esiintyy raakaöljyssä ja siitä valmistetuissa tuotteissa kuten bensiinissä ja liuottimissa, kivihiilitervassa ja luonnonkaasussa. Lisäksi sitä vapautuu ilmakehään tulivuorten purkauksissa ja metsäpaloissa. Vilkasliikenteisissä taajamissa ilman tolueneenipitoisuuden on mitattu olevan jopa 0,08 mg/m³. Pieniä määriä tolueneeni on löytynyt myös pinta- ja juomavesistä (WHO, 1996).

Tolueneeni käytetään monissa teollisuuden sovellutuksissa, ja se on yleisimpiä liuotinsosten aineosia mm. maaleissa, syvä- ja silkkipainoväreissä, ohenteissa ja liimoissa. Monissa sovelluksissa karbinogeeninen bentseeni voidaan korvata tolueneenilla. Tolueneeni käytetään lähtöaineena valmistettaessa mm. trinitrotolueneeni (TNT), bentsoehappo ja tolueneeni-isosyanaattia. Lisäksi tolueneeni käytetään kankaiden ja paperin päällystyksessä, kumiteollisuudessa neopreenin liuottimena, tekonaan tuotannossa sekä väri- ja painoteollisuudessa (Aitio ym., 1995; Fishbein, 1988; IARC, 1989; Lauwerys ja Hoet, 2001; WHO, 1996). Tolueneeni on myös kuluttajille myytävissä tuotteissa kuten joissakin pesuaineissa

Altistuminen

Työperäinen altistuminen

Maailmanlaajuisesti arviot työssä tolueenille altistuneista vaihtelevat suuresti. Altistuneita on arvioitu olevan jopa 4 miljoonaa (Pekari, 1994a). Ehkä tärkein altistumislähde on tolueenin käyttö liuottimena. Suomessa tolueenille altistutaan etupäässä paino-, metalli-, kemian- ja puusepänteollisuudessa sekä metallituotteiden, sähkölaitteiden ja moottoriajoneuvojen valmistuksessa, polttoainesten 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/m³ (26 ppm) olevia ilmapitoisuuksia on mitattu mm. silkipainoissa, metallien ruiskumaalauksessa, kumiliimauksessa ja pesutöissä (Heikkilä ja Saalo 2005). Tämän tasoisille pitoisuuksille altistuvien työntekijöiden lukumäärän on arvioitu olevan noin 1 000 (Heikkilä ym. 2006). Altistumista arvioitaessa on otettava huomioon muut samanaikaisesti käytetyt liuotinaineet, ja liuottimien yhteispitoisuus voi olla korkea vaikka tolueenipitoisuus jäisikin alhaiseksi. Taulukossa 1 on esitetty biomonitorointinäytteiden tilastollisia tietoja vuosilta 2001-2007. Taulukoon on koottu myös sekä voimassa olevan että tässä muistiossa esitetävän toimenpiderajan lukumääräiset ylitykset kunakin tarkasteltavana ajanjaksona.

Ei-työperäinen altistuminen

Vilkasliikenteisissä taajamissa ilman tolueenipitoisuus on ollut keskimäärin 0,08 mg/m³ (0,02 ppm). Pieniä määriä tolueenia on löydetty myös pinta- ja pohjavesistä (Fishbein, 1988). Tupakansavun tiedetään sisältävän jonkin verran tolueenia (Hjelm ym., 1988). Sisäilman tolueenipitoisuus on ollut tyypillisesti 0,01 - 0,03 mg/m³ (0,002-0,01 ppm) ja suurin mitattu pitoisuus 7 mg/m³ (1,8 ppm) (Työterveyslaitoksen palvelumittaukset 2006-2007). Näin ollen työperäisen altistumisen lisäksi altistutaan pienille taustapitoisuuksille tolueenia.

Taulukko 1. Veren tolueenitulosten tilastollinen kuvaus vuosina 2001-2007 (altistumattomien viiteraja 50 nmol/l; toimenpideraja 1000 nmol/l).

	Näytteiden lukumäärä	Keskiarvo (nmol/l)	Mediaani (nmol/l)	Maksimi (nmol/l)	N (>1000 nmol/l) ^a	N (>500 nmol/l) ^b
2001	100	135	26	842	0	5
2002	62	75	8	708	0	2
2003	85	177	30	3380	2	7
2004	120	279	104	1877	7	27
2005	86	279	194	2444	5	12
2006	47	88	20	627	0	1
2007	81	187	64	849	0	7

^aVoimassa olevan toimenpiderajan (1000 nmol/l) ylitysten lukumäärä.

^bTässä muistiossa esitettävän toimenpiderajan (500 nmol/l) ylitysten lukumäärä.

Kulkeutuminen elimistöön

Tolueeni on herkästi haihtuva liuotin, joka kulkeutuu 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).

Aineenvaihdunta ja poistuminen elimistöstä

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, jotka 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 asetyylisalisylihappo) estävät tolueenin metaboliaa. Myös suuret määrät etanolia tolueenialtistumisen yhteydessä estävät jossain määrin tolueenin aineenvaihduntaa (Døssing ym., 1984; Wallen et al, 1984).

Tolueeni poistuu elimistöstä joko uloshengitysilman mukana sellaisenaan tai virtsan mukana metaboliatuotteina. Vain alle 5 % tolueenista erittyy sellaisenaan virtsaan (Ghittori ym., 1987). Merkittävään poistumisreitti on metaboliatuotteiden kulkeutuminen virtsan mukana (Cohr and Stockholm, 1979). Tolueeni voi akkumuloitua työviikon aikana elimistöön; sen sijaan virtsaan erittyvien metaboliatuotteiden pitoisuudet ovat jo seuraavan työvuoron alussa taustapitoisuuksien tasolla (Cohr ja Stockholm, 1979; Konietzko ym., 1980).

Kinetiikka

Tolueenia ilmestyy vereen jo ensimmäisen altistumistunnin aikana. Altistumisen alussa veren tolueenipitoisuus nousee hyvin nopeasti, kunnes nousu tasoittuu. Tolueenipitoisuus on korkeimmillaan heti altistumisjakson jälkeen. Elimistössä tolueenipitoisuus laskee tavallisesti kolmivaiheisesti puoliintumisaikojen ollessa 2 minuuttia, 30 minuuttia ja 3,5 tuntia (Cohr ja Stockholm, 1979; Sato ym., 1974). Rasvakudoksesta tolueeni poistuu huomattavasti hitaammin, sillä puoliintumisaikojen on määritetty 20-79 tuntia (EC, 2003). Lyhyistä puoliintumisaajoista huolimatta veren tolueenin akkumuloituu työviikon aikana (Konietzko ym., 1980; Sato ym., 1974). Tolueenin metaboliatuotteet (*o*-kresoli ja hippuurihappo) ilmestyvät virtsaan pian altistumisen alussa, mutta niiden pitoisuudet palaavat taustapitoisuuksien tasolle jo ennen seuraavan työvuoron alkua (Cohr ja Stockholm, 1979; EC, 2003; Konietzko ym., 1980).

Terveysvaikutukset

Tolueenin terveysvaikutukset on kuvattu yksityiskohtaisemmin HTP-arvon (lyhenne sanoista "Haitalliseksi Tunnettu Pitoisuus") perustelumuiستiossa, johon tämän muistion biologinen toimenpidearvo pohjautuu. Tässä yhteydessä esitetäänkin vain keskeisimmät eläinkokeissa havaitut ja ihmistutkimuksiin perustuvat terveysvaikutukset.

Eläinkokeiden havainnot

Tolueeni ärsyttää silmiä ja hengitysteitä. Suhteellisen korkeat pitoisuudet (2000 ppm) aiheuttavat muutoksia rottien jälkeläisten painossa ja luuston kehittymisessä, haittaavat toisen sukupolven rottien kasvua (Roberts ym., 2003) ja vähentävät siittiöiden lukumäärää (Ono ym., 1996). Laajahkon tutkimusaineiston perusteella voidaan olettaa, että tolueeni ei ole genotoksinen (EC, 2003; Dean, 1985) eikä karsinogeeninen yhdiste (EC, 2003).

Ihmisiä koskevat tiedot

Lyhytaikaisen altistumisen vaikutukset

Lyhytaikainen altistuminen suurille pitoisuuksille tolueenia aiheuttaa pahoinvointia, huimausta, päänsärkyä ja jopa pyörtymisiä (Filley ym., 2004; Longley ym., 1967; Meulenbelt ym., 1990). Maailman terveysjärjestö (WHO, 1985) on arvioinut tappavan tolueenipitoisuuden olevan 4000 ppm (1 tunti) tai 10000-30000 ppm (muutama minuutti). Lyhytaikainen - alle tunnin (Muttray ym., 1999) tai työviikon kestänyt (Muttray ym., 1995) - altistuminen tolueenille ei aiheuta muutoksia värinäkökyvyssä.

Pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset

Pitkäaikainen altistuminen matalille tolueenipitoisuuksille aiheuttaa hermoston toimintahäiriöitä. Korkeissa pitoisuuksissa tolueeni aiheuttaa keskushermostoon liittyviä oireita ja löydöksiä, joihin kuuluvat enkefalopatia, päänsärky, masennus, väsymys/uupumus, heikentynyt koordinaatio, tilapäinen muistinmenetys ja heikentynyt reaktioaika (EC, 2003). McDonald ym. (1987) selvittivät työperäisen altistumisen vaikutuksia synnynnäisiin epämuodostumiin ja havaitsivat, että aromaattisille liuottimille (erit. tolueenille) altistuneilla naisten jälkeläisillä oli kohonnut riski synnynnäisiin epämuodostumiin. Ei ole riittävä näyttöä siitä, että tolueeni olisi ihmisille tai eläimille karsinogeeninen aine (EC, 2003).

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 valitut työntekijät olivat toimineet kumiteollisuudessa alle 10 vuotta. Edellä esitettyjen tulosten perustellaan voidaan päätellä, että värinäkökyvyn muutokset tapahtuvat hitaasti ja ne vaativat pitkäaikaisen altistumisen. Zavalic et al. (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 et al., 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).

Tolueenialtistumisen seurauksena syväpainotyöntekijöillä on todettu vuosina 1995-2007 muutamia työperäisiä liuotinaiveivosairauksia, joissa merkittävä osa osa altistumisesta on kuitenkin ollut jo ennen 90-lukua, jolloin HTP-tasot olivat korkeampia.

HTP-arvo

Tolueenille asetettu kahdeksan tunnin HTP-arvo on 50 ppm ja 15 minuutin HTP-arvo 100 ppm (STM, 2007).

Veren tolueeni altistumisen indikaattorina

Analyttiset menetelmät ja näytteenotto

Veren tolueeni määritetään kaasukromatografisesti headspace -tekniikkaa hyväksi käyttäen. Erotuskolonniksi soveltuu hyvin pooliton kapillaarikolonne (esim. HP-1, DB-1, RTX-1 ja UB-1). Verinäyte otetaan ennen työvuoron alkua työviikon tai altistumisjakson lopulla eli noin 16 tuntia edellisen altistumisen jälkeen.

Altistumattomien 'viiteraja'

Altistumattomien viiteraja tolueenille on 50 nmol/l, joka on altistumattomien tupakoimattomien suomalaisten näytteistä määritettyjen tulosten 95. persentiili (Aitio ym., 1995).

Mittaustulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä

Työperäisen altistumisen ensisijainen arviointimenetelmä on veren tolueenimittaus. Työssään tolueenille altistumattomilla, tupakoimattomilla henkilöillä veren tolueenipitoisuus on 5-50 nmol/l (Hajimiragha ym., 1989). Kun altistumista arvioidaan veren tolueenipitoisuudesta 16 tuntia altistumisen jälkeen otetusta näytteestä, saadaan kuva näytteenottoa edeltäneen päivän altistumisesta (Pekari, 1994b). Altistuminen 100 ppm:n tolueenipitoisuudelle työpäivän ajan vastaa veren tolueenipitoisuutta 2000 nmol/l noin 16 tuntia altistumisen jälkeen (Campbell ym., 1987; Foo ym., 1991; Pekari, 1994b). Tupakointi vaikuttaa veren tolueenipitoisuuteen (Hjelm ym., 1988), mikä vaikeuttaa tupakoivien työntekijöiden biomonitorointiin perustuvaa työperäisen altistumisen arviointia.

Raskauden aikana liuotinaltistumisessa sovelletaan yleensä toimenpiderajaa 1/10 tavanomaisesta arvosta (Työryhmä, 1991). Koska tolueeni on luokituksen mukaan "epäilty sikiötöksinen aine", raskaana olevan veren tolueenipitoisuudelle tulee toimenpiderajana soveltaa altistumattomien viiterajaa (50 nmol/l). Altistuminen tolueenille työn loppumisen ja näytteenoton välisenä aikana voi aiheuttaa huomattavan tulkintavirheen. Työperäistä liuottimille altistumista arvioitaessa on otettava huomioon altistuminen mahdollisille muille samanaikaisesti käytetyille orgaanisille liuotainaineille. Liuottimet ja ohenteet ovat usein monien yhdisteiden seoksia.

Perustelut viitearvolle

Veren tolueenin pitoisuus aamunäytteessä antaa hyvän kuvan kokonaisaltistumisesta työpäivän aikana ja on siten luotettava altistumisen mittari. Biomonitoroinnissa huomioidaan kaikki altistumisreitit, joten tolueenin kohdalla verinäytteen avulla huomioidaan hengitysteitse tapahtuneen altistumisen lisäksi myös mahdollinen nestemäisen tolueenin imeytyminen ihon läpi.

Tolueenin HTP-arvoa ("Haitalliseksi Tunnettu Pitoisuus") asetettaessa keskeisimpinä tekijöinä ovat olleet 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 keskenmenot olivat lähes kolminkertaisia naisilla, jotka altistuivat työpaikallaan keskimäärin noin 90 ppm (50-150 ppm) tolueenipitoisuudelle (Ng ym., 1992). Esitetyn pitoisuuden (25 ppm) uskotaan täten myös vähentävän keskenmenoriskiä. Useissa tutkimuksissa tolueenin ilmasta ja altistuneiden verestä mitattujen pitoisuuksien välillä on havaittu tilastollisesti merkitsevä yhteys, jota kuvaavat korrelaatiokerroimet (r) ovat olleet $> 0,8$ (Angerer ja Kramer, 1991; Apostoli ym., 1982; Brugnone ym., 1986; Brugnone ym., 1995; Campbell ym., 1987; Foo ym., 1991;) muutamaa poikkeusta lukuunottamatta: 0,6 (Chia ym., 1987) ja 0,71 (Kawai ym., 1994).

Työterveyslaitoksen toimenpideraja-arvo biologiselle altistusindikaattorille

Sosiaali- ja terveysministeriön asettama (STM Asetus 109/2005) veren tolueenin toimenpideraja on 1000 nmol/l. Raskaana olevien ei tule altistua tolueenille, joten heille sovelletaan toimenpiderajana altistumattomien viiterajaa 50 nmol/l. Kemian työsuojeluneuvottelukunta (KETSU) tullee ehdottamaan tolueenin HTP-arvon laskemista 50 ppm:stä 25 ppm:ään, sillä pitkäaikaisen tolueenialtistumisen on todettu aiheuttavan muutoksia työntekijöiden värinäkökyvyssä jo suhteellisen matalissa pitoisuuksissa 36 ppm ja 42 ppm (Campagna ym., 2001; Cavalleri ym., 2000). Koska useissa tutkimuksissa veren tolueenipitoisuudet korreloivat hyvin tolueenin ilmapitoisuuksien kanssa, nykyistä biologista raja-arvoa tulisi laskea samassa suhteessa kuin HTP-arvoa. Täten uudeksi veren tolueenin toimenpiderajaksi ehdotetaan 500 nmol/l vastaten 8 tunnin altistumista 25 ppm ilmapitoisuudelle.

Muulla asetettuja ohjearvoja

- *Saksa*: Tolueenille ja sen metaboliatuotteelle on määritetty seuraavat BAT-arvot (lyhenne sanoista "Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte"): veren tolueenille 1,0 mg/l (11000 nmol/l; näytteenotto altistumisjakson tai työvuoron jälkeen) ja virtsan *o*-kresolille 3,0 mg/l (DFG, 2007).
- *Yhdysvallat*: Tolueenille ja sen metaboliatuotteille on määritetty seuraavat BEI-arvot (lyhenne sanoista "Biological Exposure Indices"): veren tolueenille 0,05 mg/l (550 nmol/l; näytteenotto ennen työviikon viimeistä työvuoroa), virtsan *o*-kresolille 0,5 mg/l ja virtsan hippuurihapolle 1,6 g/g kreatiniini (ACGIH, 2008).

Muut biologiset indikaattorit

Tolueenialtistumista voidaan arvioida myös muiden biologisten indikaattorien avulla, mm. virtsan tolueenin, hippuurihapon ja *o*-kresolin sekä uloshengitysilman tolueenin pitoisuuksilla. Hippuurihappo ja *o*-kresolin määrittäminen virtsasta nykyisin työpaikoilla esiintyvillä pitoisuuksilla on liian epätarkka altistumisen arviointiin (De Rosa ym., 1985; Hasegawa ym., 1983; Wang ja Nakajima, 1991).

Viitteet

Aitio A, Luotamo M, Kiilunen M (toim.). Kemikaalialtistumisen biomonitorointi. Työterveyslaitos, Helsinki, 1995:277-282.

Aitio A, Pekari K, Järvisalo J. Skin absorption as a source of error in biological monitoring. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1984;10:317-20.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices. Cincinnati, OH, USA, 2008.

Angerer J, 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.

Apostoli P, Brugnone F, Perbellini L, Cocheo V, Bellomo M L, Silvestri R. Biomonitoring of occupational toluene exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1982;50:153-168.

Arbetskyddsstyrelsens författningssamling (AFS). Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar. Stockholm, Sweden, 2005.

Angerer J. Occupational chronic exposure to organic solvents. VII. Metabolism of toluene in man. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1979;43:63-7.

Brugnone F, De Rosa E, Perbellini L, Bartolucci G.B. Blood and alveolar toluene concentrations in workers during the workshift and the morning after. *British Journal of Industrial Medicine*, 1986;43:56-61.

Brugnone F, Gobbi M, Ayyad K, Giuliani C, Cerpelloni M, Perbellini L. Blood toluene as a biological index of environmental toluene exposure in the "normal" population and in occupationally exposed workers immediately after exposure and 16 hours later. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1995;66:421-425.

Campagna D, Stengel B, Mergler D, Limasset J C, Diebold F, Michard D, Huel G. Color vision and occupational toluene exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 2001;23:473-480.

Campbell L, Marsh D M, Wilson H K. Towards a biological monitoring strategy for toluene. *Annals of Occupational Hygiene*, 1987;31:121-33.

Carlsson A. Exposure to toluene. Uptake, distribution and elimination in man. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 1982;8:43-55.

Cavalleri A, Gobba F, Nicali E, Fiocchi V. Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Archives of Environmental Health*, 2000;55:399-404.

Chia S E, Tan K T, Kwok S.K. A study on the health hazard of toluene in the polythene printing industry in Singapore. *Annals Academy of Medicine Singapore*, 1987;16:294-299.

Cohr K J, Stockholm J. Toluene: a toxicological review. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 1979;7:71-90.

Dean B J. Recent findings on the genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. *Mutation Research*, 1985;154:153–181.

De Rosa E, Brugnogne F, Bartoluzzi G B, Perbellini L, Bellomo M L, Gori G P, Sigon M, Chiesura Corona P. The validity of urinary metabolites as indicators of low exposure to toluene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1985;56:135-45.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT values 2007. Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Report No. 43. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007.

Døssing M, Bælum J, Hansen S H, 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, 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).

Foo S C, Jeyaratnam J, Ong C N, Khoo N Y, Koh D, Chia S.E. Biological monitoring for occupational exposure to toluene. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1991;52:212-7.

Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, Capodaglio E. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1987;48:786-790.

Hajimiragha H, Ewers U, Brockhaus A, Boettger A. Levels of benzene and other volatile aromatic compounds in the blood of non-smokers and smokers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1989;61:513-8.

Hasegawa K, Shiojima S, Koizumi A, Ikeda M. Hippuric acid and o-cresol in the urine of workers exposed to toluene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1983;52:197-208.

Health and Safety Executive (HSE). List of approved workplace exposure limits 2007: <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>

Health and Safety Executive (HSE). Biological monitoring guidance values 2005: <http://www.hse.gov.uk/coshh/table2.pdf>

Heikkilä P, Priha E, Kiilunen M, Hietanen M, Lehtinen M. Suomalaisten työperäinen altistuminen kemiallisille aineille ja säteilylle. *Ympäristö ja Terveys -lehti*, 2006;10:24-31.

Heikkilä P, Saalo A. Työpaikkojen ilman epäpuhtausmittaukset 1994-2003. Työympäristötutkimuksen raporttisarja 12. Työterveyslaitos, Helsinki, 2005.

Hjelm E W, Naslund P H, Wallen M. Influence of cigarette smoking on the toxicokinetics of toluene in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1988;25:155-163.

Inoue O, Seiji K, Watanabe T, Kasahara M, Nakatsuka H, Yin S, Li G, Cai S, Jin C, Ikeda M. Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man. *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.

Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, Horiguchi S, Ikeda M. Toluene in blood as a marker of choice for low-level exposure to toluene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1994;66:309-315.

Konietzko H, Keilbach J, Drysch K. Cumulative effects of daily toluene exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1980;46:53-8.

Lauwerys R R, Hoet P. Industrial Chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. Lewis Publishers, Boca Raton, FL, USA (3rd edition), 2001:218-242.

Longley E O, Jones AT, Welch R, Lomaev O. Two acute toluene episodes in merchant ships. *Archives of Environmental Health*, 1967;14:481-487.

Löf A, Hansen S H, Näslund P, Steiner E, Wallen M, 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, 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, Savelkoul T.J. Two cases of acute toluene intoxication. *British Journal of Industrial Medicine*, 1990;47:417-420.

Muttray A, Wolters V, Jung D, Konietzko J. Effects of high doses of toluene on color vision. *Neurotoxicology and Teratology*, 1999;21:41-45.

Muttray A, Wolters V, Mayer-Popken O, Schicketanz K H, Konietzko J. Effect of subacute occupational exposure to toluene on color vision. *International Journal of Occupational Medicine & Environmental Health*, 1995;8:339-345.

Nomiyama K, Nomiyama H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 1974;32:75-83.

Ng T P, Foo S C, Yoong T. Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *British Journal of Industrial Medicine*, 1992;49:804-808.

Ogata M, Tomokuni K, 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, 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, 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, Kalliokoski P. Urinary o-cresol in toluene exposure. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 1979;5:286-9.

Piotrowski J. Ilosciowa ocena wheaniania toluenu u ludzi. *Medycyna pracy*, 1967;18:213-23.

Riihimäki V, Pfäffli P. Percutaneous absorption of solvent vapours in man. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 1978;4:73-85.

Riipinen H, Rantala K, Anttila A. Orgaaniset liuotinaineet. *Altisteet työssä 10*. Helsinki: Työterveyslaitos, Työsuojelurahasto, 1991.

Roberts L G, Bevans A C, 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, 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.

Sato A, Nakajima T, Fujiwara Y, Hirosawa K. Pharmacokinetics of benzene and toluene. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 1974;33:169-182.

Schäper M, Demes P, Kiesswetter E, Zupanic M, Seeber A. Colour vision and occupational toluene exposure: results of repeated examinations. *Toxicology Letters*, 2004;151:192-202.

Sosiaali- ja terveysministeriö (STM). HTP-arvot 2007: Haitallisiksi todetut pitoisuudet. Yliopistopaino, Helsinki, 2007.

Työryhmä. Erityisäitiysloma. Työterveyslaitos (Lait ja asetukset, 9), Helsinki, 1991.

Wallen M, Näslund P H, Byfält Nordqvist M. Effects of ethanol on the kinetics of toluene in man. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1984;76:414-9.

Wang R S, Nakajima T. Kinetic studies on toluene metabolism in ethanol- and phenobarbital-induced rat liver microsomes in vitro. *Archives of Toxicology* 1991;65:39-44.

Woiwode W, 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, 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.

World Health Organization (WHO). Toluene. Environmental Health Criteria 52. World Health Organization, Geneva (1985).

World Health Organization (WHO). Biological monitoring of chemical exposure in the workplace guidelines. Volume 1, Toluene, 1996:205-215.

Zavalić M, Mandić Z, Turk R, Bogadi-Šare A, Plavec D. Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *American Journal of Industrial Medicine*, 1998;33:297-304.