

Richtwerte für Toluol und gesundheitliche Bewertung von C₇-C₈-Alkylbenzolen in der Innenraumluft

Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte

Vorbemerkung

Vor 20 Jahren hatte die damalige Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte die gesundheitlichen Wirkungen einer inhalativen Exposition gegenüber dem C₇-Alkylbenzol Toluol bewertet und Richtwerte für Toluol in der Innenraumluft abgeleitet [1]. In der Zwischenzeit sind eine Reihe neuer Studien, insbesondere Arbeitsplatzstudien im Niedrigdosisbereich sowie zur Neurotoxizität von Toluol, erschienen. Mit dieser Fortschreibung soll der aktuelle Kenntnisstand zu Toluol berücksichtigt werden.

Der Ausschuss für Gefahrstoffe hatte 2007 angesichts der Ähnlichkeiten des Wirkungsspektrums von Toluol und der C₈-Alkylbenzole Ethylbenzol und Xylole einen vorläufigen Arbeitsplatzgrenzwert für die Summe der C₇-C₈-Alkylbenzole in der Luft festgesetzt [2]. Da die C₇-C₈-Alkylbenzole nicht nur an Arbeitsplätzen, sondern auch in Innenräumen ohne Umgang mit Gefahrstoffen gemeinsam vorzufinden sind, entschied sich der Ausschuss für Innenraumrichtwerte für eine summarische Risikobewertung entsprechend der gemessenen C₇-C₈-Alkylbenzole in der Innenraumluft. Die Richtwertableitungen für Ethylbenzol sowie für die Xylole hatte die Ad-hoc-Arbeitsgruppe bzw. der Ausschuss für Innenraumrichtwerte bereits in einzelnen Monografien veröffentlicht [3, 4].

1 Stoffidentifizierung

Systematischer Name: Methylbenzol
 Synonyme: Toluol,
 Phenylmethan

CLP-Index-Nr.: 601-021-00-3
 EG-Nr.: 203-625-9
 CAS-Nr.: 108-88-3
 Summenformel: C₇H₈
 Strukturformel:



1.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften

Toluol ist eine farblose, brennbare Flüssigkeit mit einem unangenehmen, aromatischen Geruch [1, 5].

Molekulargewicht: 92,15 g/mol
 Schmelzpunkt: -95°C
 Siedepunkt: 110,6°C
 (bei 1013 hPa)
 Dichte: 0,87 g/cm³
 (bei 20°C)
 Relative Dampfdichte: 3,2
 (trockene Luft)
 Dampfdruck: 3,0 hPa
 (bei 20°C)
 Wasserlöslichkeit: 0,515 g/l
 (bei 20°C)
 log P_{Octanol/Wasser}: 2,65

Umrechnung (20°C, 1013 hPa): 1 ml/m³ = 3,83 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,261 ml/m³ [5]

1.2 Vorkommen

Toluol kommt in Erdöl und in Vulkangasen vor. Die wesentlichen Emissionsquellen für das in der Außenluft messbare Toluol sind jedoch anthropogenen Ursprungs (Industriestandorte, Tankstel-

len und Verkehr). Die Toluol-Exposition in Innenräumen beruht auf der Anwendung toluolhaltiger Produkte wie Farben, Verdüner, Reiniger oder Klebstoffe, aber auch auf Tabakrauch [5, 6].

2 Exposition

2.1 Innenraumluft und Außenluft

Die Konzentration von Toluol in der Innenraumluft nimmt seit Jahren, insbesondere in Wohnungen, ab (► Tab. 1). Vor ca. 20 Jahren lagen der Median und das 95. Perzentil in Wohnungen bei 60 und 190 µg/m³ [1]. In jüngeren Messserien (2006–2012) lagen der Median und das 95. Perzentil für Wohnungen bei 9 und 56 µg/m³ [9]. In Schulen verringerten sich der Median und das 95. Perzentil für die gemessenen Toluol-Konzentrationen von 9 bzw. 90 µg/m³ [1] auf 7 bzw. 43 µg/m³ [9].

2011 wurde ein Übersichtsartikel zu VOC-Belastungen in europäischen Innenräumen veröffentlicht. Für europäische Wohnungen wurden mittlere Toluol-Konzentrationen zwischen 4 und 30 µg/m³ angegeben (2001–2007) [10], in den Großstädten Basel, Helsinki, Oxford, Mailand, Athen und Prag lagen die mittleren Innenraum-Konzentrationen zwischen 20 µg/m³ und 86 µg/m³ (1996–2000) [11]. Die mittleren Toluol-Konzentrationen, bestimmt in 60 Schulen aus sechs südosteuropäischen Ländern, lagen zwischen 5 und 30 µg/m³ [12].

Die wesentliche Quelle für Toluol in der Außenluft sind die Kraftstoffe Ben-

Tab. 1 Vorkommen von Toluol in der Luft ausgewählter Innenräume in Deutschland

Innenräume/Studie	N	BG ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N > BG (% > BG)	Median ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95. Perzentil ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Maximum ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Referenz
Büro-, Klassen-, Wohnräume 2002–2006	2402	1–30	2364 (98,4)	12	90	4600	AGÖF (2008) [7]
Haushalte mit Kindern 2003–2006	555	1	555 (100)	14	58	2400	KUS (2010) [8]
Büro-, Klassen-, Wohnräume 2006–2012	3664	0,45–26	3476 (95)	7	51	5086	AGÖF (2014) [9]
Wohnräume	725		681 (94)	9	56	–	
Büroräume	1780		1698 (95)	7	51	–	
Klassenräume	501		465 (93)	7	43	–	

zin und Diesel. Doch auch die Außenluft-Konzentrationen zeigen einen abnehmenden Trend. Während in den 90er Jahren die Werte in verkehrsärmeren Stadtteilen zwischen 10 und 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ lagen, wurden in den letzten Jahren zumeist Werte unter 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bestimmt. In verkehrsreichen Gebieten und in der Nähe von Tankstellen können die Werte eine Größenordnung höher sein [5].

2.2 Lebensmittel

Entsprechend der Verordnung über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, ist Toluol nicht als Substanz für den Lebensmittelkontakt zugelassen [13]. Als Lösemittel ist es Bestandteil von Druckfarben, so dass die Möglichkeit besteht, dass Toluol im Prozess der Lebensmittel-Verpackung oder danach auf das Lebensmittel übertritt. In einer koreanischen Studie von 2010 fand man Toluol in Verpackungsmaterialien, aber unterhalb des koreanischen Grenzwertes von 20 mg/m^2 [14]. Analoge Studien liegen für Europa nicht vor.

In den 80er Jahren wurde Toluol in Lebensmitteln mit Gehalten um 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nachgewiesen. In Süßwaren aus Tankstellenauslagen und im Zeitschriftenhandel lagen die Toluol-Gehalte um ein bis zwei Größenordnungen höher [15]. In pflanzlichen Ölen, die auf Benzol, Toluol, Ethylbenzol und Xylol getestet wurden, bestimmte man Gehalte zwischen 7 und 123 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [16, 17]. Laut einer Mitteilung der Generaldirektion Gesundheit und Verbraucherschutz der Europäischen Kommission gab es Ende der 90er Jahre Kontaminationen von Fleisch, Geflügel, Fisch, Ölen und Fetten sowie Milchprodukten mit Toluol-Konzentrationen von 6

bis 76 $\mu\text{g}/\text{kg}$ und bei Kaffee bis zu 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Basierend auf diesen Daten wurde die durchschnittliche ernährungsbedingte Aufnahme von Toluol in Großbritannien auf 7,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht (KG) geschätzt [18]. Somit scheinen Lebensmittel in Europa eine untergeordnete Rolle als Expositionsquelle für Toluol zu spielen.

2.3 Verbraucherprodukte

Laut REACH-Registrierung wird Toluol in diversen Beschichtungen verwendet, z. B. Farben, Verdüner, Farbentferner; Tinten und Toner oder Textilfarben, -appreturen und -imprägniermittel [19]. Informationen über die Relevanz der Produkte als Quellen für Innenraumbelastungen liegen jedoch nicht vor.

Nagellack und ähnliche Produkte können bis zu 25 Vol.-% Toluol als Verdüner und Lösemittel enthalten. In einer Expositionsabschätzung berechnete man für das Szenario Nagellackieren in Innenräumen Konzentrationen bis 14 mg/m^3 für einen Zeitraum von 10–20 Minuten [20]. In amerikanischen Produkten (die über das Internet bezogen werden können) sind bis zu 50 Vol.-% Toluol erlaubt [21].

Toluol kann auch aus diversen anderen Verbraucherprodukten emittieren. Entsprechende Messungen hierzu liegen nicht vor, aber die dänische Umweltbehörde hat, basierend auf „worst case“ Annahmen, einige Exposition-Szenarien berechnet und Konzentrationen unter 50 μg Toluol/ m^3 für Modellräume abgeschätzt. Für das Szenario Sprühen von Farbe wurde eine deutlich höhere Konzentration von 36 mg/m^3 für die unmittelbare Umgebung des Anwenders berechnet [22].

2.4 Interne Exposition und Gesamtexposition

Basierend auf Korrelationen für Toluol zwischen Raumluft-Konzentration und Blutkonzentrationen bzw. der Metabolitenkonzentration (o-Kresol) im Urin hat die Arbeitsstoff-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft den biologischen Arbeitsstofftoleranzwert (BAT-Wert) für Toluol abgeleitet. Danach entspricht eine Arbeitsplatz-Exposition von durchschnittlich 190 mg Toluol/ m^3 (50 ml/m^3) über 8 Stunden Blutwerten zwischen 500 und 1100 $\mu\text{g}/\text{l}$. Da der überwiegende Teil der Daten im Bereich zwischen 500 und 700 $\mu\text{g}/\text{l}$ Blut lag, wurde der BAT-Wert auf 600 $\mu\text{g}/\text{l}$ festgelegt. Für o-Kresol liegen die entsprechenden Konzentrationen zwischen 1,1 und 2,4 mg/l Urin, und der aktuelle BAT-Wert beträgt 1,5 mg je Liter normalverdünntem Urin (0,5–2,5 g Kreatinin je l Urin) nach Hydrolyse [23].

In einer Studie zur Entwicklung eines physiologisch basierten pharmakokinetischen (PBPK-) Modells, in der fünf Probanden für sieben Stunden parallel mit Toluol, Ethylbenzol und m-Xylol (65, 143 und 145 mg/m^3 bzw. 17, 33 und 33 ml/m^3) exponiert wurden, wurden während der Exposition Blutgehalte von 0,2 mg Toluol, 0,5 mg Ethylbenzol und 0,4 mg m-Xylol je Liter Blut bestimmt [24]. Für Toluol ergibt sich somit das gleiche Verhältnis zwischen Luft- und Blutkonzentrationen wie aus den Daten, die zur Ableitung des BAT-Wertes genutzt wurden [23].

Truchon und Kollegen [25] führten Untersuchungen mit vier Probanden durch und fanden bei Toluol-Konzentrationen von 38,3 mg/m^3 (10 ml/m^3) 0,12 μmol o-Kresol je mmol Kreatinin (0,115 mg/g) gegenüber 0–0,04 $\mu\text{mol}/$

mmol Kreatinin (0,038 mg/g) vor der Exposition. Mit der vereinfachten Annahme eines Kreatinin-Gehaltes im Urin von 1 g/l entspräche dies einer Konzentration von 0,11 mg/l Urin.

Auch verkehrsbedingte Expositionen gegenüber Toluol, Ethylbenzol und Xylol (TEX) können im Blut nachgewiesen werden. So wurde in einer Studie mit zehn Läufern gezeigt, dass durch das Laufen in Gebieten mit höheren TEX-Konzentrationen in der Außenluft (wie z. B. an verkehrsreichen Straßen) die im Blut gemessene Konzentration an TEX-Aromaten ansteigt. Bei Außenluftkonzentrationen von 53, 428 und 80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für Toluol, Ethylbenzol und Xylol und einer ca. 10-fachen Atemrate (86 vs. 8,7 l/min) für 20 Minuten fand man signifikant erhöhte Blutwerte von 1,4, 0,7 und 3,1 $\mu\text{g}/\text{l}$ für Toluol, Ethylbenzol und Xylol [26].

In einer japanischen Studie korrelierten die relativ niedrigen Schlafzimmerkonzentrationen von 3–25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ mit dem im Morgenurin nachweisbaren Toluol (0,025–0,23 $\mu\text{g}/\text{l}$). Die Probanden entstammten einer Studie zum „Sick Building Syndrome“; analoge Daten für Personen ohne Symptome sind nicht dokumentiert [27].

Da sowohl verlässliche Daten für die mögliche Belastung von Lebensmitteln als auch für die mögliche Exposition durch Verbraucherprodukte fehlen, lässt sich die Gesamtexposition derzeit nicht ermitteln.

3 Toxikokinetik

3.1 Aufnahme und Verteilung

In Untersuchungen zur inhalativen Aufnahme von Toluol fand man bei Luftkonzentrationen von 230–766 mg/m^3 (60–200 ml/m^3) Absorptionsraten von zunächst 75–80 % und im Gleichgewichtszustand (Blut), der nach ca. 20–30 Minuten erreicht wurde, von 40–50 % [28, 29, 30]. Bei Luftkonzentrationen von 2300 mg/m^3 (600 ml/m^3) wurde der perkutane Aufnahmeanteil auf ca. 1 % der respiratorischen Aufnahme geschätzt [31].

Toluol wird gut im Blut aufgenommen (der Blut-Luft-Verteilungskoeffizient von Toluol liegt zwischen 11,2–15,6 bei 37°C) [5]. Die Verteilung von Toluol im ganzen Körper wurde bei Mäusen

Bundesgesundheitsbl 2016 · 59:1522–1539 DOI 10.1007/s00103-016-2444-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für Toluol und gesundheitliche Bewertung von C₇-C₈-Alkylbenzolen in der Innenraumluft. Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte

Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung setzt der Ausschuss für Innenraumrichtwerte Richtwerte für die Innenraumluft fest. Für eine gesundheitliche Bewertung von eingeatmetem Toluol liegen hinreichend aussagekräftige Humanstudien vor. Toluol wirkt neurotoxisch und für die Ableitung von Richtwerten werden Defizite in Leistungstests herangezogen, die in Arbeitsplatzstudien bei chronischen Expositionen von 337 mg Toluol/ m^3 beobachtet wurden. Nach Anwendung der Extrapolationsfaktoren von 4,2 für eine mögliche kontinuierliche Exposition, von 10 für die interindividuelle Variabilität und von 2 für die erhöhte relative Atemrate von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen resultiert ein Richtwert II (Gefahrenwert) von 4 mg/m^3 . Da der Unterschied zum 1996 abgeleiteten Richtwert II für Toluol nur durch den

geringfügig geänderten Extrapolationsfaktor zur Berücksichtigung der kontinuierlichen Exposition (24 Stunden/Tag und 7 Tage/Woche) im Vergleich zu einer Arbeitsplatzexposition) bedingt ist, werden der Richtwert II von 3 mg Toluol/ m^3 und der Richtwert I (Vorsorgewert) von 0,3 mg Toluol/ m^3 beibehalten. Da alle C₇-C₈-Alkylbenzole neurotoxisch sind, führt der Ausschuss eine Gesamtbewertung von Toluol, Ethylbenzol und Xylenen in der Innenraumluft durch. Dazu werden die Verhältnisse aus Konzentration und Richtwert jeder dieser Verbindungen aufsummiert. Die Gesamtrichtwerte I und II gelten als eingehalten, wenn die jeweilige Summe den Wert 1 unterschreitet.

Schlüsselwörter

Toluol • Ethylbenzol • Xylole • neurotoxisch • Innenraumluft • Richtwert

Indoor air guide values for toluene and health evaluation of C₇-C₈-alkylbenzenes in indoor air. Communication from the Committee on Indoor Guide Values

Abstract

The German Committee on Indoor Guide Values issues indoor air guide values to protect public health. For health evaluation of inhaled toluene a number of valid studies in humans is available. Toluene is a neurotoxic substance and the guide values are based on deficits in neurobehavioural tests observed at workers with chronic exposure of 337 mg toluene/ m^3 . For the derivation of guide values the assumed continuous exposure is considered by a factor of 4.2, the interindividual variability by a factor of 10 and the elevated respiratory rate in children as compared to adults by a factor of 2. The resulting health hazard guide value (guide value II) is 4 mg toluene/ m^3 . As the difference to the former indoor air guide

value of 1996 for toluene is only caused by the slightly changed extrapolation factor for continuous exposure, the committee maintains the guide value II of 3 mg toluene/ m^3 and the precautionary guide value (guide value I) of 0.3 mg toluene/ m^3 indoor air. As all C₇-C₈ alkylbenzenes are neurotoxic the committee evaluates toluene, ethylbenzene and the xylenes as a group. In order to achieve a total evaluation the ratios of concentration and respective guide value of each compound were added. The total guide values I and II are regarded to be complied with if the corresponding sum falls below 1.

Keywords

Toluene • Ethylbenzene • Xylenes • Neurotoxic • Indoor air • Guide value

durch Radiographie mit ¹⁴C-markiertem Toluol untersucht. Eine Anreicherung erfolgte besonders in Fettgewebe, Knochenmark, Rückenmark, Spinalnerven und in der weißen Substanz des Gehirns, daneben aber auch in Blut, Leber und Nieren [32, 33]. Untersuchungen am Menschen ergaben einen Verteilungskoeffizienten

zwischen Blut und Fettgewebe von 81–83 [5]. In Kurzzeituntersuchungen an 12 gesunden Männern wurde der Einfluss körperlicher Anstrengung und des Körperfettanteils auf die Toluol-Aufnahme bei einer Konzentration von 300 mg/m^3 untersucht. Bei körperlicher Anstrengung bestimmte man das Fünf- bis Zehnfache

der Ruhekonzentration an Toluol in der Skelettmuskulatur, in Herz, Gehirn und im Fettgewebe. Parallel sank die Toluol-Konzentration in Leber, Niere und Gastrointestinaltrakt [34]. Mit zunehmendem Körperfettanteil zeigte sich eine höhere Toluol-Aufnahme und eine längere Halbwertszeit [35].

Toluol kann die Plazenta passieren und sich in fetalem Gewebe anreichern; so fand man bei Inhalationsversuchen an trächtigen Mäusen etwa 10 % der inhalierten Toluol-Dosis in den Fetten wieder [36].

3.2 Metabolismus und Elimination

Die Angaben zur Abgaberate über die Lunge schwanken zwischen 4 % und 20 % des absorbierten Toluols [5, 30]. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Niere, wobei der größte Teil des absorbierten Toluols zur Benzoesäure oxidiert wird, die anschließend mit Glycin zur Hippursäure konjugiert wird. Ein kleiner Teil des aufgenommenen Toluols wird zu Kresolen umgesetzt (1 %) oder unverändert als Toluol ausgeschieden (0,06 %). Die o-Kresol-Konzentration im Urin korreliert gut mit der Toluol-Exposition [37], ist aber ein unsicherer Marker bei Toluol-Konzentrationen kleiner $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [38]. Bei Konzentrationen unter $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ hat sich jedoch Toluol im Urin als guter Marker erwiesen [27]. Hippursäure, die auch häufig gemessen wird, ist dagegen unspezifisch für eine Toluol-Exposition [39].

Die Elimination des Toluols erfolgt dreiphasig aus der Lunge, aus dem Blut und aus dem Fettgewebe. Die angegebenen Eliminationshalbwertszeiten schwanken zwischen 2 und 9 Minuten für die erste Phase, 22 und 120 Minuten für die zweite Phase und 3 und 90 Stunden für die dritte Phase [5, 40, 41]. Bei Ko-Exposition mit Ethylbenzol, Xylol und Mesitylen ($200 \text{ mg}/\text{m}^3$) wurden Halbwertszeiten von 0,88 h und 12,9 h für die erste und zweite Phase bestimmt [42].

Wesentliche Spezies-Unterschiede zur Toxikokinetik oder zum Metabolismus von Toluol liegen nicht vor, lediglich die Eliminierung aus dem Fettgewebe scheint in Ratten schneller zu erfolgen als in Menschen [5].

4 Gesundheitliche Wirkungen

Angesichts einer Vielzahl von Studien, Metaanalysen sowie Risikobewertungen wird für eine Gesamtdarstellung der gesundheitlichen Wirkungen von Toluol auf verschiedene Übersichten verwiesen, z. B. EU-SCOEL (2001) [43], DFG (2002 und Vorgänger) [30], ECB (2003) [5], US-EPA (2005) [6], F-ANSES (2011) [44]. Die folgende Darstellung beschränkt sich deshalb auf relevante Inhalationsstudien im unteren Expositionsbereich, insbesondere zu neurotoxischen und reproduktionstoxischen Wirkungen. Alle hier beschriebenen Arbeitsplatzstudien wurden auf Angaben zu potentiellen Ko-Expositionen geprüft. Einige Studien enthalten hierzu qualitative Angaben und gelegentlich suggeriert die Beschreibung der Autoren, dass nur Toluol vorliegt. Quantitative Informationen zu potentiellen Ko-Expositionen fehlen generell.

4.1 Neurotoxizität

4.1.1 Untersuchungen nach Kurzzeitexposition

Die meisten Human-Untersuchungen mit kontrollierter Kurzzeitexposition gegenüber Toluol stammen bereits aus den 80er Jahren (■ Tab. 2). Andersen et al. [45] untersuchten die Wirkung von Toluol für vier Konzentrationen (0, 38, 153, $383 \text{ mg}/\text{m}^3$ bzw. 0, 10, 40 oder $100 \text{ ml}/\text{m}^3$) an jeweils vier Probanden. Während bei $153 \text{ mg}/\text{m}^3$ keine Unterschiede zur Kontrolle festgestellt wurden, wurde bei $383 \text{ mg}/\text{m}^3$ deutlich häufiger von Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Vergiftungsgefühl berichtet. Zudem fand man Augen- und Nasenreizungen und nicht signifikante Verschlechterungen ($p < 0.10$) bzgl. Multiplikationsaufgaben, Sehschärfe und manueller Fertigkeit [45].

Dick et al. [46] exponierten 30 Personen mit $383 \text{ mg Toluol}/\text{m}^3$ ($100 \text{ ml}/\text{m}^3$) für vier Stunden und verglichen diese mit 18 Personen in der Kontrollgruppe. Die visuelle Aufmerksamkeit, gemessen in den ersten zwei Stunden, war schlechter, während die Wahlreaktionszeit, gemessen in den letzten zwei Stunden, nicht beeinflusst wurde [46].

Echeverria et al. [47] führten eine Studie durch mit dreitägiger wiederholter Ex-

position, in der jeweils 14 Probanden für 7 Stunden $0, 281 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($75 \text{ ml}/\text{m}^3$) oder $562 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($150 \text{ ml}/\text{m}^3$) ausgesetzt wurden. Die verhaltenstoxikologischen Tests wurden vor der Exposition und nach drei bzw. sieben Stunden durchgeführt. In der Hochdosisgruppe waren die Ergebnisse in den Gedächtnistests signifikant schlechter als in der Kontrollgruppe und es wurde häufiger von Kopfschmerzen und Schleimhautreizungen berichtet. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ergab sich für die Anzahl der nachmittags schlafenden Probanden, die von 7 auf 14 bzw. 22 % anstieg [47].

Baelum et al. [48] exponierten 43 Beschäftigte der Druckindustrie und 43 Beschäftigte ohne berufliche Toluol-Exposition für 6,5 Stunden mit $383 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($100 \text{ ml}/\text{m}^3$) Toluol. Neben Reizungen in Auge, Nase und Rachen wurden erniedrigte manuelle Fertigkeit sowie Defizite in der visuellen Wahrnehmung und der Farbunterscheidung nach der akuten Toluol-Exposition beobachtet. Zudem gab es in dieser Gruppe Beschwerden über Luftqualität, Geruch, Erschöpfung, Schläfrigkeit und Vergiftungsgefühle. Zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Toluol-Vergangenheit wurden keine Unterschiede in den Tests gefunden, nur eine Tendenz zu höherer Empfindlichkeit bei den Druckereimitarbeitern [48].

In einer späteren Studie, in der 32 Männer und 39 Frauen für 7 Stunden mit $383 \text{ mg Toluol}/\text{m}^3$ ($100 \text{ ml}/\text{m}^3$) mit Spitzen von $1150 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($300 \text{ ml}/\text{m}^3$) exponiert waren, wurden keine Unterschiede in den psychomotorischen Tests oder in der Farbwahrnehmung festgestellt [49]. Neben veränderter Temperatur- und Lärmwahrnehmung wurden auch andere subjektive Symptome häufiger berichtet. Die Peak-Konzentrationen verursachten keinen Unterschied auf die akuten Effekte [49].

In einer neueren Studie untersuchten Kobald und Kollegen [50] die akute Wirkung des Kurzzeitexpositionslevels (STEL) von Toluol an 33 gesunden Probanden mit einem kombinierten Auswahl- und Reaktionstest und Elektroenzephalographie (EEG). Die Exposition dauerte insgesamt 40 Minuten, wobei die Kammerkonzentration von $766 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($200 \text{ ml}/\text{m}^3$) nach 25 Minuten erreicht wurde. Die Proban-

Tab. 2 Untersuchungen zur Neurotoxizität (Verhaltenstoxizität) nach Kurzzeitexposition gegenüber Toluol

Studie	N Exponierte (Kontrolle)	Exposition [h]	NOAEC [mg/m ³ (ml/m ³)]	LOAEC [mg/m ³ (ml/m ³)]	Toxikologische Wirkung
Andersen et al. [45]	3 × 4 (4)	6	153 (40)	383 (100)	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Vergiftungsgefühl
Dick et al. [46]	30 (16)	4	–	383 (100)	Verminderte visuelle Wachsamkeit
Echeverria et al. [47]	2 × 14 (14)	7 × 3 d	–	287 (75)	Schlechteres Gedächtnis, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen
Baelum et al. [48]	43 (43)	6	–	383 (100)	Erniedrigte manuelle Fertigkeit, Defizite in der Farbunterscheidung und visuellen Wahrnehmung, Erschöpfung, Schläfrigkeit, Vergiftungsgefühl
Baelum et al. [49]	32 m 39 f	7	–	383 (100)	veränderte Temperatur- und Lärmwahrnehmung, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Kobald et al. [50]	17 (16)	⅔	–	766 (200)	erhöhte Zerstreuung, gestörte wahrnehmungsbasierte Lernprozesse

den wurden angehalten, 15 Minuten Fahrrad fahren, um leichte Tätigkeiten zu simulieren. Je nach Versuchsbedingungen gaben die Toluol-Exponierten vermehrt falsche Antworten oder weniger zusätzliche richtige Antworten im Wiederholungsversuch, was die Autoren mit erhöhter Zerstreuung bzw. mit gestörten wahrnehmungsbasierten Lernprozessen erklären. Sie schlussfolgern, dass die Verarbeitung der visuellen Stimuli und das visuelle Lernen wie bei Ratten über den Glutamat-Rezeptor NDMA (N-methyl-D-aspartate) durch Toluol beeinträchtigt werden. Ein Einfluss auf die kognitive Kontrolle (dopaminerge oder cholinerge Neurotransmissionen) wurde nicht festgestellt [50].

4.1.2 Epidemiologische Untersuchungen

4.1.2.1 Verhaltenstoxizität und subjektive Effekte

Seit den 90er Jahren liegen einige Studien zur Neurotoxizität an Toluol-exponierten Beschäftigten vor (Tab. 3).

Toluol-exponierte Arbeiterinnen einer Firma in Singapur, in der Lautsprecher hergestellt wurden, wurden bzgl. verschiedener Endpunkte untersucht und die Ergebnisse in mehreren Publikationen veröffentlicht. Während sich die Expositionsbedingungen anscheinend nicht veränderten, variierte die Teilnehmerzahl je nach untersuchtem Endpunkt [51, 52, 53, 54]. In der ersten Querschnittsstu-

die wurden 30 der niedrig exponierten (50 mg/m³, 13 ml/m³) und 30 der höher exponierten Frauen (337 mg/m³, 88 ml/m³; Schwankung 49–130 ml/m³) unterschieden (personenbezogene Trägerrollchen). Die dazugehörigen Fingerblutkonzentrationen lagen bei 0.16 ± 0.06 mg Toluol/l und 1.25 ± 0.37 mg/l. In der höher belasteten Gruppe stellte man signifikant schlechtere Ergebnisse in sechs der acht verhaltenstoxikologischen Tests (manuelle Fertigkeit (grooved peg board), visuelles Erkennen (trail making, visual reproduction, Benton visual retention, digit symbol) und verbales Gedächtnis (digit span)) fest [52, 53]. Angaben zur Reinheit des Toluols liegen nicht vor, nur die Angabe, dass die Arbeiterinnen dieser Lautsprecher herstellenden Firma nur Toluol ausgesetzt waren im Gegensatz zu Arbeiterinnen der Pharmazie oder Schuhmacherinnen. Für die Arbeiterinnen, die geringeren Toluol-Konzentrationen ausgesetzt waren, gaben die Autoren zusätzliche Noxen wie Lärm, Hitze, Blei, Methanol und Methylethylketone an, die aber alle unterhalb der jeweiligen Grenzwerte lagen [54].

In einer dänischen Querschnittsstudie wurden 98 Beschäftigte der Druckindustrie einer Kontroll- bzw. zwei unterschiedlich hoch exponierten Gruppen zugeordnet. In der am höchsten exponierten Gruppe (12 Jahre mit 77 mg/m³ (20 ml/m³) plus 1–27 Jahre über 383 mg/m³ (100 ml/m³)) wurden neurologische Effekte festgestellt, während sich in der gering exponierten Grup-

pe (1–12 Jahre mit 77 mg/m³) keine Unterschiede zur Kontrollgruppe fanden. Zu den neurologischen Effekten zählten langsamere Reaktionszeiten und schlechtere Zielerkennung. Daneben gab es häufiger Beschwerden über Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisprobleme und Müdigkeit. Bzgl. der Arbeitsplatz-Exposition wird nur berichtet, dass Toluol das einzig genutzte organische Lösungsmittel in der Rotationstiefdrucktechnik ist. Angaben zur Reinheit liegen nicht vor [55].

In einer 5-jährigen Langzeitstudie zu Toluol in Tiefdruckereien mit vier Untersuchungszeiträumen wurden vier Toluol-Expositionen mittels der Kriterien *gemittelte zurückliegende Expositionshöhe* und *Expositionsdauer* unterschieden: hoch (176 mg/m³ = 46 ml/m³) vs. niedrig (35 mg/m³ = 9 ml/m³) und kurz (sechs Jahre) vs. lang (22 Jahre). Den Autoren zufolge wurde im Tiefdruck nur reines Toluol verwendet. 192 Personen nahmen an allen wiederholten Untersuchungen teil und wurden Messungen zu folgenden Endpunkten unterzogen: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Feinmotorik, subjektive Beschwerden, aktuelles Befinden, Hören, Farbsehen, Gleichgewichtsfunktion, Erkrankungen, Funktion des peripheren Nervensystems und des Herz-Kreislaufsystems sowie Funktion der Leber, der Niere und des Blutsystems [56]. Trotz der Vielfalt der untersuchten Endpunkte (kognitive Flexibilität [57], psychomotorische Fähigkeiten [58, 59]) konnte kein To-

Tab. 3 Arbeitsplatzstudien zur Verhaltenstoxizität nach Langzeitexposition gegenüber Toluol

Studie	Anzahl Dosis-Gruppe (Kontrolle)	Exposition [Jahre]	NOAEC ¹ [mg/m ³] (ml/m ³)	LOAEC ¹ [mg/m ³] (ml/m ³)	Zurückliegende Exposition [mg/m ³] (ml/m ³)	Toxikologische Wirkung	Bedachte Störgrößen
Studien mit Effekt							
Foo et al. [52] Boey et al. [53]	30 (30) w	5,7	50 (13)	337 (88)	341: 6,1 – 1007 (89: 1,6 – 263)	Gedächtnistests, Grooved pegboard (Fingerfertigkeit), visuell kognitive Tests	Geschlecht, Alter ethnische Gruppe
Eller et al. [55]	49 30 (19)	13–40 1–12	77 (20)	>383 (>100)	12 Jahre: 77 (20) + x Jahre: >383 (100) 77 (20) <19 (5)	Reaktionszeit, visuelle Zielerkennung	Alter, Alkoholkonsum
Chouaniere et al. [64]	36 (9)	Ø14	57–92 (15–24)	>96 (25)	0–686 (0–179)	Defizite in Gedächtnis- test rückwärts, signifi- kant ab 96 mg/m ³	Alter, Alkoholkonsum, Geschlecht
Kang et al. [65]	13 20 (21) m	8,3 5,4 10,9	77–115 (20–30)	268–306 (70–80)	77–115 (20–30) 268–306 (70–80) <38 (<10)	Signifikante Verschlechterung im motorischen Test (finger tapping) und im selektiven Aufmerksamkeits- test	Geschlecht, Alter Ausbildung, Beschäftigungsdauer
Studien ohne Effekt							
Neubert et al. [62]	1290 (194)	6	188–375 (50–100)	–	–	Keine Unterschiede in psychologischen, psychomotorischen Funktionen, subjektiven Symptomen, Bluttests und medizinischen Daten	Alter
Gericke et al. [63]	455 770 (109)	>20	350 (91)	–	2 (0,5) 65 (17) 350 (91)	Keine Unterschiede in psychologischen, psychomotorischen Funktionen, subjektiven Symptomen, Bluttests und medizinischen Daten	–
Deschamps et al. [66]	33 28 (72)	>5	8–83 (184–467)	–	–	Positiver Effekt im Vokabeltest, sonst keine Unterschiede in psychometrischen Tests	–
Van Thriel et al. [57]	106 (86)	6/22	96 (25) 11 (3)	–	172 (45) 35 (9)	Kognitive Flexibilität	Alter, Schulabschluss, Alkoholkonsum, Ängstlichkeit
Zupanic et al. [58]	154 (124)	15	96 (25) 11 (3)	–	172 (45) 35 (9)	Psychomotorische Aufgaben, Subjektive Symptome	Alter, Schulabschluss, Alkoholkonsum, Ängstlichkeit
Seeber et al. [56, 59, 60]	106 (86)	6/22	96 (25) 11 (3)	–	172 (45) 35 (9)	Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Feinmotorik, Gleichgewichtsfunktion, psychomotorische Funktionen, subjektive Beschwerden, Erkrankungen, aktuelles Befinden	Alter, Schulabschluss, Alkoholkonsum, Ängstlichkeit

¹Arbeitsplatzkonzentration während der Studie

luol-bedingter Effekt für Konzentrationen unter 192 mg/m³ (45 ml/m³) festgestellt werden [56]. Seeber und Kollegen haben auch Persönlichkeitsmerkmale miterhoben und fanden, dass „Ängstlichkeit“ bis zu 50 % der Variabilität der subjektiven

Symptome erklärt [60, 56]. Die Varianzen in den über fünf Jahre wiederholten Tests zur Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Psychomotorik werden im Wesentlichen durch Alter und Schulbildung verursacht [59, 61].

In einer weiteren groß angelegten Studie wurden Beschäftigte der Druckindustrie anhand ihrer aktuellen Exposition in vier Expositionsgruppen eingeteilt. Die Analysen ergaben keinerlei signifikante Dosis-Wirkungsbeziehungen, we-

Tab. 4 Studien an Nagern zu Veränderungen im Verhalten, von Hormon- bzw. Neutransmitter-Konzentrationen oder in Substrukturen des Gehirns nach Toluol-Exposition

Studie	Spezies	Studien-dauer	Exposition [mg/m ³] (ml/m ³)	Toxikologische Wirkung	LOAEC [mg/m ³] (ml/m ³)
Rea et al. [67]	Ratte	8 h	0, 383, 1149, 3830 (0, 100, 300, 1000)	Dosisabhängig erhöhte Dopamin-Level im Gehirn, signifikant bei 1000 ml/m ³	3830 (1000)
Korsak et al. [74]	Ratte	3 Mo 6 Mo	0, 3830 (0, 1000) 0, 383 (0, 100)	Dosisabhängige Beeinträchtigungen der neuromuskulären Koordination	383 (100)
von Euler et al. [73]	Ratte	28 d + 14 d	0, 306 (0, 80)	Signifikante Beeinträchtigung des räumlichen Lernens, signifikant erhöhte Bewegung/Beweglichkeit nach des Gabe Dopamin-Surrogates Apomorphin	306 (80)
Hillefors-Berglund et al. [69]	Ratte	28 d + 29–40 d	0, 153, 306, 1226 (0, 40, 80, 320)	Dosisabhängige verstärkte Bindung des Dopamin D2 im Caudate-Putamen, geringeres Nassgewicht des Caudate-Putamen und der subkortikalen limbischen Region um 10 %, wobei das Maximum bei der mittleren Dosis lag	306 (80)
von Euler et al. [72]	Ratte	28 d + 28 d	0, 306 (0, 80)	Beeinträchtigung des räumlichen Gedächtnisses, signifikant schlechter im Balken-Geh-Test, Region des zerebralen Cortex (parietal) verringert um 6–10 %	306 (80)
Berenguer et al. [68]	Ratte	16 wk	0, 153 (0, 40)	motorische Defizite, Akkumulierung des Dopamin-Abbauproduktes (beide Geschlechter) bzw. des Serotonin-Vorläufers (Weibchen)	153 (40)
Berenguer et al. [75]	Ratte	17 wk	0, 153 (0, 40)	Signifikant verminderte Aufrichtungsaktivität und Verlust des Stellreflexes (Bewusstseinsverlust)	153 (40)
Win-Shwe et al. [70]	Maus	42 d	0, 19, 191, 1915 (0, 5, 50, 500)	Signifikant erhöhte NGF-Dichte (nerve growth factor)	1915 (500)
Hogie et al. [76]	Ratte	1–5 d	0, 383 (0, 100)	Unstete Augenruheposition, langsamere Reaktion und mehr irreguläre Augenbewegungen nach visueller Stimulation	383 (100)

der für symptomatische Beschwerden noch für die Ergebnisse der psycho-physiologischen bzw. psycho-motorischen Tests. Selbst in der am höchsten belasteten Gruppe mit einem Blutgehalt von 850 bis 1700 µg Toluol/l wurden keine relevanten Effekte gesehen. Basierend auf diesen Blutwerten wurden Luftkonzentrationen von 192–383 mg/m³ (50–100 ml/m³) abgeschätzt, wobei die Korrelationskoeffizienten für die verschiedenen Betriebe zwischen 0,52 und 0,88 lagen (Ø 0,7) [62]. In einem weiteren Teil dieser Feldstudie mit 1077 Beschäftigten der Druck- und Papierindustrie wurde die Langzeitexposition untersucht und es wurden ebenfalls keine Toluol-bedingten Unterschiede in den verhaltenstoxikologischen Tests festgestellt. Die doppelt so hohen Inzidenzen für Schlafstörungen, trockene Schleimhäute und Allergien bei den Arbeitern der Druckindustrie wurden aufgrund fehlender Korrelationen zu Expositionsdauer oder -konzentration (Drucker vs. Vorar-

beiter) unbekannt betrieblichen Confoundern zugeordnet. Neben Toluol wurden einige andere Substanzen in der Luft nachgewiesen, deren Konzentrationen jedoch als gering und ohne relevante Wirkung bewertet wurden [63].

Chouanière et al. [64] überprüften in Betrieben mit Offset- bzw. Heliogravur-Druckprozessen das Arbeitsgedächtnis („Digit span“ vorwärts und rückwärts) in Abhängigkeit von der aktuellen Arbeitsplatzkonzentration (nicht von der kumulativen Exposition) und fanden bei errechneten Toluol-Konzentrationen von 153 und 96 mg/m³ (40 und 25 ml/m³) Defizite, die einer Alterung von 14 bzw. 25 Jahren gleichkommen würden [64]. Entsprechende Defizite wurden in anderen Studien entweder bei deutlich höheren Konzentration von 337 mg/m³ [53] oder ohne signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung [65] oder gar nicht gefunden [66, 59]. Angaben zu weiteren Lösemitteln an den Arbeitsplätzen dieser Studien liegen nicht vor.

Tierexperimentell liegt eine Vielzahl von mechanistisch orientierten Studien an Nagern mit unterschiedlichen Studiendesigns vor (■ Tab. 4). Je nach Fokus der Untersuchung variieren die Studien bzgl. der Expositionsdauer (akut, subakut oder subchronisch), der Anzahl der Dosisgruppen (1–4) und der untersuchten Endpunkte. Die Konzentrationen mit einem beobachteten Effekt liegen oft in einer ähnlichen Größenordnung wie in den Human-Untersuchungen, zum Teil auch darunter. Beobachtete Effekte sind Interaktion mit Dopamin im Gehirn [67, 68, 69], Veränderung anderer Neurotransmitter-Konzentrationen bzw. -Marker [70, 71], Verkleinerung von Substrukturen des Gehirns [69, 72], negative Effekte auf das räumliche Lernen oder das Gedächtnis [73, 72], motorische Defizite [72] und Beeinträchtigungen der neuromuskulären Koordination [74].

Tab. 5 Arbeitsplatzuntersuchungen zur Ototoxizität von Toluol

Studie	N Dosis-Gruppe (Kontrolle)	Exposition [Jahre]	NOAEC ¹ [mg/m ³] (ml/m ³)	LOAEC ¹ [mg/m ³] (ml/m ³)	Zurückliegende Exposition [mg/m ³] (ml/m ³)	Toxikologische Wirkung	Bedachte Störgrößen
Abbate et al. [77]	40 (40)	12–14	–	366 (97)	366 (97)	Verlängerte auditiv hervorgerufene Gehirnstromsignale	Lösungsmittel, Lärm-schaden, Alkohol-, Medikamenten-konsum
Morata et al. [80]	51 (50) (50)	6,2 7,8 7,6	–	287–1400 (75–365)	536–2300 (140–600)	Toluol wirkt synergistisch mit Lärm, Hörverlust in den hohen Frequenzen	Toluol + Lärm
Vrca et al. [78, 79]	49 (59)	21,4 (20,6)	–	130 ² (34)	nicht verfügbar	Veränderte auditiv hervorgerufene Gehirnpotentiale	Lärm in der Kontrolle nicht erwähnt
Seeber et al. [56]	106 (86)	6/22	96 (25) 11 (3)	–	172 (45) 35 (9)	Kein Effekt: Otoskopie, Hörschwellen, Stimmgabeltest, Tympanometrie	Alter, Schulabschluss, Alkoholkonsum, Ängstlichkeit
Schäper et al. [81, 82]	59/47 (47/39)	5,6/22 (6,3/21)	96 (25) 11 (3)	–	172 (45) 35 (9)	Kein Effekt: Otoskopie, Hörschwellen	Lärm, Alter

¹Arbeitsplatzkonzentration während der Studie; ²Schätzung

4.1.2.2 Ototoxizität

In mehreren Arbeitsplatzstudien wurde speziell die Ototoxizität nach chronischer Toluol-Exposition analysiert. Abbate und Kollegen [77] untersuchten 40 Arbeiter der Druckindustrie (372 mg Toluol/m³ = 97 ml/m³) und 40 passende Kontrollen mittels Hirnstammaudiotympanometrie und fanden signifikant verlängerte Latenzzeiten des akustisch angeregten Gehirnpotentials. Dieser Befund wurde bestätigt durch die Untersuchungen von Vrca und Mitarbeitern [78,79] mit 49 Arbeitern aus der Druckindustrie mit Toluol als einzigem Lösemittel und 59 nicht exponierten Arbeitern. Da die Toluol-Konzentration in der Luft von 153–230 mg/m³ (40–60 ml/m³) auf der Basis der Hippursäure-Konzentration im Urin geschätzt wurde und Daten zur zurückliegenden Exposition nicht angegeben sind, wird die Luftkonzentration nicht für die Bewertung herangezogen. Morata et al. [80] untersuchten ebenfalls Arbeiter der Druckindustrie (Toluol-Reinheit: 98 %) und unterteilten diese in nicht exponierte, Lärm-exponierte sowie Lärm und Toluol-exponierte Arbeiter und stellten fest, dass Toluol synergistisch mit Lärm zum Hörverlust im hochfrequenten Bereich führt. Die bereits oben erwähnte Studie von Seeber [56] sowie weitere Publikationen der

Gruppe [81, 82] konnten zum einem bei zurückliegenden Toluol-Konzentration bis 172 mg/m³ (45 ml/m³) keine Ototoxizität feststellen und fanden zum anderen, dass Ängstlichkeit oder Lärm die entscheidenden Parameter für die messbaren ototoxischen Effekte sind.

Auch tierexperimentell ist die Ototoxizität von Toluol belegt [83]. Lataye und Mitarbeiter [84] untersuchten Ratte und Meerschweinchen parallel (6 h/d, 5d/wk) und stellten bei 2300 mg Toluol/m³ (600 ml/m³) an der Ratte bereits schwere Schädigungen der äußeren Haarzellen fest, während sich beim Meerschweinchen weder Signalveränderungen noch veränderte histologische Befunde zeigten. Zu diesem Befund passen deutlich höhere Ausscheidungsraten von Hippursäure im Urin der Meerschweinchen.

4.1.2.3 Effekte auf das Farbsehvermögen

Zavalic et al. [85] untersuchten 45 Toluol-exponierte Arbeiter der Druckindustrie (383 mg/m³) und 53 nicht exponierte Arbeiter aus der Elektronikindustrie. Sie fanden ein signifikant erhöhtes Auftreten von Farbsehstörungen nach Anpassung der Daten an Alter und Alkoholkonsum. Die Tests zur Farbunterscheidung der Toluol-exponierten Arbeiter wurden vor der Schicht am

Mittwoch und am darauf folgenden Montag durchgeführt, wobei je Arbeiter dieselben Ergebnisse ermittelt wurden [85].

In einer weiteren Studie wurden 83 von 90 nicht exponierten (61 Männer aus der Elektronikindustrie und 29 Frauen aus der Konfektionsindustrie), 41 von 46 relativ niedrig exponierten (43 Frauen und drei Männer aus einer Schuhfabrik) und 32 von 37 höher exponierten Beschäftigten (34 Männer und drei Frauen aus der Druckindustrie) untersucht. Der Farbkonfusionsindex (colour confusion index – CCI) der höher exponierten Toluol-Gruppe mit 505 mg/m³ (132 ml/m³) war signifikant schlechter als der der niedrigexponierten Gruppe mit 123 mg/m³ (32 ml/m³) oder der Kontrollgruppe, sowohl mit als auch ohne Anpassung an Alter und Alkoholkonsum [86]. Weiteren Analysen der höher exponierten Gruppe zufolge korrelieren Type II oder III des Farbfehlsiehens mit der Toluol-Konzentration in der Luft und der Dauer der Exposition [87].

Ähnliche Untersuchungen führten Cavalleri und Mitarbeiter [88] mit 33 Arbeitern aus der Gummi-Industrie und 16 Personen einer nicht spezifizierten Fabrik als Kontrolle durch. Bei den Toluol-exponierten Arbeitern wurden signifikante Defizite beim CCI und noch eindeuti-

Tab. 6 Arbeitsplatzuntersuchungen zu Farbsehstörungen durch Toluol

Studie	N Dosis-Gruppe (Kontrolle)	Exposition- dauer [Jahre]	NOAEC ¹ [mg/m ³] (ml/m ³)	LOAEC ¹ [mg/m ³] (ml/m ³)	Zurückliegende Exposition [mg/m ³] (ml/m ³)	Untersucher Parameter	Bedachte Störgrößen
Zavalic et al. [85]	45 (53)	16,8	–	460 (120)	nicht bestimmt	Lanthony D-15 AACCI ³	Alter, Alkoholkonsum, Rauchen
Zavalic et al. [86, 87]	41 32 (83)	16,2 18,3	123 (32)	500 (132)	500: 250–950 (132: 66–250)	Lanthony D-15 CCI ⁴ , AACCI	Alter, Alkoholkonsum, Rauchen
Cavalleri et al. [88]	33 (16)	9,75	–	160 ² (42)	nicht bestimmt	Lanthony D-15 CCI, TOTCI ⁵	Alter, Alkoholkonsum, Rauchen
Seeber et al. [56]	106 (86)	6/22	96 (25) 11 (3)	–	172 (45) 35 (9)	Lanthony D-15 CCI	Alter, Schulabschluss, Alkoholkonsum, Ängstlichkeit
Schäper et al. [89]	54/39 41/28	8,1/22 6,8/22	96 (25) 11 (3)	–	172 (45) 35 (9)	Lanthony D-15 CCI	Alter, berufliche Qualifi- kation, Alkoholkonsum, Rauchen

¹Arbeitsplatzkonzentration während der Studie; ²Berechnet aus Toluol im Urin
AACCI Alter & Alkohol adjustierter CCI, CCI color confusion index, TOTCI Total confusion index

ger beim Totalen Konfusionsindex (TCI) festgestellt (TCI und CCI unterscheiden sich in ihrer Berechnungsformel). Basierend auf Toluol-Messungen im Urin wurde für diese Arbeiter eine durchschnittliche Luftkonzentration am Arbeitsplatz von 160 mg/m³ (42 ml/m³) geschätzt [88].

In der bereits erwähnten 5-jährigen Verlaufsuntersuchung von Seeber und Kollegen [56] wurden ebenfalls Tests zum Farbsehen (CCI und Lanthony-Farb-Test) durchgeführt. Es wurden keine signifikanten Veränderungen bei den Toluol-exponierten Arbeitern (172 mg/m³ = 45 ml/m³) festgestellt. Hier wurden Ängstlichkeit [56], Alter und berufliche Qualifikation [89] als relevante Parameter für diesen Test identifiziert.

Vcra et al. [90] untersuchten ebenfalls in der bereits erwähnten Kohorte die visuell angeregten Gehirnpotentiale und fanden signifikant erhöhte Signale. Basierend auf Hippursäure-Gehalten im Urin wurden die Expositionskonzentrationen auf 153–230 mg/m³ (40–60 ml/m³) geschätzt [90].

4.2 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

4.2.1 Epidemiologische Untersuchungen

In einer dänischen Studie (Mørck et al., 1988) wurden follikelstimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH) und Testosteron im Plasma von 262 männlichen Beschäftigten der Foto-Druckindustrie untersucht. Hier sank die mittlere Arbeitsplatzkonzentration während der letzten 20 Jahre von 766 auf 383 mg Toluol/m³ und viele der Arbeiter waren früher regelmäßig Spitzenbelastungen von 1532–9960 mg Toluol/m³ für 5 bis 60 Minuten ausgesetzt gewesen. Die Exposition wurde durch einen Expositionsindex abgebildet und als Confounder wurden Alter, Alkoholkonsum und Rauchgewohnheiten, Größe und Gewicht in die statistischen Analysen mit einbezogen. Ein Effekt auf die LH- oder Testosteron-Spiegel konnte nicht gezeigt werden, aber die Autoren fanden eine positive Korrelation des Expositionsindexes mit den Plasma-FSH-Gehalten, die jedoch innerhalb normaler Referenzwerte lagen [5].

Svensson und Kollegen [91] untersuchten 47 Toluol-exponierte Arbeiter aus zwei Betrieben der Tiefdruckindustrie und 46 Arbeiter aus der Metallindustrie bzw. Handwerker aus Krankenhausbetrieben ohne Umgang mit Toluol auf

ihre Hormongehalte im Plasma. Die zeitgewichtete geschätzte durchschnittliche Exposition lag unter 300 mg Toluol/m³ (80 ml/m³) mit Konzentrationen von 600 bis 1700 mg/m³ (160–450 ml/m³) in früheren Jahrzehnten. Mit der Schichtung der Toluol-Konzentrationen konnten deutliche negative Korrelationen mit den aktuellen Plasmakonzentrationen von Testosteron und luteinisierendem Hormon bei den unter 40jährigen Beschäftigten, jedoch nicht bei den älteren Beschäftigten gezeigt werden. Die Verschiebungen lagen noch innerhalb des Normalbereichs und eine Korrelation mit der kumulierten Exposition fand sich nicht. Das Alter wurde als Confounder berücksichtigt und Personen mit starkem Alkoholkonsum wurden ausgeschlossen [91]. Da nur 47 Beschäftigte untersucht wurden, ist die statistische Aussagekraft begrenzt.

In einer Querschnittsstudie wurden Beschäftigte der Druckindustrie zu ihrer Fortpflanzungsfähigkeit befragt, an der nur 50% der Männer (*n* = 150) und 39% der Frauen (*n* = 90) teilnahmen. Die Autoren fanden keinen Einfluss von Toluol auf die Fruchtbarkeit der Männer. Eine signifikant verminderte Fruchtbarkeitsrate (ca. 50%) ermittelte man bei den Toluol-exponierten Frauen im Vergleich zu Frauen anderer Industriezweige. Die Fruchtbarkeitsrate wurde anhand der Zeiten bis zu einer Schwangerschaft oder der Zeiten,

die nicht zur Schwangerschaft führten, abgeschätzt. Die Frauen arbeiteten jedoch ausschließlich im Bereich der Katalogbindung und -stapelung, für den eine relativ geringe Toluol-Konzentration von maximal 38 mg/m^3 (10 ml/m^3) geschätzt wurde. Confounder wie Alter, ethnische Zugehörigkeit, Rauchen, Zahl der Geburten, entzündliche Beckenerkrankungen und Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs wurden berücksichtigt. Faktoren wie Lärm oder Stress wurden nicht analysiert und Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus nicht dokumentiert [92].

In der bereits erwähnten Lautsprecherherstellenden Firma in Singapur [54] wurde als weiterer Endpunkt die Fehlgeburtsrate ermittelt. Hierzu wurden verheiratete Frauen mittels Fragebogen interviewt, wovon 55 Frauen mit 105 Schwangerschaften gegenüber höheren Toluol-Konzentrationen exponiert waren (337 mg/m^3) und 31 Frauen mit 68 Schwangerschaften geringeren Konzentrationen ($<96 \text{ mg/m}^3$). Man fand eine erhöhte Fehlgeburtsrate (normiert auf 100 Schwangerschaften) in der höher exponierte Gruppe von 12,4% (13 Fehlgeburten), verglichen mit der niedrig exponierten Gruppe (2,9%, 2 Fehlgeburten) oder einer externen Kontrollgruppe (190 Frauen mit 444 Schwangerschaften, 20 Fehlgeburten, 4,5%). Confounder wie Alkohol und Rauchen wurden ausgeschlossen [54]. Die statistische Aussagekraft dieser Studie ist aufgrund des geringen Probenumfangs und der kleinen Fallzahlen limitiert.

4.2.2 Tierexperimentelle Untersuchungen

Die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Toluol wurde an Ratte, Maus und Kaninchen untersucht (■ Tab. 7).

Zur Reproduktionstoxizität liegen eine Ein-Generationenstudie (1G) und eine Zwei-Generationenstudie (2G) an Ratten vor. Bei einer Konzentration von $7660 \text{ mg Toluol/m}^3$ (2000 ml/m^3) wurden in der 1G-Studie ein reduziertes Nebenhodengewicht, geringere Spermienzahlen und mehr Muttertiere mit toten Feten beobachtet [93] und in der 2G-Studie fand man bei der gleichen Konzentration ein reduziertes Körpergewicht der Feten und Variationen im Skelett [94].

In den Studien an Nagern zur Entwicklungstoxizität von Toluol fand man bei Konzentrationen zwischen 1530 und 7660 mg/m^3 (400 – 2000 ml/m^3) folgende Effekte: verändertes Rippenprofil bei den Feten [95], reduziertes Körpergewicht der Feten [96, 97, 98], erhöhte Feten-Mortalität [96, 99] und eine Geschlechterverschiebung zur weiblichen Seite [96], reduzierte Körpergewichtszunahme, verzögerte Reflex-Entwicklung, verminderte Griffstärke und Koordination [97], verzögertes Wachstum und physische Entwicklung [99] sowie reduziertes Körpergewicht [96] bzw. Körpergewichtszunahme und Veränderungen in der Aktivität [98] bei den Muttertieren. In Kaninchen wurden bei Toluol-Konzentration von 383 und 1150 mg/m^3 (100 und 300 ml/m^3) verzögerte Skelett-Entwicklungen beobachtet. Im zweiten Teil der Studie mit mehr Tieren pro Dosisgruppe (20 statt 14) wurde dieser Effekt bei Konzentrationen bis 1915 mg/m^3 (500 ml/m^3) nicht bestätigt [100].

Tsukahara und Mitarbeiter [101] untersuchten an Ratten den Einfluss maternaler Toluol-Exposition (0; 0,35; 3,5 oder 35 mg Toluol/m^3) auf die Testosteron-Konzentration im Plasma der Feten. Die Ratten ($n=4$) wurden an den Gestationstagen (GD) 14,5–18,5 für 1,5 Stunden pro Tag mit Toluol exponiert. Die Testosteron-Konzentration wurde nur am GD 18,5 bestimmt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe sanken die Testosteron-Konzentrationen der männlichen Feten in allen drei Dosisgruppen. Ab der mittleren Dosis ($3,5 \text{ mg/m}^3$) wurde eine signifikante Abnahme auf ca. 60% der Kontrollen bestimmt. Bei den weiblichen Feten wurde keine Veränderung festgestellt. Zudem wurde gezeigt, dass das Enzym 3β -HSD1, das im Hoden in der Synthese oder Sekretion von Testosteron involviert ist, weniger exprimiert wurde (Abnahme der mRNA-Konzentration um 20% und der Protein-Konzentration um 50%) [101]. Zum gewählten Messzeitpunkt (GD 18,5) durchläuft die Testosteron-Konzentration im Plasma männlicher Feten ein Maximum. Die mittleren Konzentrationen vor und nach dem Peak (Gestationstage 17 und 21) werden mit ca. 50% des Maximums angegeben. Auch beim Menschen durch-

läuft der Testosteronspiegel im männlichen Fetus ein Maximum. In beiden Spezies liegt nur die ansteigende Phase des Testosterongehaltes im hinteren Teil des Zeitfensters für die Maskulinisierung [102, 103, 104]. Es wird vermutet, dass dieser Testosteron-Anstieg Prozesse in der sexuellen Gehirn- und Verhaltensdifferenzierung vervollständigt [105]. Diese Ergebnisse sind mechanistisch gesehen bemerkenswert, jedoch kann die Studie von Tsukahara et al. [101] für eine Ableitung von Richtwerten nicht verwendet werden, da das Studiendesign zwei wesentliche Defizite aufweist: Es wurden nur vier Tiere je Dosisgruppe eingesetzt und die Testosterongehalte im Blut der Feten nur am Gestationstag 18,5 bestimmt. Um eine leichte zeitliche Verschiebung, insbesondere im Rahmen der erreichbaren analytischen Genauigkeit, auszuschließen, wären weitere Messzeitpunkte erforderlich [101].

4.3 Kanzerogenität und Mutagenität

4.3.1 Kanzerogenität

Die verfügbaren epidemiologischen Studien zu Toluol sowie die Langzeit-NTP-Studien sind im EU-RAR (2003) [5] bzw. im Dossier der US-EPA (2005) [6] beschrieben und bewertet. Neuere Studien zur Kanzerogenität wurden nicht gefunden. Aus den vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise auf ein nennenswertes krebserzeugendes Potential von Toluol.

4.3.2 Mutagenität

Auch der Großteil der verfügbaren Literatur zur Mutagenität wurde im EU-RAR 2003 bzw. im Dossier der US-EPA 2005 beschrieben. In Arbeitsplatzstudien fand man gelegentlich erhöhte Inzidenzen für Schwesterchromatidaustausch, Chromosomenaberration und Mikrokerne, jedoch fehlt in diesen Studien der eindeutige Bezug zu Toluol, da Ko-Expositionen zu anderen Substanzen nicht ausgeschlossen werden können. In tierexperimentellen Studien zeigte reines Toluol kein genotoxisches Potential [5].

Tab. 7 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität					
Studie	Spezies Expositionsdauer	NOAEC [mg/m ³] (ml/m ³)	LOAEC [mg/m ³] (ml/m ³)	Toxikologische Wirkung	Kommentar
Reproduktionstoxizität					
Ono et al. [93]	Ratte 1G-studie	2298 (600)	7660 (2000)	F0-Männlich: reduziertes Nebenhodengewicht und Spermienzahl, reduziertes Thymus-, erhöhtes Nierengewicht; F0-Weibchen: verstärkter Speichel- und Tränenfluss, F1: erhöhte Feten-Mortalität	Kein Effekt auf Fruchtbarkeit (Ratte Spermien 30% Pufferkapazität)
Roberts et al. [94]	Ratte 2G-Studie	1915 (500)	7660 (2000)	F1/F2 inhibiertes Wachstum, reduziertes KG der Feten; F1: Skelett-Variationen	Keine Untersuchung der Spermienparameter
Entwicklungstoxizität					
Courtney et al. [95]	Maus GD 6–16 7 h/d	766 (200)	1532 (400)	Feten: ± 1–2 Rippen; Muttertiere: erhöhte LDH-Aktivität im Gehirn, beide Dosen: reduzierte relative Lebergewichte	
Ono et al. [96]	Ratte GD 7–17 6 h/d	2298 (600)	7660 (2000)	Feten: reduziertes KG, erhöhte Mortalität, Geschlechter-verschiebung (weniger männlich, mehr weiblich); Muttertiere: reduziertes KG	verringerte Nahrungsaufnahme während der Exposition
Jones & Balster [97]	Maus GD 12–17 3x1 h/d	1532 (400)	7660 (2000)	Feten: reduziertes KG und KG-Zunahme; verzögerte Reflex-Entwicklung, verminderte Griffstärke und Koordination	
Thiel & Chahoud [99]	Ratte GD 9–21 6 h/d	2298 (600)	3830 (1000)	Feten: Erhöhte Mortalität bis zum Abstillen, verzögertes Wachstum und verzögerte physische Entwicklung	Neubewertung inklusive korrigierter Daten im EU-Risikobewertungsbericht [5]
Roberts et al. [98]	Ratte GD 6–15 6 h/d	2873 (750)	5745 (1500)	Feten: reduziertes KG; Muttertiere: reduziertes KG-Zunahme, Veränderungen in der Aktivität (Ataxie, Hyperreaktivität, erhöhter Wasserkonsum, verminderte Nahrungsaufnahme	2873 mg/m ³ (750 ml/m ³): Muttertiere weniger reaktionsfreudig
Klimisch et al. [100]	Kaninchen GD 6–18 6 h/d	115 (30) 1915 (500)	383 (100)	verzögerte Skelett-Entwicklungen –	Nicht reproduzierte Ergebnisse
Tsukahara et al. [101]	Ratte GD 14,5–18,5 1,5 h/d	0,35 (0,09)	3,5 (0,9)	Männliche Feten: signifikant erniedrigte Testosteron- Konzentration im Plasma am GD 18,5	Mechanistisch orientierte Studie: nur 4 Muttertieren, nur 1 Messzeitpunkt

KG Körpergewicht

4.4 Geruchswahrnehmung

In einer Literaturübersicht der US-EPA sind Geruchsschwellen zwischen 0,08 und 84 mg/m³ aufgelistet, wobei zum Teil nicht zwischen Wahrnehmungs- und Erkennungsschwelle unterschieden wurde [106]. In jüngeren Studien wurde eine Geruchswahrnehmungsschwelle von 0,3 mg Toluol/m³ ermittelt [107, 108].

5 Bewertung

Zur gesundheitlichen Wirkung eingeatmeten Toluols liegen eine Vielzahl von Arbeitsplatzstudien sowie Kurzzeitstudien mit Probanden vor, mit Befunden, die zum Teil auch in Tierstudien beobachtet wurden.

5.1 Neurotoxizität

5.1.1 Mechanistische Aspekte zur Neurotoxizität

Toluol kann sich im fettreichen Nervengewebe anreichern. Die Neurotoxizität von Toluol wurde in zahlreichen Tier- und Humanstudien gezeigt.

Zum Mechanismus der Ototoxizität wird diskutiert, dass Toluol anticholinerg

wirkt [109] und im Ohr die gegen Lärm schützenden Reflexe (Stapediusreflex, Innenohrreflex) inhibiert, so dass eine Toluol-Exposition den ototoxischen Effekt von Lärm verstärken kann [110]. Ein analoger anticholinerg Effekt wird für den Acetylcholin-Rezeptor im Gehirnstamm vermutet [111].

Andere Arbeitsgruppen diskutieren die Anreicherungen von Toluol nach akuter und chronischer Exposition im Hippocampus, wodurch die synaptische Umgebung beeinflusst werden kann. Toluol könnte die Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat stimulieren, der im Überschuss Neurotoxizität verursacht und irregulär den postsynaptischen ionotropen Glutamat-Rezeptor (N-methyl-D-aspartate-Rezeptor) aktiviert [112].

5.1.2 Akute Wirkungen

In Kurzzeitstudien traten Leistungseinbußen, trockene Schleimhäute, Kopfschmerzen und Müdigkeit ab 287 mg/m³ auf [47]. Von diesen akuten Effekten wird angenommen, dass sie nach Expositionsende reversibel sind.

5.1.3 Verhaltenstoxizität

Die Befunde zur Verhaltenstoxizität nach Langzeitexposition gegenüber Toluol aus den Arbeitsplatzstudien sind widersprüchlich. Einerseits deuten Studienergebnisse darauf hin, dass erste Leistungsbeeinträchtigungen ab 96 mg/m³ auftreten können [64], aber andererseits konnten in groß angelegten Querschnittsstudien [63] keinerlei Effekte bis zu Konzentrationen von 350 mg/m³ nachgewiesen werden. Zudem zeigt eine Metaanalyse, dass relevante Effekte in diesem Expositionsbereich von 96 bis 350 mg/m³ für einzelne der angewandten Tests zu Gedächtnis und Reaktionszeit nicht zu erwarten sind [113]. Jedoch in einer Studie gab es negative Effekte ab 337 mg/m³ in sechs von acht unterschiedlichen Leistungstests [52].

In Tierstudien findet man in diesem Konzentrationsbereich (ab 153 mg/m³) verschiedene neurotoxische Effekte, vor allem Änderungen der Hormon- oder Neurotransmitter-Konzentrationen, Verhaltensänderungen bis hin zu Änderungen in Substrukturen des Gehirns (▶ Tab. 4).

Während in den Humanstudien klinische Endpunkte abgeprüft wurden, untersuchte man in den meisten Tierstudien mit niedrigen Expositionen die Wirkung auf molekularer Ebene. Insofern lassen sich die tierexperimentell erhaltenen Ergebnisse nicht direkt mit den Humanstudien vergleichen.

5.1.4 Ototoxizität

Einige Arbeitsplatzstudien weisen darauf, dass Toluol bei Konzentrationen um 372 mg/m³ ototoxisch [77] wirkt bzw. den ototoxischen Effekt von Lärm verstärkt [80]. Andere Studien mit großen Kohorten zeigen, dass bis 172 mg/m³ keine ototoxischen Effekte auftreten [56, 81, 82]. Die Ototoxizität von Toluol wird durch tierexperimentelle Daten unterstützt [83, 84].

5.1.5 Farbsehen

Die kontroversen Ergebnisse zur Farbfehlsichtigkeit durch Toluol wurden in einer Metaanalyse untersucht. Im Ergebnis wurde der CCI (color confusion index) auf der Basis des Lanthony-D15-Tests als nicht vertrauenswürdig eingestuft, da mit Wiederholung des Tests die Ergebnisse besser wurden. Weder Expositionshöhe noch -dauer von Toluol korrelierten mit der Effektstärke [114]. Daher wird dieser Effekt für eine Ableitung von Richtwerten für Toluol nicht weiter berücksichtigt.

5.2 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In den epidemiologischen Studien ergaben sich Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität von Toluol, die aber derzeit nicht abschließend bewertet werden können. Bei weiblichen Beschäftigten fand man eine erhöhte Abortrate von 12,9% bei 337 mg Toluol/m³ im Vergleich zur niedrigexponierten Gruppe (<96 mg/m³, 2,9%) oder zur externen Kohorte (4,5%) [54]. In einer anderen Studie wurde eine geringere Fruchtbarkeitsrate bei Toluol-Konzentrationen unter 38 mg/m³ anhand von Fragenbögen ermittelt [92]. Die Fruchtbarkeitsrate ist jedoch unter anderem von psychischen Faktoren abhängig, die in dieser Studie nicht betrachtet wurden. Bei männlichen Beschäftigten in der Druckerindustrie wurde eine expositions-

abhängige Abnahme von FSH gezeigt, die aber noch innerhalb des Normbereiches lag. Die LH- oder Testosteron-Konzentration wurden nicht beeinflusst [5]. In einer anderen Studie nahmen mit ansteigender aktueller Toluol-Konzentration von <19 bis >172 mg/m³ die Plasmagehalte an luteinisierendem Hormon und Testosteron ab, jedoch wiederum nur innerhalb des Normbereiches [91].

Reproduktionstoxische Effekte findet man auch in Tierstudien, wenngleich bei deutlich höheren Konzentrationen [93]. Leichte entwicklungstoxische Effekte sieht man im Tierversuch ab 1532 mg/m³ [95], verzögerte postnatale Entwicklung ab 3830 mg/m³ [99] und mechanistisch orientierte Studien geben Hinweise auf eine schwache endokrine Wirkung auf das reproduktive System [101].

5.3 Bestehende Regelungen und Bewertungen

5.3.1 Arbeitsplätze

Im europäischen Gefahrstoffrecht ist Toluol als vermutlich reproduktionstoxisch (Repr2) eingestuft [115]. Die Arbeitsstoff-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft hat Toluol hinsichtlich des Risikos einer Fruchtschädigung in Gruppe C eingestuft, das heißt, nach Auffassung der Kommission ist bei Einhaltung des MAK- bzw. BAT-Wertes kein Risiko einer Fruchtschädigung anzunehmen [30]. Der biologische Arbeitsstofftoleranzwert (BAT) beträgt 600 µg Toluol/l Blut direkt nach Expositionsende bzw. 1,5 mg o-Kresol/l Urin, wenn Blutmessungen nicht praktikabel sind [116].

Der europäische Wissenschaftliche Ausschuss für Expositionsbegrenzungen am Arbeitsplatz (SCOEL) sowie die Arbeitsstoff-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft empfehlen aufgrund von beobachteten Gedächtnis- und Geschicklichkeitsdefiziten durch Kurzzeitexposition von 281 mg Toluol/m³ [47] und durch Langzeitexposition von 337 mg Toluol/m³ [52] eine maximale Arbeitsplatzkonzentration von 190 mg Toluol/m³ (50 ml/m³) [43, 30]. Einbezogen wurden auch Studien, in denen keine neurologischen Effekte bei Konzentrationen von 237 mg Toluol/m³ mit Ko-Exposition von Lärm festgestellt wurden [117].

Tab. 8 Ableitung der Leitwerte verschiedener Organisationen für Toluol in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung bei chronischer und kontinuierlicher Exposition

Langzeitstudien am Arbeitsplatz	Extrapolationsfaktoren						Leitwert [mg/m ³]	Organisation Jahr [Ref.]
	Endpunkt	NOEAC [mg/m ³]	LOAEC [mg/m ³]	LOAEC zu NOAEC	Zeit	Intraspezies		
Verhaltenstoxizität	50	337	10	4,2	10	3 ¹	0,26	WHO 2000 [120]
Verhaltenstoxizität	50	337	10	2,8	10	3 ¹	0,4	RIVM 2001 [121]
Verhaltenstoxizität	128	–	–	2,8	10		5	US-EPA 2005 [6]
Farbsehvermögen	–	35	10	4,2	10		0,075	BMLFUW 2006 [123]
Neurologische Effekte	123	–		4,2	10		3	F-ANSES 2011 [44]
Verhaltenstoxizität	98	–		4,2	10		2,3	Health Canada 2011 [124]
Verhaltenstoxizität	172	–		4,2	10		3,8	ATSDR 2015 [125]

UF Unsicherheitsfaktor, ¹für potentielle Effekte auf das sich entwickelnde zentrale Nervensystem

Der Ausschuss für Gefahrstoffe hat 2006, basierend auf beiden Begründungen, einen Arbeitsplatzgrenzwert von 190 mg Toluol/m³ festgelegt [118]. International schwanken die Arbeitsplatzgrenzwerte zwischen 50 und 375 mg Toluol/m³ [119].

2007 hat der Ausschuss für Gefahrstoffe ein neues Modell zur Bewertung von aliphatischen und aromatischen Stoffgemischen vorgelegt [2]. Für die Gruppe der C₇-C₈-Alkylbenzole wurde ein vorläufiger Gruppen-Arbeitsplatzgrenzwert von 200 mg/m³ vorgeschlagen.

5.3.2 Schutz der Bevölkerung

Die Weltgesundheitsorganisation hat im Jahr 2000 auf der Basis von neurologischen Effekten bei 337 mg/m³ [52] den Luftqualitätsleitwert für Toluol hergeleitet. Nach Anwendung eines Zeitfaktors von 4,2 für eine kontinuierliche Exposition, des Unsicherheitsfaktors von 10 für die Verwendung des LOAECs, des Unsicherheitsfaktors von 10 für die intrahumane Variabilität und des Unsicherheitsfaktors von 3 für potentielle Effekte auf das sich entwickelnde zentrale Nervensystem resultierte für Toluol ein Leitwert von 0,26 mg/m³, der als wöchentlicher Mittelwert festgelegt wurde. Unter Hinweis auf den Geruchsschwellenwert von 1 mg Toluol/m³ empfiehlt die WHO, dass Spitzenkonzentrationen (bezogen auf eine halbe

Stunde) 1 mg/m³ nicht erreichen sollten [120].

Das niederländische Reichsinstitut für Volksgesundheit und Milieuhygiene übernahm 2001 die 1992 von der US-amerikanischen Umweltbehörde (EPA) abgeleitete tolerierbare Luftkonzentration von 0,4 mg/m³ [121]. Die Ableitung US-EPA basierte auf den neurologischen Effekten bei 337 mg/m³ [52]. Neben der Anpassung an das unterschiedliche Atemvolumen (Faktor = 2) und an die unterschiedlichen Expositionstage je Woche (Faktor = 1,4) wurde ein Unsicherheitsfaktor von 10 für die Verwendung des LOAECs, ein Unsicherheitsfaktor von 10 für die intrahumane Variabilität und ein Unsicherheitsfaktor von 3 für die fehlenden Tierstudien zur Bewertung der Neurotoxizität und der Atemwegsreizung verwendet [6].

Die US-amerikanische Umweltbehörde hat 2005 eine neue Bewertung vorgelegt. Zur Ableitung einer tolerablen Toluol-Konzentration in der Luft wurden zehn Arbeitsplatzstudien herangezogen, die neurologische Effekte untersucht hatten. Der Mittelwert der hierbei identifizierten NOAECs in Höhe von 128 mg Toluol/m³ bildete den Ausgangspunkt für die weitere Ableitung. Auf die Allgemeinbevölkerung wurde unter Einbeziehung des unterschiedlichen Atemvolumens (Faktor = 2), der unterschiedlichen Expositionstage je Woche (Faktor = 1,4) und eines Unsicher-

heitsfaktors von 10 für die intrahumane Variabilität extrapoliert und es ergab sich eine sogenannte Referenz-Konzentration von 5 mg/m³ [6].

Das Ministerium für ein lebenswertes Österreich (BMLFUW) hat 2006 die Beeinträchtigungen des Farbsehvermögens von Druckereiarbeitern bei 35 mg Toluol/m³ [122] als Frühzeichen einer neurotoxischen Wirkung angesehen. Unter Berücksichtigung eines Zeitfaktors von 4,2 für eine kontinuierliche Exposition, eines Faktors von 10 für die intrahumane Variabilität und eines Faktors von 10 für die Extrapolation auf einen NOAEC ergab sich für Toluol im Stundenmittel (Messdauer) ein abgerundeter Innenraum-Richtwert von 0,075 mg/m³ [123].

Die französische Gesundheitsbehörde stützte ihre Bewertung 2011 vor allem auf die Studie von Zavalic et al. [86], in der bei 123 mg Toluol/m³ vermehrt Farbsehstörungen beobachtet wurden. Kombiniert mit einem Zeitfaktor von 4,2 für eine kontinuierliche Exposition und einem Unsicherheitsfaktor von 10 für die intrahumane Variabilität resultierte ein sogenannter toxikologischer Inhalationsreferenzwert von 3 mg Toluol/m³ [44].

Die Bewertung der kanadischen Gesundheitsbehörde von 2011 basiert auch auf der im Kapitel 4.1.2 erwähnten 5-jährigen Follow-up-Studie [59, 61]. Als Ausgangspunkt für die weitere Ableitung

**Tab. 9** Derivation of indoor air guide values*: key data

Substance	Toluene		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
General Information			
CLP INDEX No	601–021-00–3		
EC No	203–625-9		
CAS No	108–88-3		
CLP CMR Classification	Repr 2		
Indoor Air Guide value status	Final		
Guide value II (RW II – Health hazard value)	3	mg/m ³	
Guide value I (RW I -Precautionary value)	0.3	mg/m ³	
Conversion factor: 1 ml/m ³ =	3.83	mg/m ³	
Year	2016		
Database			
Key study/Author(s) (Year)	Foo et al. (1990)		Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D (1990) Chronic neurobehavioural effects of toluene. British J Ind Med 47:480–484
Species	Human		occupational
Route/type of study	Inhalation		
Study length	Chronic		
Inhalative exposure duration	8 h/d, 5 d/wk		
Critical endpoint	Deficits in Neurobehavioural tests		
POD	LOAEC		
POD Value	337	mg/m ³	
Assessment factors			
Dose-response assessment factor	n.a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	4.2		8 h/d, 5 d/wk to 24 h/d, 7 d/wk
Adjusted study length factor	n.a.		
Route-to-route extrapolation factor	n.a.		
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n.a.		
Interspecies factor	n.a.		
Intraspecies factor	10		General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2		Children
Other adjustment factors	–		
Quality of whole database			
Result			
Total assessment factor (TAF)	84		
POD/TAF	4.0	mg/m ³	Committee maintains the guide values of 1996: Guide value II: 3 mg/m ³
LOAEC/NOAEC	10	mg/m ³	Guide value I: 0.3 mg/m ³

*) referring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values. Bundesgesundheitsbl 2012;55:279–90; n.a. = not applied

wurde die zum Zeitpunkt der Studie bestimmte Arbeitsplatzkonzentration von 98 mg Toluol/m³ gewählt. Unter Einbeziehung eines Extrapolationsfaktors von 4,2 für eine kontinuierliche Exposition

und eines Untersicherheitsfaktors von 10 für die intrahumane Variabilität ergab sich ein Expositionsgrenzwert für Wohnraumluft von 2,3 mg Toluol/m³ [124].

2015 veröffentlichte die US-amerikanische Gesundheitsbehörde (ATSDR) für Toluol einen neuen Bewertungsentwurf zur öffentlichen Kommentierung. Als Schlüsselstudie wurde ebenfalls die

5-jährige Follow-up-Studie mit ihren zahlreichen Publikationen (81, 82, 89, 59, 61, 58) herangezogen. Für die Ableitung wurde die zurückliegende Arbeitsplatzkonzentration von 172 mg/m^3 als NO-AEC gewählt. Mit einem Zeitfaktor von 4,2 für eine kontinuierliche Exposition und einem Unsicherheitsfaktor von 10 für die intrahumane Variabilität resultierte eine minimale Risikokonzentration von $3,8 \text{ mg/m}^3$ [125].

5.4 Ableitung von Richtwerten für Toluol in der Innenraumluft

Die Ableitung von Richtwerten für Toluol in der Innenraumluft erfolgt auf der Basis der neurotoxischen Wirkungen von Toluol, insbesondere den Defiziten in den Leistungstests, der Ototoxizität und den Farbsehstörungen.

Die niedrigsten beobachteten adversen Effektkonzentrationen (LOAECs) aus Arbeitsplatzstudien mit Langzeitexposition liegen für die Leistungstests bei 337 mg/m^3 , für die Ototoxizität bei 366 mg/m^3 und für Störungen des Farbsehens bei 460 mg/m^3 . Andererseits wurden in einer 5-jährigen Follow-up-Studie in Tiefdruckdruckereien mit 4 wiederholten Untersuchungen keine signifikanten Leistungs- und Befindlichkeitsunterschiede zwischen den höher (172 mg/m^3) und niedriger (35 mg/m^3) exponierten Beschäftigten festgestellt (siehe [Tab. 3](#), [Tab. 4](#), [Tab. 5](#) und [Tab. 6](#)), so dass 172 mg/m^3 einer Konzentration ohne Effekt (NO-AEC) entspricht.

5.4.1 Richtwert II

Für die Ableitung des Richtwertes II für Toluol in der Innenraumluft zieht der Ausschuss für Innenraumrichtwerte die beobachteten Defizite in den Leistungstests als niedrigste LOAEC heran, die in Arbeitsplatzstudien bei chronischer Exposition von durchschnittlich 337 mg/m^3 beobachtet wurden [52]. Gemäß Basisschema [126] werden folgende Extrapolationsfaktoren zugrunde gelegt: 4,2 zur Berücksichtigung einer kontinuierlichen Exposition (24 Stunden/Tag und 7 Tage/Woche) im Vergleich zu einer Arbeitsplatzexposition, 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität und 2 zur Berücksichtigung der erhöhten

relativen Atemrate von Kindern (pro kg Körpergewicht). Damit ergibt sich gerundet ein Richtwert II (RW II) von 4 mg Toluol/m^3 . Dieser RW II unterscheidet sich von dem 1996 veröffentlichten RW II von 3 mg Toluol/m^3 nur dadurch, dass damals anstelle des jetzigen Faktors von 4,2 zur Berücksichtigung der kontinuierlichen Exposition ein Default-Faktor von 5 verwendet wurde. Vor diesem Hintergrund kommt der Ausschuss überein, am damaligen Richtwert II von 3 mg Toluol/m^3 festzuhalten.

5.4.2 Richtwert I

Nach dem Basisschema wird der Richtwert I um eine Größenordnung niedriger festgesetzt und liegt damit bei $0,3 \text{ mg Toluol/m}^3$.

5.5 Bewertung von C₇-C₈-Alkylbenzolen in der Innenraumluft

Die Neurotoxizität wurde für jedes der C₇-C₈-Alkylbenzole als sensibelster Endpunkt identifiziert und ist jeweils Basis für die Ableitung der Richtwerte [3, 4]. Da die C₇-C₈-Alkylbenzole oft gemeinsam in der Innenraumluft vorkommen, stellt sich die Frage, ob Daten für eine gemeinsame gesundheitliche Bewertung dieser Stoffe in der Innenraumluft vorliegen.

Als binäres Gemisch wurde die Wirkung von Toluol und m-Xylol (je 50 ml/m^3) auf die neuromuskuläre Koordination von Ratten untersucht. Die Ko-Exposition von Toluol und m-Xylol (jeweils 50 ml/m^3) verursachte eine leichte, aber nicht signifikante Verschlechterung gegenüber den Einzelstoffexpositionen (100 ml/m^3) [74].

Die ototoxische Wirkung von reinem Ethylbenzol bei Ratten wurde mit der Wirkung von zwei technischen Xylole verglichen, die 10 oder 20% Ethylbenzol enthielten [127]. In diesen Gemischen wird nur Ethylbenzol und p-Xylol eine ototoxische Aktivität zugeschrieben, wobei sich Ethylbenzol als 4,5-mal ototoxischer als p-Xylol erwies. Man stellte fest, dass die zerstörerische Wirkung von $200 \text{ ml Ethylbenzol/m}^3$ auf die äußeren Haarzellen der Cochlea durch Xylol potenziert wird. 200 ml/m^3 Ethylbenzol, entweder 100%ig oder in 10 bzw. 20%ige Xylol-Mischung, verursachen einen Verlust von 4, 51 oder 65% der Haarzellen. Die

se überadditive Wirkung könnte mit einer Erschöpfung der metabolischen Kapazität erklärt werden.

Untersuchungen zur toxikologischen Wirkung des 5-Komponentengemisches aus Toluol, Ethylbenzol und den drei Xylol-Isomeren wurden nicht gefunden. Auf der Basis einiger toxikokinetischer Studien konnten Tardif und Kollegen [128] jedoch ein PBPK-Modell entwickeln, mit dem der Einfluss binärer oder ternärer Mischungen auf die Kinetik der einzelnen Aromaten beschrieben werden kann. Sie konnten die Annahme der kompetitiven Inhibierung der drei untersuchten Aromaten um das Enzym CYP2E1 im Rattenmodell (4 h , 100 , 200 ml/m^3 je Substanz) validieren und anschließend durch die Analyse der Aromaten im Blut und der alveolären Luft von Probanden, die gegenüber 17 ml/m^3 Toluol, 33 ml/m^3 Ethylbenzol, 33 ml/m^3 m-Xylol oder der ternären Mischung 7 Stunden exponiert waren, zeigen, dass in diesem Konzentrationsbereich die gegenseitige metabolische Inhibierung nicht signifikant ist.

Für die gemeinsame gesundheitliche Bewertung der C₇-C₈-Alkylbenzole deuten die tierexperimentellen Daten darauf hin, dass die Xylole nicht wesentlich toxischer sind als Toluol [74]. Die Humanstudien mit Ethylbenzol und Xylol wurden als unzureichend angesehen [3, 4], so dass eine ähnliche Toxizität für den Menschen derzeit nicht bestätigt werden kann [4]. Daher basieren, im Gegensatz zum Toluol, die Ableitungen der Richtwerte für Ethylbenzol und Xylol auf tierexperimentellen Daten (subchronischen Rattenstudien). Dadurch wurden unterschiedliche Faktoren für eine Extrapolation auf eine chronische, kontinuierliche und humane Exposition herangezogen mit der Folge, dass sich die Gesamtfaktoren von den Richtwertableitungen für Toluol, Ethylbenzol und Xylol um den Faktor 6 bis 7 unterscheiden ([Tab. 10](#)).

Angesichts der unterschiedlichen Qualität und damit Belastbarkeit der einzelnen Richtwerte für Toluol, Ethylbenzol und die Xylole soll nach Auffassung des Ausschusses beim Nachweis von C₇-C₈-Alkylbenzolen nicht der niedrigste Richtwert für die Bewertung der Gruppe übernommen, sondern analog zur Beurteilung von Emissionen aus Bauprodukten vorge-

Tab. 10 Richtwertableitungen der C₇-C₈-Alkylbenzole

Substanz	Studientyp	LOEAC [mg/m ³] (ml/m ³)	Extrapolationsfaktoren						RW II [mg/m ³]	RW I [mg/m ³]
			Zeit, chron.1	Zeit, kont.2	Inter- spezies	Intra- spezies	KF3	GF4		
Ethylbenzol	Inhalationsstudie Ratte, 3 Monate	870 (200)	2	4,7	2,5	10	2	467	2	0,2
Xylole	Inhalationsstudie Ratte, 3 Monate	440 (100)	2	5,6	2,5	10	2	560	0,8	0,1
Toluol	Langzeitstudie mit Beschäftigten	337 (88)	–	4,2	–	10	2	84	3	0,3

¹ chronisch, ² kontinuierlich, ³ Kinderfaktor, ⁴ Gesamtfaktor

gangen werden [129]. Bei diesem Ansatz gehen alle abgeleiteten Richtwerte einschließlich der damit verbundenen Unsicherheiten mit gleicher Wertigkeit in die Gruppenbetrachtung ein. Dazu wird für jede Substanz *i* das Verhältnis R_i gebildet:

$$R_i = c_i / RW_i$$

Hierin ist c_i die Konzentration der jeweiligen Substanz in der Innenraumluft und RW_i der entsprechende Richtwert. Die jeweiligen R_i werden anschließend zu einem R addiert:

$R = \sum R_i = \sum c_i / RW_i$. Wenn R den Wert 1 überschreitet, liegt eine Überschreitung des jeweiligen Summenrichtwerts vor.

Anmerkungen. Der Text dieser Mitteilung wurde von Dr. Katrin Schröder und Dr. Helmut Sagunski mit Beiträgen von Dr. Birger Heinzow erarbeitet und vom Ausschuss für Innenraumrichtwerte im April 2016 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im September 2015 abgeschlossen.

Literatur

- Sagunski H (1996) Richtwerte für die Innenraumluft: Toluol. Bundesgesundheitsblatt 39:416–421
- AGS (2015) TRGS 900 „Arbeitsplatzgrenzwerte“. GMBL. Bundesministerium des Innern (BMI). http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/900/900-kohlenwasserstoffgemische.pdf?__blob=publicationFile&v=4
- Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK/AGLMB (2012) Richtwerte für Ethylbenzol in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsblatt 55:1192–1200
- Ausschuss für Innenraumrichtwerte (2015) Richtwerte für Dimethylbenzole in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsblatt 58(11–12):1378–1389
- ECB (2003) European Union Risk Assessment Report – Toluene. <http://echa.europa.eu/documents/10162/24a34bd6-55cd-4e28-ae24-5bae281bf3c2>
- US EPA (2005) Toxicological review of toluene (CAS No. 108-88-3). In Support of Summary Information on The Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-05/004. Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0118tr.pdf
- Arbeitsgemeinschaft Ökologischer Forschungsinstitute e.V. (2008) AGÖF-LEITFADEN, Anhang. WaBoLu 05/08. <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>
- Schulz C, Ullrich D, Pick-Fuß H, Seiwert M, Conrad A, Brenske KR, Hünken A, Lehmann A, Kolossa-Gehring M (2010) Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06. Innenraumluft – Flüchtige organische Verbindungen in der Innenraumluft in Haushalten mit Kindern in Deutschland. Umwelt & Gesundheit 03/2010. <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/419/publikationen/4011.pdf>
- AGÖF (2014) Abschlussbericht des AGÖF-Forschungsprojektes VOC-DB-Datenerhebung, Anhang. http://www.agoef.de/fileadmin/user_upload/dokumente/forschung/AGOE-F-Abschlussbericht_VOCDB_II_Anhang-nicht-barrierefrei.pdf
- Sarigiannis DA, Karakitsios SP, Gotti A, Liakos IL, Katsoyiannis A (2011) Environ Int 37:743–765
- Kotzias D, Koistinen K, Kephelopoulous S, Schlitt C, Carrer P, Maroni M et al (2005) The INDEX project. Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU. EC DG-JRC, Institute for Health and Consumer Protection. Physical and Chemical Exposure Unit. 331 pp, Annex 4. http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_frep_02.pdf
- Csobod E, Rudnai P, Vaskovi E (2010) School Environment and Respiratory Health of Children (Search) International research project report within the program “Indoor air quality in European schools: Preventing and reducing respiratory diseases”. http://search.rec.org/search1/doc/SEARCH%20publication_EN_final.pdf
- EC (2011) VO Nr. 10. Verordnung über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen. Anhang I. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0108&from=EN>
- Seo I, Shin HS (2010) Determination of Toluene and Other Residual Solvents in Various Food Packaging Materials by Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS). Food Sci Biotechnol 19(6):1429–1434
- Müller U, Blaas W, Mehlitz I, Vieth S, Weber R (1990) Benzol und Toluol in Lebensmitteln. Dtsch Lebensmittel Rundsch 86:277–281
- Gilbert-López B, Robles-Molina J, García-Reyes JF, Molina-Díaz A (2010) Rapid determination of BTEXs in olives and olive oil by headspace-gas chromatography/mass spectrometry (HS-GC-MS). Talanta 83:391–399
- Ligor M, Buszewski B (2008) The comparison of solid phase microextraction-GC and static headspace-GC for determination of solvent residues in vegetable oils. J Sep Sci 31:364–371
- EC Scientific Committee on Food (1999) Opinion on certain aromatic hydrocarbons present in food. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out24_en.html. Zugegriffen: 7. Okt. 2015
- ECHA (2016) Registrierungsdossier Toluol. <http://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15538/3/1/6>. Zugegriffen: 15. Juli 2016
- EC Scientific Committee on Consumer Products (2006) Opinion on Toluene (its use as a solvent in nail cosmetics). http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_076.pdf
- US-FDA (2016) Nail Care Products. <http://www.fda.gov/cosmetics/productsingredients/products/ucm127068.htm>. Zugegriffen: 15. Juli 2016
- Danish EPA, Jensen AA, Knudsen HN (2006) Total health assessment of chemicals in indoor climate from various consumer products. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 75. <http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2006/87-7052-214-6/pdf/87-7052-215-4.pdf>
- Angerer J (2012) Toluol, Addendum [BAT Value Documentation in German language, 2011]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. S 23–26
- Marchand A, Aranda-Rodriguez R, Tardif R, Nong A, Haddad S (2015) Human Inhalation Exposures to Toluene, Ethylbenzene, and M-Xylene and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Exposure Biomarkers in Exhaled Air, Blood, and Urine. Toxicol Sci 144(2):414–424
- Truchon, Tardif R, Brodeur J (1996) Gas chromatographic determination of urinary o-cresol for the monitoring of toluene exposure. J Anal Toxicol 20(5):309–312
- Blair C, Walls J, Davies NW, Jacobson GA (2010) Volatile organic compounds in runners near a roadway: increased blood levels after short-duration exercise. Br J Sports Med 44(10):731–735
- Wang BL, Takigawa T, Takeuchi A, Yamasaki Y, Kataoka H, Wang DH, Ogino K (2007) Unmetabolized VOCs in urine as biomarkers of low level exposure in indoor environments. J Occup Health 49(2):104–110
- Astrand I (1975) Uptake of solvents in the blood

- and tissues of man. A review. *Scand J Work Environ Health* 1:199–211
29. Carlsson A (1982) Exposure to toluene: uptake, distribution and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 8(1):43–55
 30. DFG (1993/2002) Toluol [MAK Value Documentation in German language, 1993/2002]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 1-8/1-2
 31. Riihimäki V, Pfäffli P (1978) Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health* 4:73–85
 32. Bergman K (1979) Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 5(Suppl):263
 33. Bergman K (1983) Application and results of whole-body autoradiography in distribution studies of organic solvents. *CRC Crit Rev Toxicol* 12:59–118
 34. Carlsson A (1982) Exposure to toluene. Uptake, distribution and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 8:43–55
 35. Carlsson A, Ljungquist E (1982) Exposure to toluene. Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health* 8:56–62
 36. Ghantous H, Danielsson BR (1986) Placental transfer and distribution of toluene, xylene and benzene, and their metabolites during gestation in mice. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 7(3):98–105
 37. Truchon G, Tardif R, Brodeur J (1996) Gas Chromatographic Determination of Urinary o-Cresol for the Monitoring of Toluene Exposure. *J Anal Toxicol* 20(5):309–312
 38. Inoue O, Kawai T, Ukai H, Maejima Y, Fukui Y, Ohashi F et al (2008) Limited validity of o-cresol and benzylmercapturic acid in urine as biomarkers of occupational exposure to toluene at low levels. *Ind Health* 46(4):318–325
 39. Pero RW (2010) Health consequences of catalytic synthesis of hippuric acid in humans. *Curr Clin Pharmacol* 5(1):67–73
 40. Sato A, Nakajima T, Fujiwara Y, Hirotsawa K (1974) Pharmacokinetics of benzene and toluene. *Int Arch Arbeitsmed* 33(3):169–182
 41. Nise G, Attewell R, Skerfving S, Orbaek P (1989) Elimination of toluene from venous blood and adipose tissue after occupational exposure. *Br J Ind Med* 46(6):407–411
 42. Janasik B, Jakubowski M, Jałowicki P (2008) Excretion of unchanged volatile organic compounds (toluene, ethylbenzene, xylene and mesitylene) in urine as result of experimental human volunteer exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 81(4):443–449
 43. EU-SCOEL (2001) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for toluene. *SCOEL/SUM/18*. <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3816&langId=en> (Erstellt: March 2001)
 44. F-ANSES (2011) Valeur toxicologique de référence par inhalation du toluène. <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0342Ra.pdf>
 45. Andersen I, Lundqvist GR, Mølhave L, Pedersen OF, Proctor DF, Vaeth M, Wyon DP (1983) Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scand J Work Environ Health* 9(5):405–418
 46. Dick RB, Setzer JV, Wait R, Hayden MB, Taylor BJ, Tolos B et al (1984) Effects of acute exposure of toluene and methyl ethyl ketone on psychomotor performance. *Int Arch Occup Environ Health* 54(2):91–109
 47. Echeverria D, Fine L, Langolf G, Schork A, Sampaio C (1989) Acute neurobehavioural effects of toluene. *Br J Ind Med* 46(7):483–495
 48. Baelum J, Andersen IB, Lundqvist GR, Mølhave L, Pedersen OF, Vaeth M et al (1985) Response of solvent-exposed printers and unexposed controls to six hour toluene exposure. *Scand J Work Environ Health* 11(4):271–280
 49. Baelum J, Lundqvist GR, Mølhave L, Andersen NT (1990) Human response to varying concentrations of toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 62(1):65–71
 50. Kobald SO, Wascher E, Blaszkewicz M, Golka K, van Thriel C (2015) Neurobehavioral and neurophysiological effects after acute exposure to a single peak of 200 ppm toluene in healthy volunteers. *Neurotoxicol, Bd. 48*. S 50–59
 51. Foo SC, Phoon WO, Khoo NY (1988) Toluene in blood after exposure to toluene. *Am Ind Hyg Assoc J* 49(5):255–258
 52. Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D (1990) Chronic neurobehavioural effects of toluene. *Br J Ind Med* 47:480–484
 53. Boey KW, Foo SC, Jeyaratnam J (1997) Effects of occupational exposure to toluene: a neuropsychological study on workers in Singapore. *Ann Acad Med Singap* 26(2):184–187
 54. Ng TP, Foo SC, Yoong T (1992) Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 49(11):804–808
 55. Eller N, Netterstrom B, Laursen P (1999) Risk of chronic effects on the central nervous system at low toluene exposure. *Occup Med* 49:389–395
 56. Seeber A, Blaszkewicz M, Demes P, Kiesswetter E, Schäper M, Sietmann B, van Thriel C, Zupanec M (2001) Abschlussbericht zum Forschungsprojekt „Toluol in Tiefdruckereien“; Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund
 57. van Thriel C, Kleinsorge T, Zupanec M, Seeber A (2000) Switching attention – additional aspects for the analysis. *Neurotoxicology* 21(5):795–804
 58. Zupanec M, Demes P, Seeber A (2002) Psychomotor performance and subjective symptoms at low level toluene exposure. *Occup Environ Med* 59:263–268
 59. Seeber A, Schäper M, Zupanec M, Blaszkewicz M, Demes P, Kiesswetter E et al (2004) Toluene exposure below 50 ppm and cognitive function: a follow-up study with four repeated measurements in rotogravure printing plants. *Int Arch Occup Environ Health* 77(1):1–9
 60. Seeber A, Demes P, Kiesswetter E, Schäper M, van Thriel C, Zupanec M (2000) Subjective symptoms, personality factors and exposure-related data due to solvent mixtures, dioxin, and toluene. *Neurotoxicol Teratol* 21:677–684
 61. Seeber A, Demes P, Kiesswetter E, Schäper M, van Thriel C, Zupanec M (2005) Changes of neurobehavioral and sensory functions due to toluene exposure below 50 ppm? *Environ Toxicol Pharmacol* 19:635–643
 62. Neubert D, Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltes MM, Kühl KP et al (2001) Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation of acute low-level exposure. *Toxicol* 168(2):159–183
 63. Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltes MM, Kühl KP, Neubert D (2001) Multicenter field trial on possible health effects of toluene III. Evaluation of effects after long-term exposure. *Toxicol* 168:185–209
 64. Chouanière D, Wild P, Fontana JM (2002) Neurobehavioral disturbances arising from occupational toluene exposure. *Am J Ind Med* 41:77–88
 65. Kang SK, Rohlman DS, Lee MY, Lee HS, Chunga SY, Anger WK (2005) Neurobehavioral performance in workers exposed to toluene. *Environ Toxicol Pharmacol* 19:645–650
 66. Deschamps D, Geraud C, Dally S (2001) Cognitive functions in workers exposed to toluene: evaluation at least 48 hours after removal from exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 74:285–288
 67. Rea TM, Nash JF, Zabik JE, Born GS, Kessler WV (1984) Effects of toluene inhalation on brain biogenic amines in the rat. *Toxicol* 31(2):143–150
 68. Berenguer P, Soulage C, Perrin D, Pequignot JM, Abraini JH (2003) Behavioral and neurochemical effects induced by subchronic exposure to 40 ppm toluene in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 74:997–1003
 69. Hillefors-Berglund M, Liu Y, von Euler G (1995) Persistent, specific and dose-dependent effects of toluene exposure on dopamine D2 agonist binding in the rat caudate-putamen. *Toxicol* 100(1-3):185–194
 70. Win-Shwe TT, Tsukahara S, Yamamoto S, Fukushima A, Kunugita N, Arashidani K et al (2010) Up-regulation of neurotrophin-related gene expression in mouse hippocampus following low-level toluene exposure. *Neurotoxicology* 31(1):85–93
 71. Kodavanti PR, Royland JE, Moore-Smith DA, Besas J, Richards JE, Beasley TE et al (2015) Acute and subchronic toxicity of inhaled toluene in male Long-Evans rats: Oxidative stress markers in brain. *Neurotoxicology* 51:10–19
 72. von Euler M, Pham TM, Hillefors M, Bjelke B, Henriksson B, von Euler G (2000) Inhalation of Low Concentrations of Toluene Induces Persistent Effects on a Learning Retention Task, Beam-Walk Performance, and Cerebrocortical Size in the Rat. *Exp Neurol* 163:1–8
 73. von Euler G, Ogren SO, Li XM, Fuxe K, Gustafsson JA (1993) Persistent effects of subchronic toluene exposure on spatial learning and memory, dopamine-mediated locomotor activity and dopamine D2 agonist binding in the rat. *Toxicol* 77(3):223–232
 74. Korsak Z, Sokal JA, Gorny R (1992) Toxic effects of combined exposure to toluene and m-xylene in animals. III. Subchronic inhalation study. *Pol J Occup Med Environ Health* 5:27–33
 75. Berenguer P, Soulage C, Perrin D, Pequignot JM, Abraini JH (2004) Behavioral and neurochemical effects induced by subchronic combined exposure to toluene at 40 ppm and noise at 80 dB-A in rats. *Physiol Behav* 81:527–534
 76. Hogie M, Guerbet M, Reber A (2008) The toxic effects of toluene on the optokinetic nystagmus in pigmented rats. *Ecotoxicol Environ Saf* 72(3):872–878
 77. Abbate C, Giorgianni C, Munaò F, Brecciaroli R (1993) Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *Int Arch Occup Environ Health* 64(6):389–392
 78. Vrca A, Karacic V, Bozicevic D (1996) Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Am J Ind Med* 30:62–66
 79. Vrca A, Bozicevic D, Bozikov V (1997) Brain stem evoked potentials and visual evoked potentials in relation to the length of occupational exposure to low levels of toluene. *Acta Med Croatica* 51:215–219

80. Morata TC, Dunn DE, Kretschmer LW, Lemasters GK, Keith RW (1993) Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand J Work Environ Health* 19(4):245–254
81. Schäper M, Demes P, Zupanic M, Blaszkewicz M, Seeber A (2003) Occupational toluene exposure and auditory function: results from a follow-up study. *Ann Occup Hyg* 47(6):493–502
82. Schäper M, Seeber A, van Thriel C (2008) The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: An evaluation based on repeated measurements in the German printing industry. *Int J Occup Med Environ Health* 21(3):191–200
83. Hoet P, Lison D (2008) Ototoxicity of toluene and styrene: state of current knowledge. *Crit Rev Toxicol* 38(2):127–170
84. Lataye R, Campo P, Pouyatos B, Cossec B, Blachere, Morel VG (2003) Solvent ototoxicity in the rat and guinea pig. *Neurotoxicol Teratol* 25(1):39–50
85. Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D, Gomzi, M Skender LJ (1998) Assessment of colour vision impairment in male workers exposed to toluene generally above occupational exposure limits. *Occup Med* 48:175–180
86. Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D (1998) Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *Am J Ind Med* 33:297–304
87. Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D, Skender LJ (1998) Qualitative color vision impairment in toluene-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 71:194–200
88. Cavalleri A, Gobba F, Nicali E, Fiocchi V (2000) Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Arch Environ Health* 55(6):399–404
89. Schäper M, Demes P, Kiesswetter E, Zupanic M, Seeber A (2004) Colour vision and occupational toluene exposure: results of repeated examinations. *Toxicol Lett* 151(1):193–202
90. Vrca A, Bozicevic D, Karacic V (1995) Visual evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Arch Toxicol* 69:337–340
91. Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Olsson H (1992) Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 49(6):402–408
92. Plenge-Bönig A, Karmaus W (1999) Exposure to toluene in the printing industry is associated with subfecundity in women but not in men. *Occup Environ Med* 56:443–448
93. Ono A, Sekita K, Ogawa Y, Hirose A, Suzuki S, Saito M et al (1996) Reproductive and developmental toxicity studies of toluene II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 15:9–20
94. Roberts LG, Bevans AC, Schreiner CA (2003) Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat I. Reproductive toxicity. *Reprod Toxicol* 17:649–658
95. Courtney KD, Andrews JE, Springer J, Ménache M, Williams T, Dalley L et al (1986) A perinatal study of toluene in CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 6:145–154
96. Ono A, Sekita K, Ohno K, Hirose A, Ogawa Y, Saito M et al (1995) Reproductive and developmental toxicity of toluene I. Teratogenicity study of inhalation exposure in pregnant rats. *J Toxicol Sci* 20:109–134
97. Jones HE, Balster RL (1997) Neurobehavioral consequences of intermittent prenatal exposure to high concentrations of toluene. *Neurotoxicol Teratol* 19(4):305–313
98. Roberts LG, Nicolich MJ, Schreiner CA (2007) Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat II. *Develop tox. Reprod Toxicol* 23:521–531
99. Thiel R, Chahoud I (1997) Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure. *Arch Toxicol* 71(4):258–265
100. Klimisch HJ, Hellwig J, Hofmann A (1992) Studies on the prenatal toxicity of toluene in rabbits following inhalation exposure and proposal of a pregnancy guidance value. *Arch Toxicol* 66:373–381
101. Tsukahara S, Nakajima D, Kuroda Y, Hojo R, Kageyama S, Fujimaki H (2009) Effects of maternal toluene exposure on testosterone levels in fetal rats. *Toxicol Lett* 185:79–84
102. Scott HM, Mason JI, Sharpe RM (2009) Steroidogenesis in the fetal testis and its susceptibility to disruption by exogenous compounds. *Endocr Rev* 30(7):883–925
103. Weisz J, Ward IL (1980) Plasma Testosterone and Progesterone Titters of Pregnant Rats. *Endocrinology* 106:306–316
104. Habert R, Picon R (1984) Testosterone, dihydrotestosterone and estradiol-17 β levels in maternal and fetal plasma and in fetal testes in the rat. *J Steroid Biochem* 21(2):193–198
105. Baum MJ, Woutersen PJ, Slob AK (1991) Sex difference in whole-body androgen content in rats on fetal days 18 and 19 without evidence that androgen passes from males to females. *Biol Reprod* 44(5):747–751
106. US EPA- Air RISC (1992) Reference guide to odor thresholds for hazardous air pollutants listed in the clean air act amendments of 1990. EPA/600/R-92/047. <http://www3.epa.gov/airtoxics/odorguide1992.pdf>
107. Nagata Y, Takeuchi N (1990) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. *Bull Jpn Environ Sanit Cent* 17:77–89
108. Cometto-Muñiz JE, Abraham MH (2009) Olfactory detectability of homologous n-alkylbenzenes as reflected by concentration-detection functions in humans. *Neurosci* 161(1):236–248
109. Campo P, Maguin K (2007) Solvent-induced hearing loss: mechanisms and prevention strategy. *Int J Occup Med Environ Health* 20(3):265–270
110. Lataye R, Campo P (1997) Combined effects of simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol Teratol* 19:373–382
111. Johnson AC, Morata TC (2010) The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment. <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/23240>
112. Win-Shwe TT, Fujimaki H (2010) Neurotoxicity of toluene. *Toxicol Lett* 198:93–99
113. Meyer-Baron M (2005) A meta-analytical approach to neurobehavioural effects of occupational toluene exposure. *Environ Toxicol Pharmacol* 19:651–657
114. Paramei GV, Meyer-Baron M, Seeber A (2004) Impairments of colour vision induced by organic solvents: a meta-analysis study. *Neurotoxicology* 25(5):803–816
115. Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (ABl. L 353 31.12.2008 S.1), Anhang VI, Tab. 3.1
116. Angerer J (2012) Toluol, Addendum [BAT Value Documentation in German language, 2011]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. S 23–26
117. Kempe H, Meister A, Seeber A (1980) Psychologische Untersuchungen zur akuten Wirkung von Toluolexposition. *Z Gesamte Hyg* 26:313
118. AGS (2006) Technische Regel für Gefahrstoffe 900. Arbeitsplatzgrenzwerte (TRGS 900). Ausschuss für Gefahrstoffe. http://www.baua.de/de/Themenvon-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf?_blob=publicationFile&v=21
119. GESTIS International Limit Values (2016) http://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_gw2.aspx. Zugriffen: 15. Juli 2016
120. WHO (2000) Air Quality Guidelines - Second Edition. In: 14 Toluene. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, S Chapter 5 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/123068/AQG2ndEd_5_14Toluene.PDF)
121. RIVM (2001) Re-Evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025. Pays-Bas, Bilthoven
122. Campagna D, Stengel B, Mergler D, Limassete JC, Diebold F, Michard D et al (2001) Color vision and occupational toluene exposure. *Neurotoxicol Teratol* 23(473):480
123. BMLFUW (2006) Richtlinie zur Bewertung der Luftqualität von Innenräumen, Teil 6: VOC Toluol, 26 S. http://www.bmlfuw.gv.at/umwelt/luft-laerm-verkehr/luft/innenraumluft/richtlinie_innenraum.html
124. Health Canada (2011) Residential Indoor Air Quality Guideline. TOLUENE. <http://healthy Canadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/toluene/alt/toluene-eng.pdf>
125. ATSDR (2015) Draft Toxicological Profile for Toluene. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp56.pdf>
126. Ad-hoc-Arbeitsgruppe, Innenraumrichtwerte der IRK/AOLG (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: Erste Fortschreibung des Basisschemas. *Bundesgesundheitsblatt* 55:279–290
127. Gagnaire F, Langlais C, Grossmann S, Wild P (2007) Ototoxicity in rats exposed to ethylbenzene and to two technical xylene vapours for 13 weeks. *Arch Toxicol* 81:127–143
128. Tardif R, Charest-Tardif G, Brodeur J, Krishnan K (1997) Physiologically based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 144(1):120–134
129. AgBB (2015) Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VOC, VOC und SVOC) aus Bauprodukten. *Umweltbundesamt, Berlin*. http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/355/dokumente/agbb-bewertungsschema_2015_2.pdf