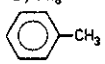
Richtwerte für die Innenraumluft: Toluol

Von H. Sagunski

Stoffidentifizierung

Systematischer Name:	Phenylmethan
Synonyme:	Methylbenzol, Toluene
CAS-Nummer:	108-88-3
EEC-Nummer:	601-021-00-3
EEC-Zeichen:	F, Xn, R-11, R-20, S-16, S-29, S-33
Chemische Summenformel:	C_7H_8
Strukturformel:	

Physikalische und chemische Eigenschaften

Molekulargewicht:	92,13 g/mol
Schmelzpunkt:	– 95 °C
Siedepunkt:	110,6 °C
Dichte:	0,87 g/ml bei 20 °C
Dampfdruck:	29 hPa bei 20 °C
Relative Gasdichte (Luft = 1):	3,2
Verteilungskoeffizient, log $K_{Octanol/Wasser}$:	2,69
Umrechnung:	1 mg/m³ = 0,267 ppm bei 25 °C 1 ppm = 3,75 mg/m³ bei 25 °C

Toluol ist eine farblose, entzündliche Flüssigkeit mit einem unangenehmen, aromatischen Geruch. Es ist in Propanon und CS_2 löslich und mit vielen Kohlenwasserstoffen, Ethern, Alkoholen, Ketonen und Estern mischbar. Es wird als Lösungsmittel für eine Vielzahl von Produkten verwendet, z.B. für Farben, Lacke, Harze, Teere und Fette. Toluol ist ein Bestandteil des Rohöls, aus dem es durch Destillation gewonnen werden kann. Im Benzin dient es zur Erhöhung der Oktanzahl. Eine wichtige Verunreinigung des Toluols ist Benzol, dessen Anteil heute aber meist unter 0,5 % liegt.

Exposition

Wegen seines Vorkommens im Rohöl/Benzin und der Verwendung bei zahlreichen Produktionsvorgängen ist Toluol heute ubiquitär verbreitet. Die Konzentrationen im Jahresdurchschnitt liegen in weniger stark verkehrsbelasteter Außenluft zwischen 5 und 20 µg/m³ und erreichen in der Luft städtischer Verkehrsbereiche Werte etwa zwischen 20 und 60 µg/m³. Das Toluol/Benzol-Konzentrationsverhältnis liegt für die Außenluft in der Größenordnung von 2:1.

Die Innenraumluft wird aus zahlreichen Quellen mit Toluol verunreinigt. Neben toluolhaltiger Außenluft, die über Lüftungsvorgänge in das Innere von Gebäuden gelangt, sind vor allem Tabakrauch, toluolhaltige Baumaterialien, Farben, Lacke, Haushaltsprodukte und frische Druckerzeugnisse als Quellen zu nennen. Typische Toluol-Konzentrationen in der Innenraumluft von Wohnungen liegen bei 60 (Median) bzw. 190 µg/m³ (95. Percentil), in Schulen bei 9 (Median) bzw. 95 µg/m³ [1, 2]. Während und kurz nach dem Einsatz toluolhaltiger Produkte können aber auch Konzentrationen im Bereich von mehreren mg/m³ gemessen werden [3]. In der Nachbarschaft von toluolemittierenden Betrieben (Druckereien, Tankstellen) sowie in Räumen, die unmittelbar an Garagen angrenzen, ist generell mit erhöhten Toluol-Konzentrationen zu rechnen [4-6]. In der Innenraumluft liegt das Toluol/Benzol-Konzentrationsverhältnis im allgemeinen weit über 2:1.

Über die tatsächliche Exposition der Bevölkerung gegenüber Toluol in der Luft, die nicht nur durch den Aufenthalt in Wohnräumen bedingt ist, sondern z.B. auch berufsbedingt oder durch die Benutzung eines Kraftfahrzeuges bedingt sein kann, liegen nur wenig Informationen vor. Im Rahmen des Umwelt-Surveys 1990/91 an 113 Personen mit Passivsammlern durchgeführte Messungen ergaben 74 µg/m³ als geometrischen Mittelwert der über eine Woche hinweg gemessenen Toluol-Exposition [7].

Lebensmittel weisen in der Regel niedrige Toluol-Gehalte auf (um 0,05 mg/kg). Im Tankstellenverkauf und im Zeitschriftenhandel liegen die Toluol-Gehalte insbesondere in Süßwaren um ein bis zwei Größenordnungen höher [8].

Toxikokinetik

Aufnahme

Die Aufnahme von Toluol in den Körper erfolgt überwiegend über die Atmung. Die Menge des resorbierten Toluols variiert in Abhängigkeit vom Atemminutenvolumen und sinkt von anfänglich 75–80 % auf konstante 40–60 % nach einer halben Stunde [9, 10]. Mit zunehmendem Körperfett wird vermehrt Toluol resorbiert [11].

Toluol kann auch durch die Haut aufgenommen werden. Nach 30minütigem Eintauchen der Hand in Toluol wurden 0,17 mg/l im Blut gefunden [12]; dies entsprach 25 % des Wertes nach zweistündiger Inhalation von Luft mit 375 mg Toluol/m³. Bei Exposition der Haut gegenüber einer toluolbeladenen Atmosphäre betrug die perkutane Aufnahme 1 % der respiratorischen Aufnahme [13].

Verteilung und Metabolismus

Die Verteilung von Toluol im Körper wurde bei Mäusen durch Ganzkörperradiographie mit C-14-markiertem Toluol untersucht. Anreicherung erfolgte besonders in Fettgewebe, Knochenmark, Spinalnerven, Rückenmark und in der weißen Substanz des Gehirns, daneben aber auch in Blut, Leber und Nieren [14, 15].

Beim Menschen findet sich bis zu fünfmal mehr Toluol im Fettgewebe als im Blut; bei körperlicher Anstrengung reichert sich Toluol in der Skelettmuskulatur, in Herz, Gehirn und Fettgewebe bis zum Fünf- bis Zehnfachen der Ruhekonzentration an. Gleichzeitig sinkt die Toluol-Konzentration in Leber, Niere und Gastrointestinaltrakt [16].

Toluol kann die Plazenta passieren und sich in fetalem Gewebe anreichern. Bei Inhalationsversuchen an trächtigen

Mäusen wurde festgestellt, daß sich etwa 10 % der inhalierten Toluol-Dosis in die Feten verteilten [17].

Die Biotransformation von Toluol erfolgt durch Oxidation an Cytochrom P 450 und Alkoholdehydrogenase. Der weitaus größte Anteil wird über Benzylalkohol und Benzaldehyd zu Benzoesäure oxidiert, nur zu einem wesentlich geringeren Teil wird o-, m- und p-Kresol gebildet. Benzoesäure wird entweder an Glycin oder Glucuronsäure gebunden, wobei Hippursäure bzw. Benzoylglucuronid entsteht [18].

Elimination

Die Hauptmenge des aufgenommenen Toluols wird nach Metabolisierung als Hippursäure mit dem Urin ausgeschieden. Etwa 15–20 % des aufgenommenen Toluols werden direkt mit der ausgeatmeten Luft aus dem Körper entfernt [10].

Die Elimination von Toluol aus dem Blut erfolgt mehrphasig mit Halbwertszeiten von wenigen Minuten, einer halben Stunde bis zu 3,5 Stunden und bis zu etwa vier Tagen mit einem Median von drei Tagen [19, 20], wobei die dritte Phase die Ausscheidung aus dem Fettgewebe widerspiegelt.

Wirkungen

Die wesentlichen Wirkungsendpunkte bei einer Exposition gegenüber Toluol stellen die Neurotoxizität und die Reproduktionstoxizität dar. Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems werden über einen weiten Dosisbereich beobachtet, in dessen unterem Teil vor allem die Ototoxizität imponiert. Es liegen keine Hinweise vor, die auf eine Beteiligung des peripheren Nervensystems schließen lassen. Weitere Effekte, die jedoch im Rahmen dieser Richtwertfestsetzung nicht bedeutsam sind, werden lediglich kursorisch aufgeführt.

Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Ein einstündiges Einatmen von Toluol in einer Konzentration von 472 bis 588 mg/m³ beeinträchtigte den Nystagmus-Reflex bei 15 Probanden [21].

Nach sechsstündiger Exposition gegenüber einer Toluol-Konzentration von 375 mg/m³ berichteten 16 Versuchspersonen über Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Reizungen von Augen und Nase; Ergebnisse in den Leistungstests lagen an der Grenze der Signifikanz [22]. Nach 6,5stündiger Exposition gegenüber dieser Konzentration zeigten 43 Drucker mit 9–25jähriger beruflicher Toluol-Exposition in verschiedenen Leistungstests eine verringerte manuelle Geschicklichkeit, Wahrnehmungsgenauigkeit und Farbdiskrimination im Vergleich zu einer gleich großen Kontrollgruppe [23]. Die Kontrollgruppe war hinsichtlich Alter, Bildung und Rauchgewohnheiten adjustiert. In der exponierten Gruppe waren Ethanol- und Medikamentenkonsum ausgeschlossen worden. In zwei weiteren Studien bei dieser Expositionshöhe über vier bzw. 7,5 Stunden fiel eine verringerte Trefferquote im visuellen Vigilanztest auf [24, 25].

Inhalation von 300 mg Toluol/m³ über 4,5 Stunden erbrachte keine Leistungsminderung bei vier Tests, jedoch klagten die zwölf Versuchspersonen häufiger über Kopfschmerzen und Reizung [26].

Bei siebenstündiger Exposition gegenüber jeweils 281 oder 562 mg Toluol/m³ über drei Tage zeigten 42 als ihre eigenen Kontrollen dienende Studenten signifikant schlechtere Ergebnisse in verschiedenen Leistungstests. Mit steigender Toluol-Konzentration nahm die Zahl der Beschwerden über Kopfschmerzen und Schleimhautreizungen zu, ebenso die Ermüdung der Versuchsteilnehmer [27].

34 Drucker mit 3- bis 32jähriger beruflicher Toluol-Exposition reagierten in Leistungstests signifikant langsamer als eine gleich große, altersadjustierte Vergleichsgruppe. Im zurückliegenden Fünfjahreszeitraum hatte die mittlere Toluol-Konzentration von 562 auf 187 mg/m³ abgenommen [28].

In einer weiteren Studie nahmen 30 Drucker aus zwei Betrieben mit 4- bis 43jähriger, im Mittel 29jähriger beruflicher Toluol-Exposition nach einem expositionsfreien Intervall von 2,8 Tagen an Leistungstests teil. Die historische Exposition ist nicht gut bekannt; zum Zeitpunkt der Tests lag sie im Mittel bei 43 (Bereich: 4–413) bzw. 157 (Bereich: 23–542) mg/m³, fünf Jahre zuvor jedoch wesentlich höher. Im Vergleich zu einer nicht exponierten Gruppe berichteten die Drucker häufiger über Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und Stimmungsschwankungen. Im Leistungstest zeigten sie schlechtere Ergebnisse; eine Korrelation zur aktuellen oder zur kumulierten Exposition fand sich jedoch nicht [29].

In einer Studie wurde die Wirkung von Toluol bei jeweils 30 Nichtraucherinnen ohne Alkoholkonsum unter unterschiedlichen Expositionsbedingungen untersucht. Die vorangegangene Exposition war in beiden Gruppen nicht bekannt; zum Zeitpunkt der Studie betrug sie 330 bzw. 49 mg/m³. Die höher exponierte Gruppe, die im Mittel etwa sechs Jahre gegen Toluol beruflich exponiert war, zeigte im Vergleich mit der niedriger exponierten Gruppe (im Mittel etwa drei Jahre) im Leistungstest während der Arbeitswoche eine verringerte Geschicklichkeit und Merkfähigkeit. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung konnte bei Einbeziehung der individuellen Exposition und Testergebnisse nicht erstellt werden [30].

Ein signifikant abnormes akustisch evoziertes Potential des Hirnstamms (BAEP) zeigten 40 Drucker mit 12- bis 14jähriger beruflicher Toluol-Exposition bei Inhalation von 364 mg Toluol/m³ im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. In dieser sorgfältig durchgeführten Studie wurden Störgrößen wie andere Lösungsmittel, Lärmschäden, Ethanol- oder Medikamentenkonsum u. a. ausgeschlossen [31].

Die neurotoxische Wirkung des Toluols am Menschen, insbesondere seine Ototoxizität, wird durch tierexperimentelle Ergebnisse gestützt (z. B. [32, 33]).

Reproduktionstoxizität

Eine klinisch manifeste Reproduktionstoxizität unter dem Bild eines fetalen Alkohol-/Lösungsmittel-Syndroms zeigte sich nach sehr hoher Toluol-Exposition, insbesondere infolge sog. Schnüffelns. Verzögertes intrauterines Wachstum und verlangsamte kognitive und motorische Entwicklung, kraniofaziale Anomalien sowie Fehlbildungen des Herzens, der Niere und des Gastrointestinaltraktes zählen zu den Schädigungen [34-37].

In einer Fall-Kontroll-Studie an beruflich gegen Toluol exponierten Frauen ergab sich ein erhöhtes relatives Risiko eines Spontanaborts mit einer Odds ratio von 9,3 und einem Vertrauensbereich von 1,0 bis 84,7 [38]. Ng et al. [39] verglichen die spontane Abortrate von 55 Frauen mit beruflicher Toluol-Exposition, die 105 Kinder geboren hatten, mit 221 nicht exponierten Frauen, die 512 Kinder entbunden hatten. Die mittlere Exposition betrug 330 mg Toluol/m³ (Bereich: 188–563); Rauchgewohnheiten und Ethanol-Konsum

wurden berücksichtigt. Die spontane Abortrate – bezogen auf hundert Schwangerschaften – betrug bei den exponierten Frauen 12,4 im Vergleich zu den nichtexponierten Frauen mit 4,5; sie stieg von 2,9 auf 12,6 vor bzw. nach Aufnahme der Beschäftigung [39].

47 männliche Drucker im Alter von 23 bis 62 Jahren (Mittel: 44 Jahre), die 3 bis 33 Jahre beruflich gegenüber Toluol exponiert waren, wiesen eine abnehmende Konzentration an follikelstimulierendem Hormon, luteinisierendem Hormon und Testosteron im Plasma mit zunehmender Toluol-Luftkonzentration bis 187 mg/m³ im Vergleich zu 46 nichtexponierten Beschäftigten auf; alle Werte lagen jedoch im Normbereich [40]. Die zeitgewichtete geschätzte durchschnittliche Exposition lag unter 300 mg Toluol/m³ mit Konzentrationen von 600 bis 1700 mg/m³ in früheren Jahrzehnten. In einer umfassenderen Auswertung ergab sich eine Abnahme der Plasmakonzentrationen von Testosteron und luteinisierendem Hormon mit zunehmender Exposition gegenüber Toluol. Eine Korrelation mit der kumulierten Exposition fand sich nicht [41].

Die Plasmaspiegel von follikelstimulierendem Hormon (FSH) und Testosteron wurden bei 325 Druckern untersucht, die 20 Jahre lang im Mittel etwa 375 mg Toluol/m³ ausgesetzt waren. Die Exposition wurde durch einen Expositionsindex abgebildet, in den unter anderem die gemessene Toluol-Luftkonzentration einfloß; ferner wurde nach Alter, Ethanol-Konsum und Rauchgewohnheiten adjustiert. Es fand sich eine positive Korrelation des Expositionsindexes mit dem Plasma-FSH, jedoch nicht mit dem Testosteron-Spiegel. Nach einem expositionsfreien Intervall von sechs Wochen stieg das Plasma-Testosteron signifikant an [42].

Ergebnisse von Untersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keine deutlichen Hinweise auf eine teratogene Wirkung des Toluols. Im Vordergrund standen ein verringertes Geburtsgewicht und Störungen der Skelettentwicklung; die Studien sind jedoch aufgrund methodischer Mängel (fehlende Angaben zur Reinheit des verwendeten Toluols und zur Versuchsdurchführung, unzureichende Anzahl untersuchter Tiere in der exponierten und in der Kontrollgruppe) in ihrer Aussagekraft begrenzt [43].

Ratten, deren Muttertiere am 6. bis 13. Tag der Gestation 8–24 Stunden Toluol-Konzentrationen von 1000–1500 mg/m³ eingeatmet hatten, zeigten eine verzögerte Gewichts- und Skelettentwicklung sowie Anomalien wie zusätzliche Rippen und Verwachsungen des Brustbeins [44, 45]. In einer Folgeuntersuchung führte eine Exposition von 3600 mg/m³ Toluol zu keiner nachteiligen fötalen Entwicklung [46]. Aus den Ergebnissen einer weiteren Studie an trächtigen Ratten wurde ein No-observed-adverse-effect-level von 2000 mg Toluol/m³ bei sechsstündiger Exposition abgeleitet [47]. In den Feten von Mäusen, die an den Gestationstagen 7–16 gegenüber 750 mg Toluol/m³ exponiert waren, fanden sich häufiger ein vergrößertes Nierenbecken und ein verändertes Rippenprofil [48]. Eine sechsstündige Exposition von Kaninchen an den Gestationstagen 6–18 gegenüber 1875 mg Toluol/m³ ergab keinen Hinweis auf embryo-, fetotoxische oder teratogene Wirkung [49].

In-vitro-Untersuchungen an Rattenembryonen, die in der Phase der Organentwicklung (Gestationstag 9) explantiert worden waren, zeigten eine dosisabhängige Wachstums- und Entwicklungsverzögerung nach Toluol-Exposition. Eine erhöhte Rate an Fehlbildungen wurde nicht beobachtet [50].

Männliche Ratten sezernierten nach sechsstündiger Inhalation von 1875 mg Toluol/m³ über drei Tage vermehrt follikelstimulierendes Hormon und Corticoide; die Konzentration an Prolactin, luteinisierendem und Wachstumshormon blieb unverändert [51].

Slomianka et al. [52] beschreiben morphologische Veränderungen des sich entwickelnden Gehirns bei Ratten infolge einer Toluol-Exposition. Nach postnataler (Tag 1–28) Inhalation von 372 bzw. 1875 mg Toluol/m³ nahm das Volumen der Körnerzellen der Area dentata im Hippocampus dosisabhängig ab, nach weiteren 90 Tagen ohne Toluol-Exposition war dieser Effekt jedoch durch verstärktes Wachstum der betroffenen Zellen kompensiert. Inwieweit hieraus funktionelle Störungen fortbestehen, wurde nicht untersucht. Offen bleibt auch die Frage der Übertragbarkeit des Modells auf andere Spezies wie z.B. Primaten, bei denen die Körnerzellen des Dentatus bereits bei der Geburt weitgehend ausgebildet sind und nur noch in geringem Maße weiterwachsen [52].

Kanzerogenität und Mutagenität

Gesicherte Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung des Toluols beim Menschen liegen nicht vor. Eine erhöhte Bronchialkarzinommortalität zeigte sich in einer Studie, die jedoch erhebliche Unsicherheiten in der Todesursachenbestimmung aufwies [53]. Eine retrospektive Mortalitätsstudie an Schuhmachern ergab eine erniedrigte Sterblichkeit an Lungenkrebs [54].

Keine zusätzlichen Tumoren fanden sich bei 1020 beruflich gegenüber Toluol exponierten Druckern; Drucker mit einer mindestens fünfjährigen Exposition wiesen nach einer mindestens zehnjährigen Latenz keine erhöhte Anzahl an Atemtraktstumoren auf. Innerhalb des untersuchten Zeitraumes von 34 Jahren war die Toluol-Konzentration von etwa 1700 auf etwa 100 mg/m³ abgesunken [55].

Lungenkrebs trat signifikant häufiger in einer Kohorte von 7814 Beschäftigten der Schuhindustrie auf, die gegen mehrere Lösungsmittel, u. a. Toluol, exponiert waren. Dabei hing das relative Risiko, an Lungenkrebs zu sterben, von der Latenz ab, nicht jedoch von der Dauer der Beschäftigung. Ein Einfluß des Rauchens konnte nicht sicher ausgeschlossen werden; da keine Angaben zum Rauchverhalten vorlagen, wurde diese Störgröße hilfsweise über die Häufigkeit des Auftretens nicht-maligner Atemwegserkrankungen evaluiert [56].

Lymphozyten von 35 Druckern mit drei- bis 33jähriger beruflicher Toluol-Exposition wiesen im Vergleich zu einer altersadjustierten nicht exponierten Gruppe keine Unterschiede bezüglich Chromosomenbrüchen oder Schwester-Chromatidaustausch auf [57]. Eine erhöhte Zahl chromosomaler Veränderungen zeigte sich bei 14 Druckern [58]. Derartige Effekte fanden sich auch vermehrt in Lymphozyten von 27 Druckern, die über 16 Jahre Toluol in Konzentrationen ab 750 mg/m³ einatmeten. Die erhöhte Anzahl von Zellen mit Chromosomenveränderungen ließ sich bis zu zwei Jahre nach Expositionsende noch nachweisen [59, 60].

Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Toluol ergaben weder bei Inhalation bis zu 1130 mg/m³ an Ratten noch bei Applikation auf der Mäusehaut sichere Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung des Toluols [43, 61]. Nach

chronischer oraler Gabe von 500 mg/kg Körpergewicht zeigten sich bei Ratten vermehrt Tumoren des blutbildenden Systems; das hierbei verwendete Toluol hatte eine Reinheit von 98,4 %, der Benzolgehalt wurde nicht mitgeteilt [62].

Mutagenitätsuntersuchungen an Bakterien oder an Säugetierzellen erbrachten widersprüchliche Ergebnisse, deren Bewertung insbesondere durch fehlende Angaben zur Reinheit des verwendeten Toluols erschwert ist. In verschiedenen Salmonellen-Stämmen wies Toluol auch nach Aktivierung keine mutagene Aktivität auf [63–65]. Toluol induziert Micronuclei in Erythrozyten von Mäusen und Ratten sowie DNA-Schäden in Primärkulturen von Leberzellen der Ratte [66, 67]. In Knochenmarkszellen von Ratten und Mäusen zeigten sich keine chromosomalen Aberrationen [68, 69].

Geruchswahrnehmung

Toluol kann ab 0,6–3 mg/m³ geruchlich wahrgenommen und ab etwa 7 mg/m³ erkannt werden [70, 71]. Die WHO nimmt eine Wahrnehmungsschwelle von 1 mg/m³ und eine zehnfach höhere Erkennungsschwelle an [72].

Kombinationswirkungen mit anderen Stoffen

Toluol interferiert mit der Biotransformation anderer Substanzen. Untersucht wurde vor allem der Einfluß des Alkohols. Der einmalige Genuß von 1,5 g Ethanol pro kg Körpergewicht während der Exposition gegenüber 300 mg Toluol/m³ erhöhte den Toluol-Blutspiegel bzw. verringerte die Ausscheidung von Hippursäure und o-Kresol. Männliche Toluol-belastete Arbeiter mit regelmäßigem Alkoholgenuß hatten hingegen die niedrigsten Toluolkonzentrationen im Blut [73, 74]. Rauchen scheint eine schnellere Ausscheidung von Toluol aus dem Blut zu fördern [75].

Gleichzeitige Exposition gegen Benzol hemmt die metabolische Umwandlung von Toluol beim Menschen [76]. Tierexperimentell traten metabolische Interferenzen bei gleichzeitiger Gabe von Toluol und anderen Lösungsmitteln, z.B. Butanon, Styrol, Trichlorethen oder Xylolen, auf [77–80]. Toluol steigert die Toxizität von Benz(a)pyren [81]. Die Neurotoxizität von n-Hexan wird bei gleichzeitiger Gabe von Toluol vermindert [82].

Bewertung

Toluol zeichnet sich vor allem durch seine neurotoxische Wirkung bei akuter und chronischer Exposition aus. Angesichts mehrerer qualifizierter Humanstudien bei niedrigen Konzentrationen sowie Erfahrungen über einen weiten Dosisbereich sind wesentliche Kenntnislücken nicht anzunehmen. Unterstützend können tierexperimentelle Ergebnisse herangezogen werden.

Bei Exposition gegenüber sehr hohen Toluol-Konzentrationen in der Atemluft, z. B. beim sogenannten »Schnüffeln«, ist ein fruchtschädigendes Potential belegt. Dagegen lassen sich aus den bisherigen Ergebnissen reproduktionstoxischer Untersuchungen in dem hier interessierenden Niedrigdosisbereich keine sicheren Schlüsse ziehen. Die Frage einer erhöhten Abortrate bei beruflicher Toluol-Exposition bleibt in den beiden vorgelegten Studien offen, u.a. wegen kleiner Fallzahlen und unzureichend abgeklärter Störgrößen. Die Ergebnisse zum Einfluß einer Toluol-Exposition auf ausgewählte Sexualhormone bei Männern sind widersprüchlich und u.a. wegen Unsicherheiten in der Expositionsabschätzung schwer bewertbar. Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen liefern bedingt verwertbare Hinweise auf eine reproduktionstoxische Wirkung. Die Frage der Neurotoxizität bei Exposition gegenüber Toluol in der Reproduktionsphase ist unzureichend untersucht.

Für eine krebserzeugende Wirkung des Toluols beim Menschen liegen keine sicheren Hinweise vor.

Bestehende Regelungen

Die Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) für Toluol wurde auf der Basis einer Annahme erster Wirkungen auf die Leistungsfähigkeit (LOAEL) von 281 mg/m³ auf 190 mg/m³ festgesetzt; der biologische Arbeitsstofftoleranzwert (BAT) beträgt 1 mg Toluol/l Blut am Schichtende [83, 84]. Der MAK-Wert darf zweimal pro Schicht kurzzeitig, d. h. für eine halbe Stunde, bis zum Fünffachen überschritten werden. Toluol ist hinsichtlich des Risikos einer Fruchtschädigung in Gruppe Y (kein Risiko einer Fruchtschädigung bei Einhaltung des MAK- bzw. BAT-Wertes zu befürchten) eingestuft [84, 85].

Die wissenschaftliche Expertengruppe zur Begrenzung beruflicher Expositionen der Europäischen Gemeinschaft empfahl einen 8-Stundenmittelwert von 77 mg/m³ und einen 15minütigen Spitzenwert von 192 mg Toluol/m³; dabei wurde ein LOAEL von 281 mg/m³ und ein NOAEL von 153 mg/m³ für neurotoxische Wirkungen und ein LOAEL von 383 mg/m³ für reproduktionstoxische Wirkungen am Menschen angenommen [86].

Der derzeit gültige Luftqualitätsleitwert der Weltgesundheitsorganisation für Toluol beträgt 8 mg/m³ (24 Std.) auf der Basis der toxischen Wirkung und 1 mg/m³ (0,5 Std.) auf der Basis der Geruchswahrnehmung [72]. Eine Überprüfung des Leitwertes erfolgt zur Zeit.

Toluol ist nicht als krebserzeugend für den Menschen eingestuft [43, 84].

Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

Angesichts der oben dargestellten Datenbasis stellt die Neurotoxizität den kritischen Effekt dar, der für die Ableitung von Richtwerten herangezogen werden kann. Charakteristisch für die Wirkung von Toluol im niedrigen Konzentrationsbereich um 300 mg/m³ ist das Fehlen einer Abhängigkeit von der kumulierten Dosis. Hiernach erscheint eine Unterscheidung in Langzeit- bzw. Kurzzeitrichtwert wenig sinnvoll.

Im Hinblick auf eine Halbwertzeit von drei Tagen für die Elimination von Toluol aus dem Fettgewebe ist für den Meßzeitraum ein Mehrfaches der Halbwertzeit, also etwa ein bis zwei Wochen, anzusetzen. Wenn Toluol geruchlich wahrnehmbar ist, kann eine kürzere Probenahmedauer angezeigt sein.

Richtwert II

Grundlage der Ableitung des Richtwertes II bildet die Studie von Echeverria et al. [27], die durch die Ergebnisse von Abbate et al. [31], Andersen et al. [22], Bælum et al. [23], Dick et al. [24], Foo et al. [30], Iregren et al. [26] und Stewart et al. [25] gestützt wird. In Übereinstimmung mit der wissenschaftlichen Expertengruppe der Europäischen Gemeinschaft [86] wird ein LOAEL für Leistungseffekte von 281 mg/m³ angenommen. Unter Einbeziehung toxikokinetischer Aspekte, insbesondere einer Halbwertzeit von drei Tagen (Median) für die Elimination von Toluol aus dem Fettgewebe, läßt sich abschätzen, daß diesem unter Arbeitsplatzbedingungen ermittelten Wert unter Wohnbedingungen eine um den Faktor 5 niedriger liegende Konzentration entspricht. Die in-

terindividuelle Variabilität sowie die erhöhte Atemrate von Kindern gehen konventionsgemäß mit einem Faktor 10 bzw. 2 ein. Durch Einbeziehung der genannten Faktoren 5 (Toxikokinetik), 10 (interindividuelle Variabilität) und 2 (besondere Kindesphysiologie) läßt sich aus dem oben genannten LOAEL ein Richtwert II von 2,8, aufgerundet 3 mg/m³ abschätzen.

Richtwert I

Da keine weiteren Daten zu berücksichtigen sind, wird der Richtwert I konventionsgemäß mit einem Faktor 10 aus dem Richtwert II gebildet. Der Richtwert I beträgt somit 0,3 mg/m³.

Danksagung

Ich danke den Mitgliedern der Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK/AGLMB und Frau Dr. Irene Tesseraux für wertvolle Hinweise und Diskussionsbeiträge.

Literatur:

[1] Krause, C., Chutsch, M., Henke, M., Huber, M., Kliem, C., Leiske, M., Mailahn, W., Schulz, C., Schwarz, E., Seifert, B., und Ullrich, D.: Umwelt-Survey: Messung und Analyse von Umweltbelastungsfaktoren in der Bundesrepublik Deutschland - Umwelt und Gesundheit. Band III c: Wohn-Innenraum: Raumluft. WaBoLu-Hefte 4/1991. Bundesgesundheitsamt Berlin.

[2] Heinzow, B., Mohr, S., Mohr-Kriegshammer, K., und Janz, H.: Organische Schadstoffe in der Innenraumluft von Schulen und Kindergärten. VDI-Berichte 1122. Düsseldorf: VDI-Verlag 1994.

[3] Hagendorf, U.: Technische Lösungsmittel in Haushalt und Gewerbe. Zbl. Bakt. Hyg. B 183 (1986) 211-220.

[4] Verhoeff, A., Suk, H., and van Wijnen, J.: Organic solvents in the indoor air of ten small screen printing plants and surrounding houses. Proc. INDOOR AIR '87, Berlin 17–21 Aug. 1987, Vol. 1 (1987) 179-182.

[5] Römmelt, H., Kessel, R., Pfaller, A., Sigl, H., und Fruhmann, G.: Arbeitsplatz- und Umweltbelastung durch Treibstoffemissionen an Großtankstellen. Münch. med. Wschr. 131 (1989) 437-440.

[6] Laue, W., Piloty, M., und Li, D.Z.: Benzolkonzentrationen in der Luft unter besonderer Berücksichtigung von Wohnungen bei Tankstellen. VDI-Berichte 1122. Düsseldorf: VDI-Verlag 1994.

[7] Hoffman, K., Krause, C., Schulz, C., Schwabe, R., Seifert, B., und Ullrich, D.: Umwelt-Survey 1990/91, Bd. IV - Personengebundene Exposition gegenüber flüchtigen organischen Verbindungen in den alten Bundesländern. WaBoLu-Hefte 4/1996 (im Druck). Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, Berlin. ISSN 0175-4211.

[8] Müller, U., Blaas, W., Mehlitz, I., Vieths, S., und Weber, R.: Benzol und Toluol in Lebensmitteln. Dtsch. Lebensm. Rundschau 86 (1990) 277-281.

[9] Astrand, I.: Uptake of solvents in the blood and tissues of man. A review. Scand. J. Work Environ. Health 1 (1975) 199-218.

[10] Nomiyama, K., and Nomiyama, H.: Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. Int. Arch. Arbeitsmed. 32 (1974) 85-91.

[11] Carlsson, A., and Ljungquist, E.: Exposure to toluene. Concentration in subcutaneous adipose tissue. Scand. J. Work Environ. Health 8 (1982) 56-62.

[12] Sato, A., and Nakajima, T.: Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. Br. J. Ind. Med. 35 (1978) 43-49.

[13] Riihimäki, V., and Pfäffli, P.: Percutaneous absorption of solvent vapors in man. Scand. J. Work Environ. Health 4 (1978) 73-85.

[14] Bergman, K.: Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. Scand. J. Work Environ. Health 5 Suppl. (1979) 263.

[15] Bergman, K.: Application and results of whole-body autoradiography in distribution studies of organic solvents. CRC Crit. Rev. Toxicol. 12 (1983) 59-118.

[16] Carlsson, A.: Exposure to toluene. Uptake, distribution and elimination in man. Scand. J. Work Environ. Health 8 (1982) 43-55.

[17] Ghantous, H., and Danielsson, B.R.G.: Placental transfer and distribution of toluene, xylene and benzene, and their metabolites during gestation in mice. Bio. Preg. Res. 7 (1986) 98-105.

[18] Angerer, J.: Occupational chronic exposure to organic solvents. VII. Metabolism of toluene in man. Int. Arch. Occup. Environ. Health 36 (1979) 63-67.

[19] Sato, A., Nakajima, T. Fujiwara, Y., and Hirosawa, K.: Pharmacokinetics of benzene and toluene. Int. Arch. Arbeitsmed. 33 (1974) 169-182.

[20] Nise, G., Attewell, R., Skerfving, S., and Ørbæk, P.: Elimination of toluene from venous blood and adipose tissue after occupational exposure. Br. J. Ind. Med. 46 (1989) 407-411.

[21] Hydén, D., Larsby, B., Andersson, H., Ödkvist, L.M., Liedgren, S.R.C., and Tham, R.: Impairment of visuo-vestibular interaction in humans exposed to toluene. ORL 45 (1983) 262-269.

[22] Andersen, I., Lundqvist, G.R., Mølhave, L., Pedersen, O., Proctor, D.F., Vaeth, M., and Wyon, D.P.: Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. Scand. J. Work Environ. Health 9 (1983) 405-418.

[23] Bælum, J., Andersen, I., Lundqvist, G.R., Mølhave, L., Pedersen, O.F., Vaeth, M., and Wyon, D.P.: Response of solvent exposed printers and unexposed controls to six-hour toluene exposure. Scand. J. Work Environ. Health 11 (1985) 271-280.

[24] Dick, R.B., Setzer, J.V., Wait, R., Hayden, M.B., Taylor, B.J., Tolos, B., and Putz-Anderson, V.: Effects of acute exposure of toluene and methyl ethyl ketone on psychomotor performance. Int. Arch. Occup. Environ. Health 54 (1984) 91-109.

[25] Stewart, R.D., Hake, C.L., Forster, H.V., Lebrun, A.J., Peterson, J.E., and Wu, A.: Toluene: development of a biological standard for the industrial worker by breath analysis. Cincinnati, Ohio 1975: DHEW-NIOSH 99-72-84.

[26] Iregren, A., Åkerstedt, T., Olson, B.A., and Gamberale, F.: Experimental exposure to toluene in combination with ethanol intake. Scand. J. Work Environ. Health 12 (1986) 128-136.

[27] Echeverria, D., Fine, L., Langolf, G., Schork, A., and Sampaio, C.: Acute neurobehavioural effects of toluene. Br. J. Ind. Med. 46 (1989) 483-495.

[28] Iregren, A.: Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene). Neurobehav. Toxicol. Teratol. 4 (1982) 695-701.

[29] Ørbæk, P., and Nise, G.: Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. Am. J. Ind. Med. 16 (1989) 67-77.

[30] Foo, S., Jeyaratnam, J., and Koh, D.: Chronic neurobehavioral effects of toluene. Br. J. Ind. Med. 47 (1990) 480-484.

[31] Abbate, C., Giorgianni, C., Munaò, F., and Brecciaroli, R.: Neurotoxicity induced by exposure to toluene. Int. Arch. Occup. Environ. Health 64 (1993) 389-392.

[32] Pryor, G.T., and Howd, R.A.: Toluene-induced ototoxicity by subcutaneous administration. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 8 (1986) 103-104.

[33] Larsby, B., Tham, R., Eriksson, B., and Ödkvist, L.M.: The effect of toluene on the vestibulo- and opto-oculomotor system in rats. Acta otolaryngol. 101 (1986) 422-428.

[34] Toutant, C., and Lippmann, S.: Fetal solvent syndrome. Lancet 2 (1979) 1356.

[35] Hersh, J.H., Podruch, P.E., Rogers, G., and Weisskopf, H.B.: Toluene embryopathy. J. Pediatr. 106 (1985) 922-927.

[36] McDonald, J.C., Lavoie, J., Côte, R., and McDonald, A.D.: Chemical exposures at work in early pregnancy and congenital defect: a case-referent study. Brit. J. Ind. Med. 44 (1987) 527-533.

[37] Goodwin, T.M.: Toluene abuse and renal tubular acidosis. Obstet. Gynecol. 71 (1988) 715-718.

[38] Lindbohm, M.L., Taskinen, H., Sallmén, M., and Hemminki, K.: Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. Am. J. Ind. Med. 17 (1990) 449-463.

[39] Ng, T.P., Foo, S.C., and Yoong, T.: Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. Brit. J. Ind. Med. 49 (1992) 804-808.

[40] Svensson, B.G., and Nise, G.: Pituitary hormone secretion in occupational toluene exposure. In: Eustace, I.E. (Ed.): XXI International Congress on Occupational Health. S. 312. Dublin: ETA Publ. 1984.

[41] Svensson, B.G., Nise, G., Erfurth, E.M., and Olsson, H.: Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. Brit. J. Ind. Med. 49 (1992) 402-408.

[42] Mørck, H.I., Winkel, P., and Gyntelberg, F.: Helbredseffekter af toluenudsættelse. Kopenhagen: Arbeijdsmiljöfondet 1985. In: CEC 1992.

[43] IARC: Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 47. Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposure in paint manufacture and painting. Lyon: IARC 1989.

[44] Hudák, A., and Ungváry, G.: Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. Toxicol. 11 (1978) 55-63.

[45] Tatrái, E., Rodics, K., and Ungváry, G.: Embryotoxic effects of simultaneously applied exposure of benzene and toluene. Folia Morphol. 28 (1980) 286-289.

[46] Ungváry, G., Tátrai, E., Lorincz, M., and Barcza, G.: Combined embryotoxic action of toluene, a widely used industrial chemical, and acetylsalicylic acid. Teratol. 27 (1983) 261-269.

[47] Donald, J.M., Hooper, K., and Hopenhayn-Rich, C.: Reproductive and developmental toxicology of toluene: a review. Environ. Health Persp. 94 (1991) 237-244.

[48] Courtney, K.D., Andrews, J.E., Springer, J., Ménache, M., Williams, T., Dalley, L., and Graham, J.A.: A perinatal study of toluene in CD-1 mice. Fundam. Appl. Toxicol. 6 (1986) 145-154.

[49] Klimisch, H.J., Hellwig, J., and Hofmann, A.: Studies on the prenatal toxicity of toluene in rabbits following inhalation exposure and proposal of a pregnancy guidance value. Arch. Toxicol. 66 (1992) 373-381.

[50] Brown-Woodman, P.D.C., Webster, W.S., Picker, K., and Ritchie, H.E.: Embryotoxicity of xylene and toluene: an in vitro study. Ind. Health 29 (1991)139-152.

[51] Andersson, K., Nilsen, O.G., Toftgard, R., Eneroth, P., Gustafsson, J.A., Battistini, N., and Agnati, L.F: Increased amine turnover in several hypothalamic noradrenaline nerve terminal systems and changes in prolactin secretion in the male rat by exposure to various concentrations of toluene. Neurotox. 4 (1983) 43-56.

[52] Slomianka, L., Rungby, J., Edelfors, S., and Ravn-Jonson, A.: Late postnatal growth in the dentate area of the rat hippocampus compensates for volumetric changes caused by early postnatal toluene exposure. Toxicol. 74 (1992) 203-208.

[53] DeCoufle, P., and Walrath, J.: Proportionate mortality among US shoeworkers, 1966-1977. Am. J. Ind. Med. 4 (1983) 523-532.

[54] Pippard, E.C., and Acheson, E.D.: The mortality of boot and shoe makers, with special reference to cancer. Scand. J. Work Environ. Health 11 (1985) 249-255.

[55] Svensson, B.G., Nise, G., Englander, V., Attewell, R., Skerfving, S., and Mölier, T.: Death and tumours among rotogravure printers exposed to toluene. Brit. J. Ind. Med. 47 (1990) 372-379.

[56] Walker, J.T., Bloom, T.F., Stern, F.B., Okun, A.H., Fingerhut, M.A., and Halperin, W.E.: Mortality of workers employed in shoe manufacturing. Scand. J. Work Environ. Health 19 (1993) 89-95.

[57] Mäki-Paakanen, J., Husgafvel-Pursiainen, K., Kalliomäki, P.L., Tuominen, J., and Sorsa, M.: Toluene-exposed workers and chromosome aberrations. J. Toxicol. Environ. Health 6 (1980) 775-781.

[58] Funes-Cravioto, F., Zapata-Gayon, C., Kolmodin-Hedman, B., Lambert, B., Lindsten, J., Norberg, E., Nordenskjöld, M., Olin, R., and Swensson, A.: Chromosome aberration and sister-chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rotoprinting factory and in children of woman laboratory workers. Lancet 2 (1977) 9322-325.

[59] Bauchinger, M., Schmid, E., Dresp, J., et al.: Chromosome changes in lymphocytes after occupational exposure to toluene. Mutat. Res. 102 (1982) 439-445.

[60] Schmid, E., Bauchinger, M., and Hauf, R.: Chromosome changes with time in lymphocytes after occupational exposure to toluene. Mutat. Res. 142 (1985) 37-39.

[61] Gibson, J.E., and Hardisty, J.F.: Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fisher-344 rats. Fundam. Appl. Toxicol. 3 (1983) 315-319.

[62] Maltoni, C., Conti, B., Cotti, G., and Belpoggi, F.: Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: Current results and ongoing research. Am. J. Ind. Med. 7 (1985) 415-446.

[63] Nestmann, E.R., Lee, E.G.H., Matula, T.I., Douglas, G.R., and Mueller, J.C.: Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian-microsome assay. Mutat. Res. 79 (1980) 203-212.

[64] Bos, R.P., Brouns, R.M.E., van Doorn, R., Theuws, J.L.G., and Henderson, P.T.: Non-mutagenicity of toluene, o-, m-, p-xylene, o-methylbenzylalcohol and o-methylbenzylsulfate in the Ames assay. Mutat. Res. 88 (1981) 273-279.

[65] Connor, T.H., Theiss, J.C, Hanna, H.A., Montheith, D.K., and Matney, T.S.: Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. Toxicol. Lett. 25 (1985) 33-40.

[66] Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I., and Bradley, M.O.: Evaluation of the alkaline eluation/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. Mutat. Res. 113 (1983) 357-391.

[67] Mohtashamipur, E., Norpoth, K., Wölke, U., and Huber, P.: Effects of ethylbenzene, toluene, and xylene on the induction of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice. Arch. Tox. 58 (1985) 106-109.

[68] Donner, M., Husgafvel-Pursiainen, K., Mäki-Paakkanen, J., Sorsa, M., and Vainio, H.: Genetic effects of in vivo exposure to toluene. Mutat. Res. 85 (1981) 293-294.

[69] Gad-El-Karim, M.M., Harper, B.L., and Legator, M.S.: Modifications in the myeloclastogenic effect of benzene in mice with toluene, phenobarbital, 3-methylcholanthren, arochlor 1254 and SKF-525A. Mutat. Res. 135 (1984) 225-243.

[70] Hellmann, T.M., and Small, F.H.: Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. J. Air Poll. Contr. Assoc. 24 (1974) 979-982.

[71] Hoshika, Y., Imamura, T., Muto, G., Van Gemert, L.J., Don, J.A., and Walpot, J.I.: International comparison of odour threshold values of several odorants in Japan and in the Netherlands. Environ. Res. 61 (1993) 78-83.

[72] WHO: Air quality guidelines for Europe. WHO Regional Publications, European Series No. 23. World Health Organization, Regional Office for Europe. Copenhagen 1987.

[73] Waldron, H.A., Cherry, N., and Johnston. J.D.: The effects of ethanol in blood toluene concentrations. Int. Arch. Occup. Environ. Health 51 (1983) 365-369.

[74] Dössing, M., Bælum, J., Hansen, S.H., and Lundqvist, G.R.: Effect of ethanol, cimetidine and propanolol on toluene metabolism in man. Int. Arch. Occup. Environ. Health 54 (1984) 309-315.

[75] Wallén, M.: Toxicokinetics of toluene in occupational exposed volunteers. Scand. J. Work Environ. Health 12 (1986) 588-593.

[76] Inoue, O., Seiji, K., Watanabe, T., Kasahara, M., Nakatsuka, H., Yin, S., Li, G., Cai, S., Jin, C., and Ikeda, M.: Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man. Int. Arch. Occup. Environ. Health 60 (1988) 15-20.

[77] Ikeda, T.: Reciprocal metabolic inhibition of toluene and trichlorethen in vivo and vitro. Int. Arch. Arbeitsmed. 33 (1974) 125-130.

[78] Gut, I.: Influence of frequently used industrial solvents and monomers of plastics on xenobiotic metabolism. Zbl. Pharm. 122 (1983) 1139-1162.

[79] Iwata, M., Takeuchi, Y., Hisanaga, N., and Ono, Y.: Changes of n-hexane metabolites in urine of rats exposed to various concentrations of n-hexane and to its mixtures with toluene or MEK. Int. Arch. Occup. Environ. Health 53 (1983) 1-8.

[80] Tardiff, R., Plaa, G.L., and Brodeur, J.: Influence of various mixtures of inhaled toluene and xylene on parameters of biological monitoring of exposure in rats. Proc. Can. Fed. Biol. Soc. 32 (1989) 112.

[81] Furman, G.M., Silverman, D.M., and Schatz, R.A.: The effect of toluene on rat lung benzo(a)pyrene metabolism and microsomal membrane lipids. Toxicol. 68 (1991) 75-87.

[82] Perbellini, L., Leone, R., Fracasso, M.E., Brugnone, F., and Venturini, M.S.: Metabolic interaction between n-hexane and toluene in vivo and in vitro. Int. Arch. Occup. Environ. Health 50 (1982) 351-358.

[83] Toluol. In: Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft 1993.

[84] BMA: Gefahrstoffe. Neufassung der TRGS 900 und 905. Bundesarbeitsbl. 4/1995, 47-80.

[85] MAK- und BAT-Werte-Liste 1995. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Mitt. 31 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitstoffe. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft 1995.

[86] Commission of the European Communities: Occupational exposure limits. Criteria document for toluene. Health and Safety Report. Eur 14212 EN (1992).

Anschrift des Verfassers:

Dr. Helmut Sagunski, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Referat Toxikologische Bewertungen, Tesdorpfstraße 8, 20148 Hamburg