

톨루엔 흡입이 뇌중 monoamine 및 그 대사물의 농도에 미치는 영향에 관한 연구

김대병 · 이종권 · 정경자 · 윤여표*
식품의약품안전청 국립독성연구소, *충북대학교 약학대학

Effects of Toluene Inhalation on The Concentrations of The Brain Monoamines and Metabolites

Dai Byung Kim, Jong Kwon Lee, Kyung Ja Jung and Yeo Pyo Yoon*

Korea Food and Drug Administration, National Institute of
Toxicology Research Seoul 122-020, Korea
(Received June 18, 1998)
(Accepted October 2, 1998)

ABSTRACT : The effect of acute toluene exposure on behaviour and monoamine concentrations in the various brain regions were investigated in the rat. Toluene was administered via inhalation to rats at concentrations of 0, 1000, 10000, 40000 ppm for 20 min. During exposure to toluene, spontaneous locomotor activity was counted. After exposure, animals were sacrificed instantly and brains were separated. Regional concentrations of brain monoamines (norepinephrine, NE; dopamine, DA; 5-hydroxytryptamine, 5-HT) and its metabolites (3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC; homovanillic acid, HVA; 5-hydroxyindole-3-acetic acid, 5-HIAA) were determined. The changes in locomotor activity during toluene exposure depended on the toluene concentration. At 1000 ppm concentration, spontaneous locomotor activity increased initially and thereafter decreased. At higher concentrations (10000 ppm and 40000 ppm), spontaneous locomotor activity decreased and eventually ceased. A regional analysis of DA, NE, 5-HT, DOPAC, HVA, and 5-HIAA indicated a significant decrease in DA concentrations in cerebellum and striatum while NE and 5-HT concentrations were significantly increased in the cerebellum and cortex. 5-HIAA concentrations were significantly increased in all brain regions. DOPAC concentrations were significantly increased in cerebellum and cortex while decreased in striatum. These results especially indicated that metabolic conversion of DA to HVA in striatum was highly increased by toluene inhalation. However, it remains to elucidate between behavioural responses and monoamine changes.

Key Words : Toluene, Behaviour, Monoamine

I. 서 론

유기용매는 산업용 용제로서 유기합성시, 페인트의 용제, 접착제의 용제 등 용도가 매우 다양하다. 최근에 본드 등에 함유된 유기용매를 흡입하여 중추신경계가 손상되었다는 보고가 증가하고 있으며(Antti, 1982; Sepalaine *et al.*, 1978; Cianchetti *et al.*, 1976; Hara, 1983; Hara, 1984; Ogata, 1981), 특히 여러가지 유기용매 중에서도 톨루엔 흡입시의 행동에 미치는 영향 및 중추신경계에 미치는 영향(Ray, 1997; Naskali *et al.*, 1994) 과 독성을 야기시키는 작용기전 및 뇌중 신경전달 물

질의 변화(Cintra *et al.*, 1996; Kanada *et al.*, 1994) 등에 대하여 많은 연구가 되고 있다. Arito 등(1984, 1985)은 톨루엔을 반복하여 복강주사 하였을 때 수면 및 행동 변화와 뇌중 monoamine과 그 대사체의 변화에 대한 상관관계를 연구 보고하였으며 Steinar와 Liv(1988)는 톨루엔 흡입에 의한 뇌중 neurotransmitter synthesising enzyme의 변화를 측정하였으며 Mutti 등(1988)은 여러 가지 유기용매에 의한 dopamine의 영향에 대해 연구 보고하였다.

그러나 청소년들이 환각을 목적으로 본드를 흡입시에는 매우 높은 농도로 흡입되고 있으며, 따라서 짧은 시간내에 효과가 나타나기 때문에 상기의 보고들과 같이 복강주사 또는 낮은 농도에서의 장시간 흡입과 같

*To whom correspondence should be addressed.

은 실험의 결과로는 본드 흡입시의 본드에 함유되어 있는 톨루엔에 의한 행동변화 및 뇌중 신경전달물질의 변화에 대한 연구로 불충분하기 때문에 본 실험에서는 본드 흡입시의 톨루엔 농도와 거의 동일하다고 생각되는 농도(1000~40000 ppm)로 단회 흡입하였을 때 흡입 농도에 따른 자발운동량의 변화 및 뇌중 monoamine (NE, DA, 5-HT) 및 그 대사체(DOPAC, HVA, 5-HIAA)의 뇌의 각 부위별 농도변화에 대하여 연구하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물

국립보건안전연구원에서 사육한 5주령의 웅성 Sprague-Dawley 랫드를 실험실내의 사육실에서 약 2주간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 사육실내의 온도는 $22 \pm 3^\circ\text{C}$, 상대습도는 $50 \pm 20\%$ 이며 조명은 오전 8시에 꺼지고 오후 8시에 켜지도록 자동적으로 조절하였으며, 랫드는 polycarbonate cage(5마리/cage)에서 사육하고 물 및 사료는 자유급식 하였다.

2. 흡입노출 방법

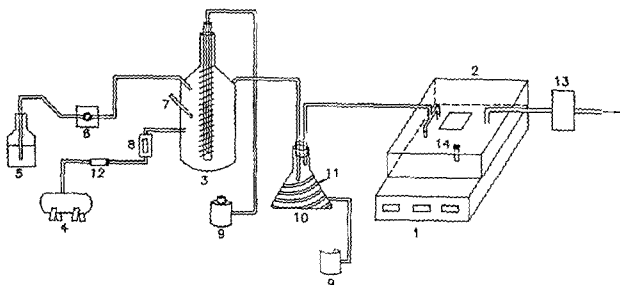
1) 흡입챔버

흡입챔버는 scheme 1과 같이 투명 아크릴로 제작하여 사용하였으며 챔버 내의 공기 유통수는 시간당 17회로 조정하였다.

2) 톨루엔의 증기 생성법

Heated Liquid Vaporization Apparatus를 사용하여 톨루엔의 증기를 생성시켰다.

3) 흡입챔버 내의 톨루엔의 농도 모니터링



Scheme 1. Equipment arrangement for toluene inhalation exposure. 1. activity monitor (columbus), 2. inhalation chamber, 3. heated liquid vaporization apparatus, 4. air compressor, 5. toluene, 6. FMI pump, 7. thermometer, 8. air flowmeter, 9. transformer, 10. prechamber, 11. heating tape, 12. air filter, 13. charcoal filter, 14. sampling port.

사용한 분석기기는 Hewlett Packard사의 HP 5890A Gas chromatograph를 이용하였고 검출기는 불꽃 이온화 검출기(Flame Ionization Detector)를 사용하였다. 칼럼은 성분검색에 사용한 HP-5(50 m×0.2 mm i.d., 0.33 μm film thickness)를 사용하였다. 칼럼온도는 40°C 에서 5분간 머무른 후 분당 30°C 씩 승온하여 250°C 까지 올린 후 1분간 항온하였으며, 시료 주입부와 검출기의 온도는 각각 250°C , 300°C 로 하였다. 이동상은 질소가스를 사용하였으며 시료 주입부에서 split ratio는 200 : 1로 하였다. 흡입챔버에 설치된 검체 채취구에서 air tight syringe를 사용하여 검체 100 μl 를 취하여 GC에 injection 하였다.

3. 자발운동량의 측정

톨루엔 흡입과 동시에 자발운동량을 측정할 수 있도록 흡입챔버를 activity monitor에 설치하였다. Heated Liquid Vaporization Apparatus에서 발생된 톨루엔 vapor의 농도를 GC로 분석하여 원하는 농도에 도달하였을 때 챔버위의 뚜껑을 열고 신속히 랫드를 넣은 후 뚜껑을 닫고 테이프로 밀봉하여 챔버내의 톨루엔 vapor가 유출되지 않도록 한 후 즉시 activity monitor를 작동시켜 자발운동량을 2분 간격으로 20분간 측정하였다.

4. 뇌중 monoamine의 농도측정

1) 뇌의 적출 및 절개

20분간 흡입 후 랫드를 흡입챔버에서 꺼내어 즉시 decapitation하고 뇌를 조심스럽게 적출한 후 냉각된 생리식염수에 세척하였다. 뇌의 절개는 얼음으로 냉각된 유리판 위에서 실시하였으며 Glowinski와 Iverson(1966)의 방법에 따라 cortex, cerebellum, striatum, medulla oblongata+pons의 4개 부분을 절개하였다.

2) monoamine의 농도측정

뇌를 절개한 후 냉각된 0.4 N perchloric acid 2 ml를 가하고 dismembrator로 homogenate한 후 4°C , 6000 rpm에서 20분간 원심분리하여 상등액을 취해 chloroform 1 ml를 가하여 혼화하고 10분간 원심분리하여 세척하는 과정을 2회 실시 후 맑은 perchloric acid 층을 취하여 monoamine 분석을 실시하였다.

3) 검체의 분석조건

뇌중 monoamine의 분석은 HPLC(BAS사 제품)로 실시하였으며 분석조건은 다음과 같다.

Column: BAS phase II-ODS(3 μ m, 100 \times 3.2 mm)
 Detector: Electrochemical Detector, 0.67 V, full scale
 10 nA
 0.1 Hz filter
 Mobile phase: NaH₂PO₄ 0.1 M
 EDTA 0.1 mM
 Sod. octane sulfonic acid 1 mM (pH 3.5)
 Methanol 11%

Flow rate: 0.6 ml/min

Sensitivity: dopamine 0.01 pmol

위와 같은 조건에서 norepinephrine, dopamine, 5-hydroxyindoleacetic acid, 3,4-dihydroxy-phenylacetic acid, homovanillic acid를 동시에 분석하였다.

5. 통계처리

뇌조직 중 monoamine의 농도변화에 대한 유의성 검정(P<0.05)은 one-way analysis of variance(ANOVA) 방법으로 실시하였다.

III. 결 과

1. 자발운동량의 변화

랫드를 흡입챔버에서 톨루엔 1000, 10000, 40000 ppm에 흡입시켰을때 자발운동량의 변화를 대조군과 함께 Fig. 1에 나타내었다. 1000 ppm 흡입한 경우에는 초기에는 자발운동량이 많았으나 약 8분 후부터는 대조군에 비해 자발운동량이 저하하는 양상을 보여주었다. 10000 ppm 흡입군 및 40000 ppm 흡입군은 자발운동량

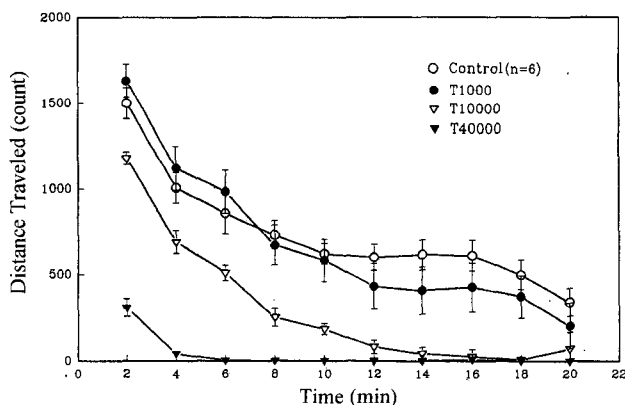


Fig. 1. Dose-response effects of inhalation exposure to toluene on spontaneous locomotor activities. Each point indicates mean \pm S.D. (n=6) of distance traveled during 20 min test periods under each toluene concentrations.

이 급격히 저하하여 20분 후에는 거의 움직이지 않았으며 40000 ppm 흡입시는 6분 후부터 움직임을 보이지 않았다. 전체적으로 농도에 비례하여 자발운동량의 저하를 보이고 있으나 1000 ppm의 경우 초기에 일시적으로 자발운동량이 증가하였다가 감소하는 biphasic한 양상을 보이고 있다.

2. 뇌중 monoamine의 농도변화

톨루엔 흡입농도에 따른 뇌중 monoamine (NE, DA, DOPAC, HVA, 5-HT, 5-HIAA)의 농도변화는 Table 1~Table 6에 나타나 있다. NE의 경우(Table 1) medulla를 제외한 노출된 뇌의 모든 부위에서 톨루엔 흡입농도에 비례하여 유의성(P<0.05) 있게 증가하고 있다. DA는 cerebellum과 striatum에서 유의성(P<0.05) 있게 감소하고 있으며(Table 2) 그 대사물인 DOPAC 및 HVA는(Table 3, 4) 뇌부위 별로 차이가 있지만 대체로 유의성(P<0.05) 있게 증가하고 있다. 5-HT는(Table 5)

Table 1. Effects of inhalation of toluene for 20 min on levels of norepinephrine (NE, ng/g tissue) in brain parts of the rat

Brain part	Toluene concentration (ppm)			
	0	1000	10000	40000
Cerebellum	296 \pm 24 (5)	281 \pm 54	334 \pm 34 (5) ^b	381 \pm 30 ^b
Medulla oblongata	774 \pm 264 ^a	721 \pm 217	791 \pm 68	754 \pm 151
Striatum	495 \pm 265	778 \pm 72 ^b	952 \pm 242 ^b	995 \pm 206 ^b
Cortex	333 \pm 80	321 \pm 54	391 \pm 72 ^b	459 \pm 90 ^b

^aMean \pm S.D., n=6, except where indicated.

^bSignificantly different from controls (0 ppm) (P<0.05).

Table 2. Effects of inhalation of toluene for 20 min on levels of dopamine (DA, ng/g tissue) in brain parts of the rat

Brain part	Toluene concentration (ppm)			
	0	1000	10000	40000
Cerebellum	24 \pm 14 (5)	4 \pm 1 ^b	6 \pm 0.8 (5) ^b	19 \pm 16
Medulla oblongata	44 \pm 13 ^a	36 \pm 12	41 \pm 4	45 \pm 11
Striatum	4439 \pm 1864	2603 \pm 755 ^b	1813 \pm 1021 ^b	3330 \pm 736
Cortex	248 \pm 195	366 \pm 167	288 \pm 90	275 \pm 107

^aMean \pm S.D., n=6, except where indicated.

^bSignificantly different from controls (0 ppm) (P<0.05).

Table 3. Effects of inhalation of toluene for 20 min on levels of 3,4-dihydroxy-phenylethanol (DOPAC, ng/g tissue) in brain parts of the rat

Brain part	Toluene concentration (ppm)			
	0	1000	10000	40000
Cerebellum	13 \pm 5 (5)	17 \pm 5	27 \pm 8 (5)	42 \pm 17 ^b
Medulla oblongata	30 \pm 12 ^a	36 \pm 13	43 \pm 9	41 \pm 5 ^b
Striatum	752 \pm 586	429 \pm 107	259 \pm 123	362 \pm 60
Cortex	57 \pm 32	91 \pm 33 ^b	71 \pm 26 ^b	112 \pm 31 ^b

^aMean \pm S.D., n=6, except where indicated.

^bSignificantly different from controls (0 ppm) (P<0.05).

Table 4. Effects of inhalation of toluene for 20 min on levels of homovanillic acid (HVA, ng/g tissue) in brain parts of the rat

Brain part	Toluene concentration (ppm)			
	0	1000	10000	40000
Cerebellum	147±86 (5)	73±14 ^b	152±77 (5)	197±96
Medulla oblongata	36±11 ^a	92±21 ^b	212±51 ^b	211±36 ^b
Striatum	383±210	450±59	536±222	858±144 ^b
Cortex	76±22	104±54 ^b	130±96 ^b	175±87 ^b

^aMean ± S.D., n=6, except where indicated.^bSignificantly different from controls (0 ppm) (P<0.05).**Table 5.** Effects of inhalation of toluene for 20 min on levels of 5-hydroxy-tryptamine (5-HT, ng/g tissue) in brain parts of the rat

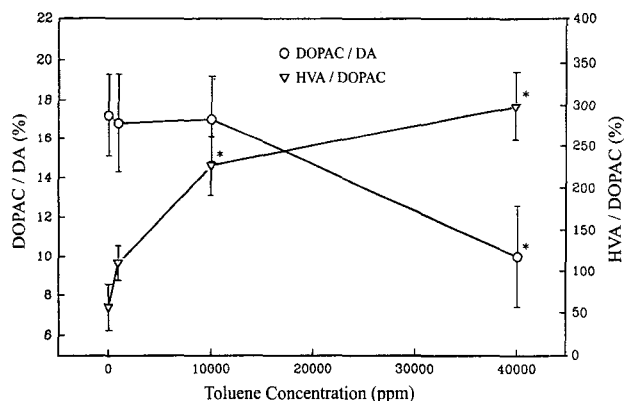
Brain part	Toluene concentration (ppm)			
	0	1000	10000	40000
Cerebellum	40±27 (5)	87±26 ^b	106±35 (5) ^b	108±9 ^b
Medulla oblongata	923±103 ^a	962±223	958±102	868±176
Striatum	988±337	1086±122	973±200	924±104
Cortex	395±163	533±129	531±60	548±125

^aMean ± S.D., n=6, except where indicated.^bSignificantly different from controls (0 ppm) (P<0.05).**Table 6.** Effects of inhalation of toluene for 20 min on levels of 5-hydroxy-indole-3-acetic acid (5-HIAA, ng/g tissue) in brain parts of the rat

Brain part	Toluene concentration (ppm)			
	0	1000	10000	40000
Cerebellum	59±9 (5)	42±13	36±8 (5)	49±10
Medulla oblongata	410±124 ^a	335±91	335±45	306±60
Striatum	645±122	587±123	548±168	482±51 ^b
Cortex	220±62	179±26	144±21 ^b	142±16 ^b

^aMean ± S.D., n=6, except where indicated.^bSignificantly different from controls (0 ppm) (P<0.05).

cerebellum에서 유의성(P <0.05) 있게 증가하고 있으며 그 대사물질인 5-HIAA는(Table 6) 부위별로 차이가 있지만 감소하고 있으며, 특히 striatum 및 cortex에서 유의

**Fig. 2.** Effects of inhalation of toluene for 20 min on ratios of DOPAC/DA and HVA/DOPAC in striatum of the rats. Each point is the mean ± S.D. of 6 animals. *Significantly different from control group at P<0.05.

적으로(P<0.05) 감소하였다.

뇌중 monoamine의 변화에서 유의성있는 변화는 striatum에 존재하는 monoamine의 대부분을 차지하는 DA의 농도가 톨루엔 흡입시 크게 감소하였으며 특히 DA→DOPAC→HVA로 대사되는 과정이 톨루엔 흡입 농도에 비례하여 크게 증가한 것이다(Fig. 2). DA에서 DOPAC으로 대사되는 과정이 농도에 비례하여 감소하는 것 처럼 보이는 것은 DOPAC에서 HVA로 대사되는 과정이 매우 빨리 진행되어 나타나기 때문이다.

IV. 고 찰

톨루엔은 신속히 흡수되어 대뇌에 가장 높은 농도로 척수에는 낮은 농도로 중추신경계에 분포된다. 또한 뇌조직에서 신속히 배설되는 것으로 보고되어 있다 (Savolainen, 1978). 이것은 Bruckner와 Peterson(1981)의 보고서에서도 설명되어지고 있으며 또한 조직중의 농도와 행동변화와 밀접한 관계가 있는 것으로 보인다. 따라서 행동변화의 뇌중 신경전달물질과의 상관관계를 규명하기 위한 연구를 많은 연구자들이 실시하였다. Arito 등(1985)은 톨루엔을 200 mg/Kg 농도로 랫드에 14일간 계속 복강 투여 후 마지막 투여 2시간 후 및 14시간 후에 뇌의 각 부위에서의 NE, DA, 5-HT 및 그 대사물질의 농도를 대조군과 비교한 결과 부위별 및 시간에 따라 뇌중 monoamine의 증감에 있어 큰 차이를 보이고 있어 행동변화와의 관계를 설명하기 매우 어려웠다. 동 연구자가 톨루엔을 랫드에 200~600 mg/Kg 용량을 복강주사한 후에 동일한 monoamine들의 농도를 조사한 결과는 frontal cortex와 pons+medulla oblongata에서 용량 의존적으로 5-HT가 증가하고 그 대사물질인 5-HIAA가 frontal cortex에서 감소하고 있으며 NE이 용량 의존적으로 증가하고 있는 것으로 나타났다.

이런 결과는 뇌부위별 차이는 있으나 대체로 본 연구의 결과와 동일하게 나타났지만, DA, DOPAC, HVA의 경우에는 변화가 없는 것으로 보고하였고, DA는 감소하고 DOPAC과 HVA는 용량 의존적으로 증가하는 것으로 나타난 본 연구의 결과와는 상이하였다. Rea 등(1984)은 1000 ppm 이하의 톨루엔을 8시간 흡입시킨 후의 뇌중 monoamine 농도의 변화를 보고하였는데 medulla와 midbrain에서의 NE는 증가하고 cerebellum, medulla, striatum에서의 5-HT가 증가한다고 보고한 내용은 본 연구의 결과와 유사하나 striatum에서의 DA가 증가한 것은 본 연구의 결과와 반대로 나타났다. 기타의 톨루엔에 의한 뇌중의 monoamine 농

도 변화에 대한 보고서들(Ikeda *et al.*, 1986; Euler *et al.*, 1988)에서도 뇌중 monoamine 농도가 서로 상이하게 나타났다. 이것은 투여경로, 투여량, 투여기간 및 최종 투여 후 monoamine 농도를 측정할 때 까지의 기간 등의 여러 요소에 의해 상이하게 나타나고 있으며, 또한 뇌의 부위별로 상당한 차이를 보이고 있어 뇌중 monoamine의 농도와 행동변화와의 상관관계를 설명하기는 매우 어려운 것으로 생각된다. 따라서 여러 연구 논문에서 서로 상이하게 결과를 나타낸 것을 설명하기 위하여 톨루엔이 신경계에 미치는 작용기전에 대하여 규명해야 할 것으로 생각된다.

추정되는 작용의 target으로는 cell membrane, membrane ion channel, receptor binding, monoamine의 대사에 관여하는 enzyme 등이 있을 수 있으나 아직 명확히 밝혀진 바는 없다. 다만 최근에 synaptosomal phospholipid methylation과 membrane fluidity에 미치는 toluene의 효과에 대한 연구(Lebel and Schatz, 1989; Euler *et al.*, 1990; Edelfos and Ravn, 1989; Gustafson and Tagesson, 1985)는 synaptosome에서의 toluene과 phospholipid interaction에 의해 membrane composition과 function, fluidity의 변화가 야기되어 synaptosomal neurotransmitter-receptor mechanism에 변화가 일어나는 것으로 보고하였으며, Hansson 등(1988)은 *in vitro*로 astrocytes가 고농도의 toluene에 의하여 손상된다고 보고하는 등 톨루엔의 독성작용 기전에 대한 연구 결과들이 있으나 아직 명확히 규명되지 않고 있다. 본 연구보고는 작용기 전은 불확실하지만 톨루엔의 흡입이 뇌조직 중의 monoamine의 농도에 변화를 야기하고 있으며 이것이 행동의 변화를 야기시키고 장기적으로 본드 흡입시 신경계의 손상으로 인한 인체 위해를 평가하는데 유용한 시험결과로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- Antti, P.M. (1982): Prognosis of symptoms in patients with diagnosed chronic organic solvent intoxication. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **51**, 81.
- Arito, H., Tsuruta, H., Nakagaki, K. and Tanaka, S. (1985): Partial insomnia, hyperactivity and hyperdipsia induced by repeated administration of toluene in rats-their relation to brain monoamine metabolism. *Toxicology*, **37**, 99-110.
- Arito, H., Tsuruta, H., Nakagaki, K. and Tanaka, S. (1984): Acute effect of toluene on circadian rhythms of sleep-wakefulness and brain monoamine metabolism in rats. *Toxicology*, **33**, 291-301.
- Bruckner, J.V. and Peterson, R.S. (1981): Evaluation of toluene and acetone inhalant. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **61**, 27-38.
- Cianchetti, C., Abbritti, G., Perticoni, G., Siracusa, A. and Curradi, F. (1976): Toxic polyneuropathy of shoe-industry workers; A study of 122 cases. *J. Neuro. Neurosurg. Psychiatry*, **39(12)**, 1151-1161.
- Cintra, A., Andbjør, B., Finnman, U.B., Hagman, M., Agnati, L.F., Hogland, G. and Fuxe, K. (1996): Subacute toluene exposure increases DA dysfunction in the 6-OH dopamine lesioned nigrostriatal dopaminergic system of the rat. *Neurosci. Lett.*, **217**, 61-65.
- Edelfors, S. and Ravn, J.A. (1989): The effect of toluene exposure for up to 18 months (78 weeks) on the (Ca²⁺/Mg²⁺) ATPase and fluidity of synaptosomal membranes isolated from rat brain. *Pharmacol. Toxicol.*, **65**, 140-142.
- Euler, G.V., Fuxe, K. and Bondy, S.C. (1990): Ganglioside GM₁ prevent and reverses toluene induced increases in membrane fluidity and calcium levels in rat brain synaptosomes. *Brain Res.*, **508**, 210-214.
- Euler, G.V., Fuxe, K. and Hansson, T. (1988): Effect of chronic toluene exposure on control monoamine and peptide receptors and their interactions in the adult male rat. *Toxicology*, **52**, 103-126.
- Glowinski, J. and Iversen, L.L. (1966): Regional studies of catecholamines in the rat brain (I). *J. Neurochem.*, **13**, 655-665.
- Gustafson, C. and Tagesson, C. (1985): Influence of organic solvent mixtures on biological membranes. *Brit. J. Ind. Med.*, **42**, 591-595.
- Hansson, E., Euler, G.V., Fuxe, K. and Hansson, T. (1988): Toluene induces changes in the morphology of astroglia and neurons in striatal primary cell cultures. *Toxicology*, **49**, 155-163.
- Hara, I.: A collection of organic solvent poisoning cases (In Japanese) Series I (1983) series II (1984), Conference on organic solvent poisoning in Japan Association of Industrial Health.
- Ikeda, M., Koizumi, A., Kasahara, M. and Fujida, H. (1986): Combined effects of n-hexane and toluene on norepinephrine and dopamine levels in rat brain tissues after long-term exposures. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **36**, 510-517.
- Kanada, M., Miyagawa, M., Sato, M., Hasegawa, H. and Honma, T. (1994): Neurochemical profile of effects of 28 neurotoxic chemicals on the central nervous system in rats (I). Effects of oral administration on brain contents of biogenic amines and metabolites. *Ind. Health*, **32**, 145-164.

- Lebel, C.P. and Schatz, R.A. (1989): Effect of toluene on rat synaptosomal phospholipid methylation and membrane fluidity. *Biochemical Pharmacol.*, **38(22)**, 4005-4011.
- Mutti, A., Falzai, M. and Romanelli, M. (1988): Brain dopamine as a target for solvent toxicity-effects of some monocyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicology*, **49**, 77-82.
- Naskali, L., Oksanen, H. and Tahti, H. (1994): Astrocytes as targets for CNS effects of organic solvents in vitro. *Neurotoxicology*, **15(3)**, 609-612.
- Ogata, M. (1981): Studies on the toxicity of toluene. *Jpn. J. Ind. Health*, **23**, 3.
- Ray, D.E. (1997): Function in neurotoxicity: index of effect and also determinant of vulnerability. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **24**, 857-860.
- Rea, T.M., Nash, J.F., Zabik, J.E., Born, G.S. and Kessler, W.V. (1984): Effects of toluene inhalation or brain biogenic amines in the rat. *Toxicology*, **31**, 143-150.
- Savolainen, H. (1978): Distribution and nervous system binding of intra-peritoneally injected toluene. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **43**, 78.
- Seppälaine, A.M., Husman, K. and Martenson, C. (1978): Neurophysiological effects of longterm exposure to a mixture of organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4**, 304.
- Steinar, B. and Liv, U.N. (1988): Biochemical changes in different brain after toluene inhalation. *Toxicology*, **49**, 367-374.