

# Richtwerte für C<sub>9</sub> – C<sub>15</sub>-Alkylbenzole in der Innenraumluft

## Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

### Vorbemerkung

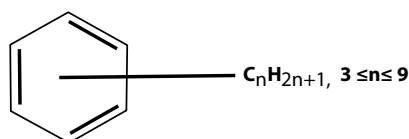
C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole sind aliphatisch-aromatische Kohlenwasserstoffe mit einem Benzolring und ein bis mehreren Alkylseitenketten mit einer Gesamtzahl von 9 – 15 Kohlenstoffatomen. Die Vertreter dieser Stoffgruppe liegen in Produkten, in denen sie eingesetzt werden, in der Regel nicht als Einzelstoff vor, sondern als Gemisch von Alkylbenzolen mit unterschiedlicher Seitenkettenlänge sowie als Stellungsisomeren. Praktisch ist daher stets von einer Mischexposition gegenüber zahlreichen Vertretern dieser Stoffgruppe auszugehen.

### 1 Stoffidentifizierung

Typische Vertreter der C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole sind Isopropylbenzol (Cumol), Ethylmethylbenzole, Trimethylbenzole (TMB) und Butylbenzole. Angaben zur Stoffbezeichnung sowie physikalische und chemische Kenndaten ausgewählter Vertreter der Stoffgruppe sind in **Tab. 1** zusammengestellt.

Summenformel: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, 3 ≤ n ≤ 9

Strukturformel:



### 1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften [1 - 6]

Umrechnung (bei 25 °C):

C<sub>9</sub>-Alkylbenzole: 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,2 ppm,

1 ppm = 4,9 mg/m<sup>3</sup>

C<sub>10</sub>-Alkylbenzole: 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,18 ppm,

1 ppm = 5,5 mg/m<sup>3</sup>

C<sub>11</sub>-Alkylbenzole: 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,16 ppm,

1 ppm = 6,1 mg/m<sup>3</sup>

C<sub>12</sub>-Alkylbenzole: 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,15 ppm,

1 ppm = 6,6 mg/m<sup>3</sup>

C<sub>13</sub>-Alkylbenzole: 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,14 ppm,

1 ppm = 7,2 mg/m<sup>3</sup>

C<sub>14</sub>-Alkylbenzole: 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,13 ppm,

1 ppm = 7,8 mg/m<sup>3</sup>

C<sub>15</sub>-Alkylbenzole: 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,12 ppm,

1 ppm = 8,4 mg/m<sup>3</sup>

### 1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole und deren Gemische sind farblose Flüssigkeiten mit sehr geringer Wasserlöslichkeit und zumeist charakteristischem „Lösemittelgeruch“. Einzelne Vertreter dieser Stoffgruppe wie das Terpendeivat 4-Isopropyltoluol (p-Cymol) treten als natürliche Bestandteile in Pflanzen auf. Insgesamt spielen die natürlichen Vorkommen solcher Alkylbenzole für die Exposition des Menschen jedoch eine untergeordnete Rolle.

Technisches Isopropylbenzol ist eine wichtige Industriechemikalie, die durch Umsetzung von Benzol mit Propen ge-

wonnen und zum überwiegenden Teil über Cumolhydroperoxid weiter zu Phenol und Propanon verarbeitet wird. Aus Erdöldestillaten gewonnene oder auch synthetisch hergestellte Gemische von C<sub>9</sub> – C<sub>15</sub>-Alkylbenzolen finden sich als Bestandteile komplexer Kohlenwasserstoffgemische insbesondere in Lösungsmitteln wie z. B. Farbverdünnern, Farben und Lacken. Trotz der Bestrebungen, den Gehalt an Aromaten, u. a. aufgrund des unangenehmen Geruchs vieler dieser Verbindungen, in Kohlenwasserstofflösungsmitteln zu vermindern und auf aromatenarme Gemische auszuweichen, sind Alkylbenzole als flüchtige Verbindungen in der Innenraumluft von Haushalten und Büroräumen nach wie vor oft nachweisbar [7]. Dabei dominieren sowohl hinsichtlich der mittleren Höhe der Konzentration und der Spitzenwerte als auch hinsichtlich der Häufigkeit des Nachweises die Vertreter mit kürzerer Seitenkette (besonders C<sub>9</sub>-Alkylbenzole) gegenüber den höheren Vertretern (C<sub>11</sub> – C<sub>15</sub>-Alkylbenzole).

### 2 Exposition

Eine Exposition der Allgemeinbevölkerung gegenüber C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzolen erfolgt zum weit überwiegenden Teil in gasförmiger Form über die Atemwege, daneben kann es bei Verwendung entsprechender Produkte auch zur Aufnahme in flüssiger Form über die Haut kommen.

**Tab. 1** Kenndaten sowie physikalische und chemische Eigenschaften ausgewählter Alkylbenzole

	Isopropylbenzol	Trimethylbenzol (TMB)		
		1,2,3-TMB	1,2,4-TMB	1,3,5-TMB
Synonyme	Cumol, 2-Phenylpropan	Hemimelliten	Pseudocumol	Mesitylen
CLP-Index-Nr.	601-024-00-X	k.A.	601-043-00-3	601-025-00-5
EG-Nr.	202-704-5	Alle Isomere: k.A.		
		208-394-8	202-436-9	203-604-4
CAS-Nr.	98-82-8	Alle Isomere: 247-099-9		
		526-73-8	95-63-6	108-67-8
Molekulargewicht (g/mol)	120,19	Alle Isomere: 25551-13-7		
		120,19	120,19	120,19
Schmelzpunkt (°C)	-96	-25,4	-43,7	-44,7
Siedepunkt bei 1013 hPa (°C)	152	176	169	165
Dampfdruck (hPa)	4,3 (20 °C)	2,33 (34,9 °C)	2,71 (25 °C)	3,2 (25 °C)
Relative Gasdichte (Luft = 1)	4,2	4,2	4,2	4,2
Wasserlöslichkeit bei 25 °C (mg/l)	61,3	k. A.	57	48,2
Verteilungskoeffizient $\lg K_{\text{Octanol/Wasser}}$	3,66	k. A.	3,63	3,42

Zum Vorkommen verschiedener dieser Alkylbenzole in der Luft von Wohnungen, Schulen und Kindergärten in Deutschland liegen einige Angaben vor (■ **Tab. 2**). Die höchsten Medianwerte und auch die höchsten Spitzenbelastungen erreicht in diesen Untersuchungen das 1,2,4-Trimethylbenzol. Auch die Konzentration von 3- und 4-Ethyltoluol lag bei den meisten Untersuchungen über denen der anderen C<sub>9</sub>-Alkylbenzole, bei denen die Konzentration in vielen Fällen nicht die Nachweisgrenze (meist 1 µg/m<sup>3</sup>) erreichte. Für die C<sub>9</sub>-Alkylbenzole deutet sich eine Tendenz zu niedrigeren Werten in jüngeren Untersuchungen an. Die höheren Alkylbenzole (≥ C<sub>10</sub>-Alkylbenzole) wurden in nur so wenigen Fällen in der Raumluft gefunden, dass über eine zeitliche Tendenz bei diesen Vertretern keine Aussagen getroffen werden können.

Im Erwachsenen-Umwelt-Survey wurden die Konzentrationen aller C<sub>9</sub>-Alkylbenzole mit personengebundenen Passivsammlern über einen Zeitraum von sieben Tagen ermittelt. Die Werte spiegeln die Belastung in Innenräumen und der Außenluft wider [8]. Im Allgemeinen lagen die in dieser Untersuchung für die C<sub>9</sub>-Alkylbenzole bestimmten Medianwerte etwa um das Zwei- bis Achtfache über denen, die in Innenräumen ermittelt wurden, bei den 95. Perzentilen und den Maximalwerten waren die Unterschiede geringer.

### 3 Toxikokinetik

#### 3.1 Aufnahme und Verteilung

C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole werden inhalativ sowie – in flüssiger Form – oral und auch dermal gut aufgenommen [14]. Quantitative Angaben liegen jedoch nur für wenige Einzelstoffe vor. Aus den in ■ **Tab. 3** genannten Werten ergibt sich, dass in Untersuchungen an Probanden 50 - 70% des angebotenen Alkylbenzols über die Atemwege aufgenommen wurde. Untersuchungen mit inhalativer Exposition (80 min, "nose only") von Ratten gegenüber 1,2,4-Trimethylbenzol ergaben, dass die prozentuale Aufnahme des Stoffs mit steigender Konzentration in der Einatemluft von 70 - 80% bei 5 mg/m<sup>3</sup> auf 40 - 50% bei 5000 mg/m<sup>3</sup> sank [15].

In den Körper aufgenommenen C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole sind in allen Organen nachweisbar. Dabei ist die Konzentration in den inneren Organen vergleichbar der im Blut oder etwas höher, die höchsten Konzentrationen werden erwartungsgemäß im Fettgewebe erreicht [20]. Im Falle des Isopropylbenzols konnte in einer neueren Untersuchung gezeigt werden, dass bei Mäusen im Unterschied zu Ratten hohe Konzentrationen im Lungengewebe erreicht werden [21]. Auch hier liegen für die höheren Vertreter der Stoffgruppe kaum Daten vor. In einer Untersuchung

an männlichen Ratten waren nach 3-tägiger Exposition gegenüber 500 mg/m<sup>3</sup> 1,2,4-Trimethylbenzol oder tert-Butylbenzol die Konzentrationen beider Stoffe im Blut bzw. in den inneren Organen mit Ausnahme der Niere jeweils vergleichbar hoch [14, 22]. 4-tert-Butyltoluol erreichte sofort nach Beginn der inhalativen Aufnahme bei Ratten eine hohe Konzentration im zentralen Nervensystem (ZNS), der eine Umverteilung in Leber, Galle und Niere und später in Haut und Fettgewebe folgte [23].

#### 3.2 Metabolismus und Ausscheidung

Die Metabolisierung von Alkylbenzolen erfolgt durch mikrosomale P450-Monooxygenasen. Dabei kommt es in erster Linie zur Oxidation in der oder den Seitenketten und nur in geringem Umfang zu einer Hydroxylierung des aromatischen Rings. Für mehrere Alkylbenzole wurde nachgewiesen, dass diese Cytochrom P450 und damit ihren eigenen Metabolismus induzieren [15].

In einer neueren Untersuchung zum Metabolismus von Isopropylbenzol in Ratten und Mäusen konnten insgesamt 16 Metabolite identifiziert werden. Neben unverändertem Isopropylbenzol wurde in der Atemluft auch ein geringer Anteil (ca. 4%) an α-Methylstyrol als bisher nicht be-

kanntem Isopropylbenzolmetaboliten nachgewiesen. Es wird vermutet, dass diese ungesättigte Verbindung durch Wasserabspaltung aus dem quantitativ wichtigsten Primärmetaboliten 2-Phenyl-2-propanol gebildet wird, der einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt, letztendlich aber als Glukuronid mit dem Urin ausgeschieden wird. Als Nebenprodukte der Seitenkettenoxidation wurden 2-Phenylpropionsäure und deren Glycinkonjugat sowie Phenylmalonsäure nachgewiesen. Neben der Seitenkettenreaktion erfolgt eine Hydroxylierung des aromatischen Rings, wobei die gebildeten Produkte 2-(2-Hydroxy-2-propyl)phenylsulfat und 4-(2-Hydroxy-2-propyl)phenylsulfat ausgeschieden werden. Es wird diskutiert, dass aus den unkonjugierten Hydroxypropylphenolen in der Zelle durch Wasserabspaltung Chinonmethide als ungesättigte reaktive und möglicherweise zytotoxische Metabolite gebildet werden könnten [21].

Im Falle der Trimethylbenzole erfolgt der Abbau durch Oxidation einer Methylgruppe zu den entsprechenden Carbonsäuren, die nach Konjugation mit Glycin in Form der Dimethylhippursäuren mit dem Urin ausgeschieden werden. Bei hohen Expositionskonzentrationen (150 mg/m<sup>3</sup>) wurde aus Studien an Probanden auf eine Akkumulation der unveränderten Ausgangssubstanz geschlossen. Im Tierversuch wurden außerdem als Metabolite Methylphthalsäuren, konjugierte Dimethylbenzylalkohole und, als Ergebnis der Ringhydroxylierung, Trimethylphenole gefunden [15].

Für die höheren Alkylbenzole liegen nur wenige Daten vor. 4-tert-Butyltoluol wurde von Ratten und Meerschweinchen sowohl in der Butyl- wie auch der Methylgruppe unter Bildung von Alkoholen und Carbonsäuren oxidiert. Die Ausscheidung erfolgte in erster Linie im Urin, bei Ratten in Form von p-tert-Butylbenzoesäure sowie 2-(p-Carboxyphenyl)-2-methylpropan-1-ol, bei Meerschweinchen in Form des Glycin-Carbonsäurekonjugats p-tert-Butylhippursäure [24]. Für 1,2-Diethylbenzol und 1,2,4-Triethylbenzol wird eine Oxidation in den Seitenketten unter Bildung von Diketonen angenommen [25].

Die Ausscheidung der Alkylbenzole erfolgt somit zum geringen Teil über die

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:1201–1214 DOI 10.1007/s00103-012-1524-1  
© Springer-Verlag 2012

## Richtwerte für C<sub>9</sub> – C<sub>15</sub>-Alkylbenzole in der Innenraumluft

### Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung setzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden Richtwerte für die Innenraumluft fest. Für eine gesundheitliche Bewertung von C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzolen in der Innenraumluft liegen keine hinreichend aussagekräftigen Humanstudien vor. Die Ableitung der Richtwerte stützt sich daher auf tierexperimentelle Untersuchungen mit inhalativer Exposition gegenüber einzelnen Alkylbenzolen. Als Basis der Ableitung zieht die Arbeitsgruppe die toxischen Wirkungen in der Nasenschleimhaut von Ratten heran, die nach chronischer inhalativer Exposition gegenüber Isopropylbenzol beobachtet wurden. Als BMCL<sub>10</sub> wurde eine Konzentration von 370 mg/m<sup>3</sup> ermittelt. Nach Umrechnung auf kontinuierliche Exposition und mit einem Extrapolationsfaktor von 2,5 für Interspeziesunterschiede, von 10

für interindividuelle Variabilität sowie einem Faktor von 2 zur Berücksichtigung der im Vergleich mit Erwachsenen höheren Atemrate von Kindern ergibt sich ein Richtwert II (Gefahrenwert) von 1 mg Isopropylbenzol/m<sup>3</sup> und ein Richtwert I (Vorsorgewert) von 0,1 mg Isopropylbenzol/m<sup>3</sup> Innenraumluft. Zu gleichen Richtwerten führt auch die Bewertung der Toxizität von Trimethylbenzolen; für höhere Alkylbenzole reicht die Datenbasis für die Ableitung spezifischer Werte nicht aus. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte legt daher die genannten Richtwerte auch für die Summe der C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole in der Innenraumluft fest.

### Schlüsselwörter

Isopropylbenzol - C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole - Innenraumluft - Atemwegtoxizität - BMCL<sub>10</sub> - Richtwert

## Indoor air guide values for C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub> alkylbenzenes

### Abstract

The German Ad-hoc Working Group on Indoor Guidelines of the Indoor Air Hygiene Committee and of the Supreme State Health Authorities is issuing indoor air guide values to protect public health. The data base of human studies is insufficient for the health evaluation of C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-alkylbenzenes in indoor air. Therefore, indoor air guide values are based on animal studies with inhalation exposure to individual alkylbenzenes. The guide values are derived from a chronic inhalation study with isopropylbenzene in rats, in which toxic effects in the nasal respiratory epithelium were observed. A BMCL<sub>10</sub> of 370 mg/m<sup>3</sup> was calculated. Extrapolation to continuous exposure, applying an interspecies factor of 2.5, a factor of 10 for interindividual variability, and a factor of 2 to account for

the higher respiratory rate of children compared to adults, a health hazard guide value (RW II) of 1 mg isopropylbenzene/m<sup>3</sup> indoor air is obtained. A health precaution guide value of 0.1 mg isopropylbenzene/m<sup>3</sup> indoor air is recommended. Same values were derived on the basis of toxic effects of trimethylbenzenes; the data base is insufficient for the derivation of specific indoor air guide values for higher alkylbenzenes. Therefore, the Ad-hoc Working Group is issuing the indoor air guide values for the sum of C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub> alkylbenzenes.

### Keywords

Isopropylbenzene - C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub> alkylbenzenes - indoor air - respiratory toxicity - BMCL<sub>10</sub> - guide value

Lunge in Form der unveränderten Ausgangssubstanz bzw., im Falle von Isopropylbenzol, auch als Metabolit α-Methylstyrol, zum überwiegenden Teil aber in Form wasserlöslicher Oxidationsprodukte im Urin [21, 26, 27]. Beim Menschen wurde nach Aufnahme von Alkylbenzolgemischen eine weitgehende Elimination

aus dem Blut innerhalb von 24 h beobachtet [2, 28, 29].

## 4 Wirkungen

Eine Exposition des Menschen gegenüber C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzolen erfolgt zumeist nicht gegenüber dieser Stoffgruppe allein,

**Tab. 2** Median/95. Perzentil/Maximum der Konzentration ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) ausgewählter  $\text{C}_9$ - $\text{C}_{15}$ -Alkylbenzole in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen; in Klammern Zahl der Proben/Zahl der Messwerte über Bestimmungsgrenze, sofern angegeben.

Substanz	Büroräume/ AGÖF, 2002 – 2006 [9]	Klassenzim- mer/AGÖF, 2002 – 2006 [9]	Schlaf- und Bü- wohnzimmer/ AGÖF, 2002 – 2006 [9]	Wohn- und Bü- roräume/RKI 1999 – 2003 [10]	n.a./B.A.U.CH. 1989 – 1999 [10]*	Umwelt-Survey 1985/86 [11]	n.a./GFU/ n.a.	Wohnungen, S-H, 2000 – 2001 [12]**	Wohnungen, KUS 2003 – 2006 [7]	Schulen und Kindergärten, S-H, 2005 – 2007 [13]
n-Propylbenzol	0,5/5,2/609 (935/374)	0,5/4/63 (278/86)	0,5/7/143 (603/250)	1/4,8/33 (50/28)	<1/13/n.a. (247)	$\Sigma$ : 3,5/13,89 (479)		0,6/1,4/2 (64)	<1/2,6/14,4 (555/100)	<1/2/29 (285/60)
i-Propylbenzol	0,5/2,9/227 (842/214)	0,5/4/23 (239/58)	0,5/3/34 (524/127)	<1/1,7/9 (49/8)	<1/4/n.a. (203)		<BG/7/n.a. (606)		<1/1,3/3,7 (555/39)	<2/<2/3 (285/6)
2-Ethyltoluol	0,5/7/620 (776/306)	0,5/4,2/43 (177/68)	0,5/9,1/144 (510/207)	1/14/88 (51/31)	<1/12/n.a. (200)	2,4/12/103 (479)	<BG/13/n.a. (771)	0,58/1,1/1,8 (57)	<1/2,3/13,6 (555/78)	<1/2,7/25 (285/71)
3-Ethyltoluol	1,3/16,7/280 (493/355)	1,0/4/36,7 (95/58)	1,1/12/75 (215/139)	$\Sigma$ : 2/17/102 (51/47)	$\Sigma$ : <1/40/n.a. (242)	$\Sigma$ : 5,8/24/229 (479)	$\Sigma$ : <BG/47/n.a. (771)		<1/5,5/41,2 (555/216)	<1/5/51 (285/128)
4-Ethyltoluol	0,9/9,1/1049 (488/224)	0,5/2/15,9 (91/32)	1/6,2/31 (206/88)						<1/2,6/19,7 (555/78)	<2/<2/18 (285/11)
1,2,3-Trimethyl- benzol	0,5/5,8/282 (852/383)	0,5/7/120 (242/106)	0,5/10/136 (549/248)	1/6,4/15 (51/29)	<1/19/n.a. (275)	2,4/9/83 (479)	<BG/12/n.a. (771)		<1/2,9/12,3 (555/111)	<2/<2/20 (285/6)
1,2,4-Trimethyl- benzol	2/24,5/2130 (937/838)	2/23/280 (281/221)	2/33,5/528 (607/498)	3/18,8/98 (51/48)	4/55/n.a. (394)	6,3/27/312 (479)	4/54/n.a. (771)	1,3/3,5/7,9 (59)	1,5/10,3/58,8 (555/377)	1/8/109 (285/177)
1,3,5-Trimethyl- benzol	0,9/7/793 (931/449)	0,5/7/73 (281/120)	0,5/9/174 (603/259)	1/4,6/34 (51/28)	<1/17/n.a. (392)	2,3/11/111 (479)	1/17/n.a. (771)	0,65/1,2/1,9 (66)	<1/2,9/24,3 (555/105)	<1/2/26 (285/66)
1,2,4,5-Tetra- methylbenzol	0,5/1,6/13 (552/49)	0,5/2/5 (69/5)	0,5/3/39 (383/45)	<1/1,4/3 (50/6)						
1,2,3,5-Tetra- methylbenzol	0,5/0,9/2 (43/3)	0,5/0,6/1,2 (17/1)	0,5/0,5/7 (48/2)	<1/1,4/1,4 (11/1)						
n-Butylbenzol	0,5/2,5/71 (480/51)	0,5/1,4/5,9 (101/10)	0,5/2,5/5,6 (193/16)							
1,4-Diethyl- benzol	0,5/2,5/2,5 (13/0)	0,5/8,7/10 (4/1)	0,5/0,5/0,5 (19/0)							
2-Isopropyl- toluol	0,5/0,5/0,5 (127/0)	0,5/0,5/1 (61/1)	0,5/0,5/0,5 (52/0)							
3-Isopropyl- toluol	0,5/1/2 (127/16)	0,5/2/2 (61/10)	0,5/1,5/11 (52/6)							
4-Isopropyl- toluol	0,5/4/39 (673/245)	0,5/3,8/23,6 (126/48)	1/9/57 (422/272)	2/7,8/13 (39/27)						
Hexylbenzol	0,5/1,2/1,6 (9/1)	0,5/0,5/0,5 (2/0)	0,5/0,5/0,5 (19/0)							
1,3-Diisopropyl- benzol	0,7/0,9/3 (408/7)	0,5/0,9/4,6 (44/1)	0,7/1/2,5 (170/1)	o. Sp.:						
1,4-Diisopropyl- benzol	0,7/0,9/2,5 (353/0)	0,7/0,9/1,9 (37/1)	0,7/1/2,5 (118/0)	<1/<1/1 (39/27)						
Octylbenzol und Isomere	0,5/0,5/0,5 (43/0)	0,5/0,5/0,5 (19/0)	0,5/0,5/0,5 (35/0)							

\*n.a.: nicht angegeben; \*\*: Median/90. Perzentil / Max.; o. Sp.: ohne Spezifizierung der Isomeren

**Tab. 3** Aufnahme von C<sub>9</sub>-Alkylbenzolen über die Atemwege beim Menschen

Substanz	Exposition	Aufnahme	Ref.
Isopropylbenzol	240 – 720 mg/m <sup>3</sup> , 8 h	50 % (anfangs 64 %, am Ende 45 %)	[16]
1,2,4-Trimethylbenzol	150 mg/m <sup>3</sup> , 8 h, 50 W Belastung 125 mg/m <sup>3</sup> , 2 h 10 mg/m <sup>3</sup> , 2 h	68 % 64 % 64 %	[17 - 19]
1,3,5-Trimethylbenzol	150 mg/m <sup>3</sup> , 8 h 125 mg/m <sup>3</sup> , 2 h	67 % 62 %	[17 - 19]
1,2,3-Trimethylbenzol	150 mg/m <sup>3</sup> , 8 h 125 mg/m <sup>3</sup> , 2 h	71 % 56 %	[17 - 19]

sondern oft im Gemisch mit anderen, aliphatischen und cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffgemischen wie z. B. in den White Spirits [30]. Belegt ist insbesondere die akute depressorische Wirkung dieser Gemische auf das zentrale Nervensystem. Für eine Ableitung von toxikologisch begründeten Richtwerten für C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole können Befunde von Studien mit derartiger Mischexposition jedoch nicht herangezogen werden. Über die gesundheitlichen Wirkungen von C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzolgemischen oder Einzelstoffen ohne gleichzeitige Anwesenheit anderer Kohlenwasserstoffe liegen nur wenige Untersuchungen beim Menschen vor.

Für die Bewertung der Toxizität muss daher auf vorliegende tierexperimentelle Befunde zurückgegriffen werden. Neben wenigen Untersuchungen mit bewertungsrelevanten Gemischen von Alkylbenzolen liegen vor allem Befunde zu Isopropylbenzol und den Trimethylbenzolen als Vertreter dieser Stoffgruppe vor. Im Tierversuch werden außer akuten Wirkungen auf das ZNS [31] chronische neurotoxische und ototoxische Effekte sowie Wirkungen auf innere Organe, insbesondere Leber und Niere beobachtet, aber auch lokal schädigende Wirkungen auf die Atemwege, die z. T. mit der Ausbildung von Neoplasien einhergehen.

## 4.1 Irritative Wirkungen

### Propylbenzole

Nach zusammenfassend berichteten Angaben führen 1480-1970 mg Isopropylbenzol/m<sup>3</sup> beim Menschen zu starken Reizwirkungen an den Augen und im oberen Atemtrakt [2].

Im Tierversuch mit Swiss-Mäusen wurde die sensorische Wirkung, die durch eine

Reizung des Trigeminus in der Nasenschleimhaut verursacht wird, anhand der Abnahme der Respirationsrate und Veränderungen von Atemvolumen und expiratorischer Flussrate untersucht (Alarie-Test). Für Isopropylbenzol wurden bei 30-minütiger Exposition von Mäusen RD<sub>50</sub>-Werte 10125 mg/m<sup>3</sup> und 12250 mg/m<sup>3</sup> ermittelt [2]. Für n-Propylbenzol wurde ein RD<sub>50</sub> (Maus) von 7500 mg/m<sup>3</sup> berichtet [32]).

### Trimethylbenzole

Die in Untersuchungen an Mäusen bestimmten RD<sub>50</sub>-Werte für 1,2,4-, 1,3,5- und 1,2,3-TMB liegen mit 2840 mg/m<sup>3</sup>, 2550 mg/m<sup>3</sup>, 2660 mg/m<sup>3</sup> nahe beieinander [3]. Sie liegen damit etwas tiefer als die Werte für Propylbenzole.

### C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole

Für 4-tert-Butylbenzol wird zusammenfassend berichtet, dass 30 mg/m<sup>3</sup> bei Einzelpersonen zu einer leichten subjektiven Reizwirkung am Auge führten und ab 485 mg/m<sup>3</sup> auch mäßige Augenreizung auftrat. Subjektive Schleimhautreizung der Nase wurde ab 60 mg/m<sup>3</sup> angegeben, Rachenreizung ab 364 mg/m<sup>3</sup> [33].

Bei kontrollierter Exposition von Versuchspersonen gegenüber jeweils annähernd mit Dampf gesättigter Atmosphäre gaben 75% der Probanden an, bei 2155 mg/m<sup>3</sup> Pentylbenzol eine Augenreizung wahrzunehmen, etwa 50% nahmen 850 mg/m<sup>3</sup> Hexylbenzol wahr und weniger als 10% 198 mg/m<sup>3</sup> Heptylbenzol. Ergänzende Untersuchungen wiesen darauf hin, dass die Nichtwahrnehmbarkeit von Heptylbenzol nicht durch die geringere Stoffkonzentration in der Luft bedingt wird, sondern durch die Molekülgröße [34].

Für C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylbenzole wurden folgende RD<sub>50</sub>-Werte für sensorische Reizung im Alaritetest an Mäusen bestimmt [35]: n-Butylbenzol 3900 mg/m<sup>3</sup>, tert-Butylbenzol 4170 mg/m<sup>3</sup>, n-Amylbenzol 1400 mg/m<sup>3</sup>, p-tert-Butyltoluol 2185 mg/m<sup>3</sup>, n-Hexylbenzol 830 mg/m<sup>3</sup>. Diese Daten weisen darauf hin, dass die Potenz der Alkylbenzole, die Respirationsrate aufgrund der sensorischen Reizung zu hemmen, mit steigender Zahl an Kohlenstoffatomen in den Alkylketten zunimmt.

## 4.2 Systemisch-toxische Wirkungen

### Propylbenzole

Über systemisch-toxische Wirkungen beim Menschen liegen keine Angaben vor. In einer subchronischen Inhalationsstudie mit Isopropylbenzol an F344-Ratten mit Exposition gegenüber 0, 246, 492, 2438, 5909 mg/m<sup>3</sup> für 6 h/d, 5 d/Woche über 13 Wochen zeigten sich in der höchsten Dosierung in beiden Geschlechtern erhöhte Nieren- und Nebennierengewichte, die sich auch vier Wochen nach Ende der Exposition nicht vollständig normalisiert hatten. Neurotoxikologische oder neurophysiologische Veränderungen traten nicht auf. Die einzigen histologischen Organveränderungen betrafen die Nieren bei männlichen Ratten. Die beobachteten Schäden waren in Einklang mit der bekannten geschlechts- und artspezifischen α<sub>2</sub>-Globulin-assoziierten Nephropathie und sind daher für den Menschen nicht bewertungsrelevant [36].

In einer neueren subchronischen NTP-Studie war ab 1230 mg Isopropylbenzol/m<sup>3</sup> ebenfalls das Nieren- und auch das Lebergewicht männlicher Ratten erhöht, bei 4920 mg/m<sup>3</sup> auch das Lebergewicht weiblicher Tiere. Anzeichen der α<sub>2</sub>-Globulin-assoziierten Nephropathie bei Männchen waren ab 615 mg/m<sup>3</sup> nachweisbar. Ab 1230 mg/m<sup>3</sup> waren außerdem in beiden Geschlechtern dosisabhängig verminderte Aktivitäten von Leberenzymen (ALAT, SDH, AP) im Serum nachweisbar. Bei männlichen Mäusen war ab 615 mg/m<sup>3</sup> das relative Lebergewicht erhöht, ab 5910 mg/m<sup>3</sup> fanden sich Anzeichen einer minimalen Nekrose von Leberzellen. Bei weiblichen Mäusen waren fokale chronische Entzündungen mit Lymphozytenan-

sammlungen in der Leber bereits ab der niedrigsten Konzentration von 246 mg/m<sup>3</sup> nachweisbar [37].

Nach subchronischer Exposition traten weder bei Ratten noch bei Mäusen Veränderungen im respiratorischen oder olfaktorischen Epithel der Nase oder der Lunge auf. Derartige Effekte in Form von Hyper- und Metaplasien, Atrophien und Entzündungen, verbunden mit neoplastischen Veränderungen, waren jedoch nach chronischer Exposition nachweisbar [37] (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Untersuchung an männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurde die Ototoxizität von 21 Alkyl- und Alkenylbenzolen verglichen<sup>1</sup>. Nach subakuter oraler Verabreichung (Schlundsonde, 2 ml/kg • d in Öl, 5 d/Woche, 2 Wochen) zeigte n-Propylbenzol eine im Vergleich zu den stark wirksamen Stoffen Ethylbenzol oder Styrol mäßig ototoxische Wirkung. Bis auf das 2-Propenylbenzol (Allylbenzol), das stark ototoxisch war, konnte bei den übrigen untersuchten C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzolen keine derartige Wirkung festgestellt werden [38].

### Trimethylbenzole

In einer Untersuchung an 27 Malern, die im Mittel sieben Jahre lang den Dämpfen eines Farbverdünners ausgesetzt waren, wurde über vermehrt auftretende zentralnervöse Wirkungen wie Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Benommenheit während der Tätigkeit berichtet. Außerdem wurden asthmatische Bronchitiden und Blutbildveränderungen (verlängerte Blutgerinnungszeit, verminderte Thrombozytenzahl im Blut) festgestellt. Der Farbverdünner enthielt über 50% 1,2,4-TMB und über 30% 1,3,5-TMB, außerdem 1,2,3-TMB sowie die drei isomeren Methylethylbenzole. Halbquantitative Messungen ergaben Expositionshöhen zwischen 50 – 295 mg/m<sup>3</sup>. Es ist unklar, ob der Farbverdünner Benzol ent-

hielt, dessen hämatotoxische Wirkung bekannt ist. Wegen der ungenauen Bestimmung der Exposition, der fraglichen Beteiligung von Benzol und der Exposition gegenüber anderen Lösemitteln (Terpeninöl, Lackbenzin) sind die Befunde nicht bewertbar [15, 20].

In Tierversuchen konnten keine konsistenten Blutbildveränderungen nach TMB-Exposition festgestellt werden. Es liegen mehrere subakute und subchronische Studien an Wistar-Ratten vor, in denen die Tiere 6 h/d, 5 d/Woche gegenüber 123, 490 bzw. 1230 mg/m<sup>3</sup> TMB exponiert wurden [39 - 44]. Demnach zeigten sich im Falle von 1,2,4-TMB nach subchronischer Exposition ab 490 mg/m<sup>3</sup> leichte Veränderungen im unteren Atemtrakt (Proliferation des peribronchialen lymphatischen Gewebes und Lymphozyteninfiltration). Organengewichte und Körpergewicht wurden nicht beeinflusst. Bei allen Konzentrationen war die Aktivität der Sorbitoldehydrogenase im Plasma schwach erhöht, wobei diese Veränderung auf die männlichen Tiere beschränkt war [40]. In einer entsprechenden Studie mit 1,2,3-TMB zeigten sich entsprechende Veränderungen im unteren Atemtrakt, hämatologische Veränderungen und ein erhöhtes relatives Lebergewicht bei männlichen Ratten nur bei der höchsten Konzentration von 1230 mg/m<sup>3</sup>, bei der außerdem im Plasma die Aktivität der Sorbitoldehydrogenase bei den Männchen und der alkalischen Phosphatase bei den Weibchen schwach erhöht war [39].

In einer subakuten neurotoxicologischen Studie mit 1,2,4-TMB wurde bei Verhaltenstests 14 und 54 Tage nach Ende der Exposition ab 490 mg/m<sup>3</sup> über Veränderungen (veränderte Spontanaktivität, verminderte Schmerzempfindlichkeit) berichtet; dabei waren die Veränderungen bei der höheren Konzentration weniger ausgeprägt [44]. Nach entsprechender Exposition gegenüber 1,2,3-TMB wurden bei 123 und 490 mg/m<sup>3</sup>, nicht aber bei der höchsten Konzentration von 1230 mg/m<sup>3</sup> Verschlechterungen im Test auf Langzeitgedächtniswirkungen beschrieben [43]. In einer weiteren Studie mit 1,3,5-TMB wurden ebenfalls Wirkungen bei 123 mg/m<sup>3</sup> beschrieben, die jedoch schwächer waren als im Falle

von 1,2,4-TMB [42]. Insgesamt kommen alle diese Studien somit zu dem Ergebnis, dass TMB länger anhaltende Beeinträchtigungen neurologischer Funktionen hervorrufen kann; allerdings erschweren die unklaren Dosis-Wirkungs-Beziehungen eine Bewertung der Befunde.

Zur Toxizität bewertungsrelevanter Gemische liegen einige wenige Untersuchungen an High Flash Aromatic Naphtha vor (HFAN, vorwiegend C<sub>9</sub>-Alkylaromaten: 40 – 55% Trimethylbenzole, etwa 28% Ethyltoluole, ca. 3% i- und 4% n-Propylbenzol). In einer subchronischen Inhalationsstudie (0, 490, 2540, 7360 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/d, 5 d/Woche, 90 d) zur Neurotoxizität an männlichen Ratten war bei der höchsten Konzentration die Gewichtszunahme vermindert, histologische Veränderungen im Nervengewebe oder Verhaltensanomalien in monatlich durchgeführten Standardtests (FOB) zeigten sich nicht [45 - 47].

### Höhere Alkylbenzole

4-tert-Butyltoluol führte nach zusammenfassenden Angaben bei subchronischer inhalativer Exposition von Ratten (7 h/d, 5 d/Woche, 5 – 26 Wochen) mit 0, 150, 300 mg/m<sup>3</sup> neben Anzeichen von Augenreizung und einer leicht verminderten Respirationsrate zu erhöhtem Leber- und Nierengewicht. Weitere Wirkungen wurden bei 150 mg/m<sup>3</sup> nicht beschrieben, bei der höheren Konzentration traten bei einigen wenigen Tieren Anzeichen neurotoxischer Effekte (Spastizität, Muskelschwäche) auf [33].

In einer Untersuchung auf neurologische Wirkungen von 4-tert-Butyltoluol zeigten sich bei Long-Evans-Ratten nach subakuter Exposition (6 h/d, 7 d/Woche, 4 Wochen) gegenüber 0, 120, 240 mg/m<sup>3</sup> keine Veränderungen licht- oder somatosensorisch evozierter Potenziale oder der Hörschwelle und keine Anzeichen von Änderungen in Verhaltenstests. Fünf Monate nach Expositionsende waren einige neurochemische Parameter im Gehirn verändert (Gehalt an Noradrenalin, Aktivität synaptosomaler Cholinacetyltransferase, Gehalt an synaptosomalem Protein), die Adversität dieser Änderungen ist unklar [49].

Nach 18 Wochen inhalativer Exposition mit einem technischen Gemisch von

<sup>1</sup> Es wurden folgende Stoffe untersucht (+/++/+++ : wenig/ mäßig/ stark ototoxisch, -: nicht ototoxisch): Allylbenzol (+++), Ethylbenzol (+++), Styrol (+++), n-Propylbenzol (+++), p-Xylol (++), Toluol (++), trans-β-Methylstyrol (++), α-Methylstyrol (+); o- und m-Xylol, i-Propylbenzol, n-, sec-, i- und tert-Butylbenzol, 1,4-Diethylbenzol, p-Ethyltoluol, 2-, 3-, und 4-Methylstyrol sowie Benzol (alle -).

Diethylbenzol (2750 – 4950 mg/m<sup>3</sup>, Anteil an 1,2-Diethylbenzol im Gemisch: 6%) traten bei Ratten reduzierte Nervenleitgeschwindigkeiten und weitere Anzeichen einer Neuropathie auf. Weitere Untersuchungen mit oraler Verabreichung der reinen Isomeren (100 mg/kg • d, 5 d/Woche, 8 Wochen) ergaben, dass nur dem 1,2-Diethylbenzol diese Wirkung zukommt, nicht aber dem 1,3- und 1,4-Diethylbenzol [50 - 52].

1,2,4-Triethylbenzol, nicht aber 1,3,5-Triethylbenzol, führte bei oraler Verabreichung (200 oder 400 mg/kg • d, 8 Wochen) wie 1,2-Diethylbenzol zu Anzeichen einer Neuropathie. Die Effekte werden auf eine strukturelle Ähnlichkeit der Metabolite der 1,2-Isomere mit 2,5-Hexandion zurückgeführt, dem bekannten neurotoxischen Metaboliten von n-Hexan [25, 53].

In einer chronischen Inhalationsstudie an Ratten führte ein Gemisch von C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>-Dialkyl und Trialkylbenzolen (0, 450, 900, 1800 mg/m<sup>3</sup>, 6 h/d, 5 d/Woche, 12 Monate) vorübergehend zu verminderter Gewichtszunahme. In der höchsten Dosierung waren bei den männlichen Tieren das Leber- und das Nierengewicht erhöht und verstärkt "aggressives Verhalten" zu beobachten. Andere Veränderungen wurden nicht festgestellt [48].

### 4.3 Reproduktionstoxizität

#### Propylbenzole

Die Exposition trächtiger Ratten (6 h/d, 6. – 15. Tag der Gestation) mit 0, 490, 2460, 5900 mg/m<sup>3</sup> Isopropylbenzol führte ab 2460 mg/m<sup>3</sup> zu maternaler Toxizität (verminderte Futteraufnahme, bei höherer Konzentration auch verminderte Gewichtszunahme und erhöhtes relatives Lebergewicht), jedoch zu keinen Beeinträchtigungen der fötalen Entwicklung oder zu fötoxischen Wirkungen. Das gleiche gilt für Kaninchen, die in derselben Studie untersucht wurden [2].

In einer subchronischen NTP-Studie führte die Exposition ab der niedrigsten Konzentration von 310 mg Isopropylbenzol/m<sup>3</sup> zu einer Veränderung im Östruszyklus weiblicher Ratten: Die Zyklusdauer insgesamt war nicht verändert, doch verbrachten die exponierten Tiere im Unterschied zu den Kontrolltieren einen länge-

ren Teil im Östrus- als im Proöstrusstadium [37].

#### Trimethylbenzole

Untersucht wurde die Wirkung von 1,2,4-TMB sowie von 1,3,5-TMB auf Ratten, die jeweils vom 6. – 20. Tag der Trächtigkeit 6 h/d exponiert wurden. Toxische Wirkungen auf die Muttertiere (verminderte Gewichtszunahme) traten ab 1500 mg 1,3,5-TMB /m<sup>3</sup> bzw. 3000 mg 1,2,4-TMB/m<sup>3</sup> auf, nicht aber bei 500 mg/m<sup>3</sup>. Beide Isomere führten ab 3000 mg/m<sup>3</sup> und somit erst bei maternal toxischen Konzentrationen zu einer verzögerten Gewichtsentwicklung der Nachkommen [54].

#### 1,2-Diethylbenzol

Ratten erhielten per Schlundsonde 0, 5, 15, 25 oder 35 mg 1,2-Diethylbenzol/kg Körpergewicht jeweils vom 6. – 20. Tag der Trächtigkeit. Bereits 15 mg/kg führten bei den Muttertieren zu einer verminderten Gewichtszunahme. Ab dieser Dosis kam es auch zu einer verzögerten Gewichtsentwicklung der Nachkommen [67].

#### C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylbenzolgemische

Die reproduktionstoxische Wirkung eines Alkylbenzolgemisches (HFAN, s. o.) wurde an Mäusen und an Ratten untersucht. Bei CD-1 Mäusen, die vom 6. – 15. Tag der Trächtigkeit gegenüber 0, 500, 2500, 7500 mg HFAN/m<sup>3</sup>, 6 h/d exponiert wurden, wirkte die höchste Konzentration sowohl stark maternal toxisch (Gewichtsverlust, zentralnervöse Symptome, Mortalität) als auch fötoxisch und teratogen (Postimplantationsverluste, vermindertes Geburtsgewicht, verzögerte Knochenentwicklung, vermehrtes Auftreten von Gaumenspalten). Auch bei 2500 mg/m<sup>3</sup> traten noch leichte toxische Wirkungen auf Muttertiere und Nachkommen auf (verzögerte Gewichtsentwicklung), 500 mg/m<sup>3</sup> waren ohne signifikanten Effekt [55]. In einer an Ratten durchgeführten 3-Generationenstudie (Expositions-konzentrationen w. o., 6 h/d, ab 10 – 12 Wochen vor Verpaarung) fanden sich keine konsistenten Hinweise auf reproduktionstoxische Wirkungen. Bei der höchsten Dosierung traten jedoch zumindest in einer Generation systemische und lokal toxische Wirkungen auf (erhöhte Mortalität bei Weibchen,

verminderte Gewichtszunahme, histologische Veränderungen in der Lunge). Außerdem waren in der F2-Generation die Fertilität der Männchen vermindert, in der F0-, F1- und F3-Generation jedoch unbeeinträchtigt, und bei den Weibchen Wurfgröße, Geburtsgewicht und Überlebensrate der Jungtiere vermindert. In der mittleren Dosierung war die Gewichtszunahme bei der F0-Generation verzögert. Die niedrigste Konzentration hatte keine nachweisbaren Wirkungen [55].

In einer weiteren Studie mit einem anderen Gemisch (Armatol, ein Gemisch mit verzweigten Alkylketten, das die Spezifikation eines HFAN erfüllt) wurden Ratten vom 7. – 15. Tag der Trächtigkeit 24h/d gegenüber 0, 590, 980 oder 1960 mg/m<sup>3</sup> exponiert. Alle Konzentrationen führten zu maternaler Toxizität (verminderte Gewichtszunahme), ab 980 mg/m<sup>3</sup> war die Embryonalentwicklung verzögert [46].

### 4.4 Kanzerogenität und Gentoizität

#### Kanzerogenität

Epidemiologische Befunde zu C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzolen liegen nicht vor.

In einer chronischen Toxizitäts- und Kanzerogenitätsstudie des US-amerikanischen nationalen Toxikologieprogramms (NTP) wurden F344/N-Ratten und männliche B6C3F1-Mäuse 2 Jahre lang an 5 d/Woche jeweils 6 h/d gegenüber 0, 1250, 2500, 5000 mg Isopropylbenzol/m<sup>3</sup> und weibliche Mäuse gegenüber 0, 625, 1250, 2500 mg/m<sup>3</sup> exponiert [37]. Bei Ratten führte die Isopropylbenzol-Exposition zu einer Hyperplasie des respiratorischen und olfaktorischen Nasenepithels (LOAEC: 1250 mg/m<sup>3</sup>, keine NOAEC). Neben diesen nicht-kanzerogenen Veränderungen traten im respiratorischen Epithel der Nase Adenome, nicht aber Karzinome auf (Männchen: 0/50, 7/50, 18/49, 10/50; Weibchen: 0/50, 5/48, 4/50, 3/50). Isopropylbenzol führte außerdem bei männlichen Ratten zu Nierenschäden (Hyperplasien der Tubuli und des Übergangsepithels) einschließlich Adenomen und Karzinomen (2/50, 5/50, 8/50, 7/50); außerdem war die Inzidenz von Adenomen der Zwischenzellen im Hoden in der höchsten Dosierung

**Tab. 4** Geruchswahrnehmungsschwellen für C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole

Substanz	Geruchswahrnehmungsschwelle (mg/m <sup>3</sup> )	Referenz
n-Propylbenzol	0,02	[60]
i-Propylbenzol	0,04	[60]
1,2,4-Trimethylbenzol	0,6	[60]
1,3,5-Trimethylbenzol	0,8	[60]
1-Methyl-2-Ethylbenzol	0,4	[60]
1-Methyl-3-Ethylbenzol	0,09	[60]
1-Methyl-4-Ethylbenzol	0,04	[60]
1,2-Diethylbenzol	0,05	[60]
1,3-Diethylbenzol	0,4	[60]
1,4-Diethylbenzol	0,002	[60]
n-Butylbenzol	0,05 0,01	[60] [61]
1,2,3,4-Tetramethylbenzol	0,06	[60]
n-Hexylbenzol	0,03	[61]
n-Octylbenzol	0,7	[61]

im Vergleich zur Kontrolle leicht erhöht (36/50, 38/50, 40/50, 46/50).

Bei Mäusen verursachte Isopropylbenzol Hyper- und Metaplasien, Atrophie sowie Entzündungen im respiratorischen bzw. im olfaktorischen Nasenepithel sowie Meta- und Hyperplasien in der Lunge (LOAEC: 625 bzw. 1250 mg/m<sup>3</sup>, keine NOAEC).

Bei männlichen und weiblichen Mäusen wurden vermehrt Adenome und Karzinome der Lunge festgestellt (kombinierte Inzidenz, Männchen: 19/50, 38/50, 42/50, 43/50; Weibchen: 4/50, 31/50, 42/50, 46/50). Diese zeigten bei 52% der Neoplasien Mutationen des p53-Onkogens und in 87% der Neoplasien Mutationen des K-ras-Onkogens (Kontrolle: 0 bzw. 14%).

Bei männlichen Tieren traten nur in der höchsten Dosierung außerdem Hämangiosarkome der Milz (4/50) und Follikelzelladenome der Schilddrüse (3/50) auf. Bei weiblichen Tieren war die Inzidenz von Adenomen und Karzinomen der Leber bei der höchsten Dosierung erhöht (25/50, 26/50, 29/50, 36/50). Bei den Männchen traten bei den beiden höchsten Dosierungen fokale Veränderungen von Leberzellen, aber keine Lebertumoren auf.

Zu anderen C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzolen liegen keine Inhalationsstudien vor. In einer Untersuchung wurde nach oraler Verabreichung von 1,2,4-Trimethylbenzol (Schlundsonde, 800 mg/kg • d, 4 d/Wo-

che, 2 Jahre) eine leichte Zunahme der Gesamtzahl maligner Tumoren bei Sprague-Dawley-Ratten beschrieben, die Inzidenz einzelner Tumoren war nicht erhöht [56].

### Gentoxizität

Isopropylbenzol wirkte *in vitro* in Standardtests an Bakterien und Hefen mit und ohne metabolische Aktivierung sowie im HPRT-Assay an Säugerzellen nicht mutagen und zeigte auch keine klastogene Wirkung. Untersuchungen zur Transformation von BALBc/3T3-Zellen erbrachten keine oder bei bereits hoher Zytotoxizität allenfalls eine fragliche derartige Wirkung.

*In vivo* wurde eine schwache, aber signifikante Erhöhung der Rate an Mikrokernen im Knochenmark von männlichen Ratten nach intraperitonealer Verabreichung beobachtet. Dagegen zeigte sich nach einmaliger oraler oder 3-monatiger inhalativer Exposition von Mäusen keine erhöhte Rate derartiger Mikrokerne. Bei Mäusen ließen sich in den nach inhalativer Exposition auftretenden Tumorzellen allerdings Mutationen in Onkogenen nachweisen [2, 37].

Bei den Trimethylbenzolen stehen einzelnen schwach oder fraglich positiven Befunden zur mutagenen Wirkung auf Bakterien (1,2,3-TMB) sowie Chromosomenaberrationen (1,2,4-TMB) oder Schwesterchromatidaustauschen in Säugerzellen (alle Isomeren) negative Befunde aus anderen Untersuchungen *in vitro*

und fehlende gentoxische Wirkungen *in vivo* gegenüber [15, 47]. Insgesamt lassen die Befunde nicht auf eine gentoxische Wirkung schließen.

C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylbenzolgemische: High Flash Aromatic Naphtha (HFAN) zeigte *in vitro* in Bakterien und Säugerzellen weder mutagene noch klastogene Effekte. Ein *in vivo* am Knochenmark von Mäusen durchgeführter cytogenetischer Test mit Inhalation von HFAN ergab ebenfalls keine Hinweise auf gentoxische Wirkungen [47, 57].

tert-Butylbenzol, 4-tert-Butyltoluol und 1,2,3,5-Tetramethylbenzol wirkten auf Bakterien in An- und Abwesenheit von exogenem metabolischen Aktivierungssystem nicht mutagen [33, 58, 59].

## 4.5 Geruchswahrnehmung

Die Geruchswahrnehmungsschwelle stellt konventionsgemäß diejenige Konzentration dar, bei der die Hälfte der angebotenen Geruchsproben von dem Untersuchungskollektiv wahrgenommen wird. Für eine Reihe von C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzolen wurden die in **Tab. 4** zusammengestellten Geruchswahrnehmungsschwellen ermittelt. Auffallend sind die mit gleicher Methodik ermittelten Unterschiede in der Geruchswahrnehmungsschwelle bei strukturisomeren Alkylbenzolen, wie sie besonders bei den Ethylmethylbenzolen (Ethyltoluolen) auffallen. Für andere Alkylbenzole liegen keine verwertbaren entsprechend ermittelten Werte vor.

## 5 Bewertung

Insgesamt liegen nur sehr wenige toxikologische Befunde am Menschen vor. Für die gesundheitliche Bewertung von C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzolen werden daher die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen herangezogen. Auch hier ist festzustellen, dass nur zu sehr wenigen Einzelstoffen oder Gemischen dieser Stoffgruppe hinreichende Daten vorliegen. Dabei zeigen sich in den betrachteten Endpunkten einige Gemeinsamkeiten, jedoch auch deutliche Unterschiede.

Alle untersuchten Stoffe und Gemische führen bei männlichen Ratten zu Veränderungen der Niere, die von erhöhtem Organgewicht bis hin zu histopathologi-



schen Veränderungen und z. T. zur Bildung von Tumoren reichen. Sofern genauere Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus durchgeführt wurden, waren die beobachteten Veränderungen in Einklang mit der bekannten  $\alpha_2$ -Globulin-assoziierten Nephropathie, die als geschlechts- und speziesspezifische Besonderheit bei männlichen Ratten anzusehen ist und z. B. auch von aliphatischen Kohlenwasserstoffen bekannt ist. Es besteht allgemein Übereinstimmung in der Beurteilung, dass diese Form der Nephropathie für die Bewertung eines Risikos für den Menschen nicht relevant ist.

Alle untersuchten Stoffe und Gemische wirken bei entsprechend hohen Konzentrationen lähmend auf das ZNS und können bei wiederholter Einwirkung zu neurotoxischen Wirkungen führen, wie sie vor allem in Untersuchungen mit Trimethylbenzolen und C<sub>9</sub>-Alkylaromatengemischen beobachtet wurden. Allerdings zeigen sich bei näherer Betrachtung zwischen den einzelnen Stoffen Unterschiede in der Wirkung: Eine ototoxische Wirkung weist unter allen untersuchten C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzolen nur das 2-Propeptylbenzol und - in schwächerem Maß - noch das n-Propylbenzol auf, die übrigen untersuchten Vertreter der C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole waren hier unwirksam.

Im Falle von Isopropylbenzol wurden auf der Grundlage subchronischer Studien an Ratten unspezifische Veränderungen von Organgewichten (Leber und Niere), Leberenzymaktivitäten im Serum und leichte histologische Veränderungen in der Leber als die kritischen Endpunkte angesehen. Dagegen zeigen sich in einer neueren NTP-Studie bei chronischer Exposition von Ratten und Mäusen neben der schädigenden Wirkung auf die Niere männlicher Ratten (s. o.) starke Entzündungserscheinungen (Hyperplasien, Metaplasien, Atrophie) in den Atemwegen und, damit verbunden, vermehrt gutartige Tumoren in der Nase von Ratten sowie bösartige Tumoren in der Lunge von Mäusen sowie Hinweise auf eine tumorigene Wirkung in anderen Organen von Mäusen. Bei subchronischer Exposition wurden derartige Atemwegschäden hingegen noch nicht nachgewiesen.

Für Isopropylbenzol lässt sich aus den vorliegenden Daten zur Gentoxizität in vi-

tro und in vivo kein gentoxisches Potenzial begründen. Damit stellt sich die Frage nach den Mechanismen, die zur Entstehung dieser Tumoren führen. Zwar kann nicht ausgeschlossen werden, dass bestimmte Aktivierungswege, die nur im Zielorgan ablaufen, zur Bildung direkt gentoxischer Metabolite führen, die in Standardtests nicht gebildet werden. Als wahrscheinlicher wird jedoch angesehen, dass in den Zielorganen zytotoxische Metabolite in Konzentrationen gebildet werden, die über sekundär gentoxische Prozesse oder/und eine Induktion der Zellproliferation zur Entstehung von Tumoren führen. Die entsprechenden Enzyme wurden bei Versuchstieren außer in der Leber auch in der Lunge und in den oberen Atemwegen nachgewiesen [62, 63]. Für die Metabolisierung in den Atemwegen wird den Isoenzymen der CYP2F-Gruppe eine besondere Rolle zugesprochen, wobei die dort beobachtete zytotoxische Wirkung auf die gebildeten Metabolite zurückgeführt wird. Es bestehen Parallelen in der Metabolisierung von Ethylbenzol, Isopropylbenzol,  $\alpha$ -Methylstyrol, Styrol, Naphthalin und einigen weiteren strukturell verwandten Verbindungen. Bei Mäusen führt die Exposition gegenüber diesen Verbindungen zu Lungentumoren, die auf eine artspezifische Expression von CYP2F-Monooxygenasen zurückgeführt wird. Auch die Empfindlichkeit der oberen Atemwege von Ratten wird mit der Aktivität ähnlicher CYP2F-Monooxygenasen in Verbindung gebracht, ist bisher aber weniger gut untersucht. Da beim Menschen die entsprechenden Enzyme nicht oder mit geringerer Aktivität vorkommen, wird postuliert, dass in den Geweben der Atemorgane des Menschen zytotoxisch wirksame Konzentrationen an Metaboliten kaum erreicht werden und damit die bei Mäusen beobachtete Lungenkanzerogene Wirkung der genannten Verbindungen für den Menschen von fraglicher oder zumindest geringer Relevanz ist [64].

Für die Bedeutung der Epithelschäden in den nasalen Bereichen der Atemwege von Ratten und der damit in Zusammenhang auftretenden (gutartigen) Neoplasien hinsichtlich der Risikobewertung für den Menschen müssen außerdem anatomische und physiologische Unterschie-

de zwischen beiden Spezies berücksichtigt werden, wie sie von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe bereits bei der Bewertung der gesundheitlichen Wirkungen von Naphthalin diskutiert worden sind [65]: Ratten sind obligatorische Nasenatmer und ihre Nasen- und Rachenanatomie ist mit der des Menschen nicht direkt vergleichbar. Es bestehen daher, neben den oben genannten Unterschieden in Enzymausstattung und Metabolismus, weitere Unterschiede zwischen beiden Spezies, die insgesamt zu erheblichen Unsicherheiten führen, inwieweit die beobachteten lokalen Wirkungen auf den Menschen übertragbar sind.

Im Falle der isomeren Trimethylbenzole fehlen entsprechende Langzeitstudien zur Kanzerogenität nach inhalativer Exposition, dies gilt auch für C<sub>9</sub>-Alkylaromatengemische. Die Daten zur Gentoxizität lassen auch hier nicht auf ein gentoxisches Potenzial schließen. In einer Studie mit oraler Gabe von 1,2,4-TMB wurde allenfalls eine fragliche kanzerogene Wirkung beobachtet. Untersuchungen, ebenfalls mit oraler Verabreichung, eines Gemischs der strukturanalogen Dimethylbenzole (o-, m-, p-Xylol) erbrachten keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung bei Ratten und Mäusen [66]. Die Trimethylbenzole enthalten wie die Xylole nur Methylgruppen als Seitenketten und unterscheiden sich dadurch von Isopropylbenzol und anderen Vertretern der Stoffgruppe, die eine längere Seitenkette aufweisen. Für letztere wie für Naphthalin und andere, oben genannte Strukturverwandte liegen Hinweise darauf vor, dass diese Verbindungen gute Substrate der spezifischen P450-Monooxygenasen darstellen, die insbesondere in den Atemwegen von Mäusen, aber auch Ratten eine hohe Aktivität aufweisen und mit den lokalen Wirkungen dieser Substanzen in Verbindung gebracht werden [64]. Es ist daher denkbar, dass Trimethylbenzole und andere C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole, die ausschließlich Methylgruppen als Seitenketten besitzen, ein Wirkungsprofil aufweisen, das von dem des Ethyl- und Isopropylbenzols deutlich abweicht. Allerdings liegen zumindest für 1,2,4-TMB und 1,2,3-TMB aus subchronischen Inhalationsstudien Hinweise auf lokale Entzündungsreak-

**Tab. 5** Zusammenstellung von Leitwerten für verschiedene Alkylbenzole in der Luft zum Schutz der Allgemeinbevölkerung

Substanz	Organisation/ Autor	Konz. [mg/m <sup>3</sup> ]	Basis	NOAEC/ LOAEC [mg/m <sup>3</sup> ]	Ref.
Isopropylbenzol	EPA (IRIS), chronisch	4	Erhöhtes Nieren- und Nebennieren-gewicht, Ratte	2438 / 5900	[36]
Trimethylbenzol (alle Isomeren)	Ontario MoE, Chronisch	0,2	ZNS-Effekte, Ratte	123 / 490	[20]
C <sub>9</sub> -Alkylbenzole	Firth, chronisch	3	Systemische Toxizität, Neurotoxizität, Entwicklungstoxizität		[47]

**Tab. 6** Zusammenstellung von MAK-Werten und Arbeitsplatzgrenzwerten für verschiedene Alkylbenzole

Substanz	Organisation/ Autor	Konz. [mg/m <sup>3</sup> ]	Basis	NOAEC/ LOAEC [mg/m <sup>3</sup> ]	Ref.
Isopropylbenzol	EPA (IRIS), chronisch	245	Erhöhte Organgewichte, Ratte	2450	[26, 28]
	TRGS 900	100	n.a.		[68]
Trimethylbenzol (alle Isomeren)	DFG	100	Verzögerte Gewichtszunahme, neurotoxische Effekte, junge Ratten	285 / 515 (C <sub>9</sub> -Aromaten-gemisch)	[15, 27]
	TRGS 900	100	n. a.		[68]
C <sub>9</sub> -C <sub>15</sub> -Aromaten ohne n-Butylbenzol, 1,2-Diethylbenzol	TRGS 900	100	n. a.		[68, 69]

\*n. a.: nicht angegeben

tionen im unteren Atemtrakt von Ratten vor. Für weiterführende Aussagen sind weitere Studien zum Metabolismus und zur Toxizität nach inhalativer Verabreichung erforderlich. Unter Vorsorgegesichtspunkten erscheint es gerechtfertigt, auch bei den Trimethylbenzolen (und anderen C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzolen, für die praktisch keine Daten zur Wirkung vorliegen) von einem schädigenden Potenzial auf die Atemwege bei inhalativer Exposition auszugehen.

Bewertungsrelevant sind bei den Trimethylbenzolen weiterhin die in subchronischen Studien mit einzelnen Stoffen und mit C<sub>9</sub>-Alkylbenzolgemischen beobachteten neurotoxischen Wirkungen sowie unspezifische Veränderungen wie verminderte Gewichtszunahme. Für die höheren Vertreter der C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole sowie zu anderen Gemischen liegen für eine Bewertung keine ausreichenden Daten vor.

### 5.1 Bestehende Regelungen

Keiner der hier behandelten Alkylbenzole ist in der EU als krebserzeugend eingestuft. Auch seitens der Internationalen Behörde für Krebsforschung (IARC) liegen keine Einstufungen vor.

Bestehende Leitwerte für einige Alkylbenzole in der Luft zum Schutz der All-

gemeinbevölkerung sind in **Tab. 5** zusammengefasst.

Für Isopropylbenzol hat die US-EPA auf Basis erhöhter Organgewichte in subchronischen Studien mit Ratten einen Langzeitwert von 4 mg/m<sup>3</sup> abgeleitet. Auch die Ableitung des MAK-Werts (**Tab. 6**) beruht auf diesen tierexperimentellen Befunden [28, 36]. Bei der Ableitung dieser Werte konnten die Befunde der unlängst abgeschlossenen Kanzerogenitätsstudie des NTP [37] noch nicht berücksichtigt werden. Dies gilt auch hinsichtlich einer Einstufung durch IARC und in der GefStVO bzw. in CLP hinsichtlich kanzerogener Wirkungen. Für Trimethylbenzole liegt ein auf Basis neurotoxischer Wirkungen bei sub-chronischer Exposition von Ratten abgeleiteter Außenluftleitwert des Umweltministeriums der kanadischen Provinz Ontario vor [20]. Während dieser Wert auf Studien mit Einzelstoffexposition gegenüber den drei Trimethylbenzolen beruht, liegen der Ableitung des MAK-Werts der DFG Daten aus Untersuchungen mit Mischexposition von Ratten gegenüber einem C<sub>9</sub>-Alkylaromatengemisch zugrunde, das zu wesentlichen Teilen aus Trimethylbenzol bestand [15, 27]. Auf den Daten dieser Studien an C<sub>9</sub>-Alkylaromatengemischen basiert auch eine analog den Kriterien der EPA vorgenommene Ableitung eines Langzeitwer-

tes zurück [47]. Ein Leitwert der US EPA liegt nicht vor.

### 5.2 Ableitung von Richtwerten für C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole in der Innenraumluft

Gemäß Basisschema sind zur Ableitung der Richtwerte vorrangig Humanstudien zu verwenden. Zur Wirkung von C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzolen auf den Menschen liegen jedoch keine validen Wirkungsuntersuchungen vor, die als Basis der Ableitung herangezogen werden könnten. Die Festsetzung von Richtwerten stützt sich daher auf tierexperimentelle Daten. Belastbare Daten liegen vor allem für das Isopropylbenzol und für die Trimethylbenzole vor.

Als kritischer Endpunkt des Isopropylbenzols wird die lokal schädigende Wirkung in den nasalen Epithelien der Ratte angesehen, die nach chronischer inhalativer Exposition auftritt und mit der Bildung gutartiger Adenome einhergeht [37]. Aufgrund fehlender Hinweise für eine primär gentoxische Wirkung wird davon ausgegangen, dass es für die Entstehung dieser Veränderungen eine Wirkungsschwelle gibt.

Veränderungen (Hyperplasie der Basalzellen) traten bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 1250 mg Isopropylbenzol/m<sup>3</sup> bereits bei fast 40% der

--

Derivation of indoor air guide values*: key data			
Substance	C <sub>9</sub> -C <sub>15</sub> alkylbenzenes (additional substances: trimethylbenzenes)		
Parameter	Value / Descriptor	Dimension	Comments
<b>General Information</b>			
CLP INDEX No	No data 601-043-00-3 601-025-00-5		1,2,3-Trimethylbenzene 1,2,4-Trimethylbenzene 1,3,5-Trimethylbenzene
EC No	208-394-8 202-436-9 203-604-4 247-099-9		1,2,3-Trimethylbenzene 1,2,4-Trimethylbenzene 1,3,5-Trimethylbenzene All isomers
CAS No	526-73-8 95-63-6 108-67-8 25551-13-7		1,2,3-Trimethylbenzene 1,2,4-Trimethylbenzene 1,3,5-Trimethylbenzene All isomers
CLP CMR Classification	Not classified		
Indoor Air Guide value status	Final		
Guide value II (RW II – Health hazard value)	1	mg/m <sup>3</sup>	
Guide value I (RW I – Precautionary value)	0.1	mg/m <sup>3</sup>	
Conversion factor: 1 ml/m <sup>3</sup> =	4,9	mg/m <sup>3</sup>	
Year	2012		
<b>Database</b>			
Key study / Author(s) (Year)	Korsak et al. (2000)		
Species	Wistar rat		
Route/type of study	Inhalation		
Study length	Subchronic (13 wks)		
Inhalative exposure duration	6 h/d, 5 d/wk		
Critical endpoint	Respiratory toxicity (lymphocyte proliferation and infiltration in lower respiratory tract)		Study with 1,2,4-trimethylbenzene
POD	LOAEC		
POD Value	490	mg/m <sup>3</sup>	
<b>Assessment factors</b>			
Dose-response assessment factor	n.a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	5.6		6 h/d, 5 d/wk to 24 h/d, 7 d/wk
Adjusted study length factor	2		Subchronic to chronic
Route-to-route extrapolation factor	n.a.		
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n.a.		
Interspecies factor	1		Kinetic
	2.5		Dynamic
Intraspecies factor	10		General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2		Children
Other adjustment factors	n.a.		
Quality of whole database			
<b>Result</b>			
Total assessment factor (TAF)	560		
POD/TAF	0.9	mg/m <sup>3</sup>	Calculated value; Rounded value: 1

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

so exponierten Männchen und 30% der Weibchen auf, nicht aber bei den Kontrolltieren [29]. Aus diesem Grund wurde mithilfe der von der US EPA entwickelten Software BMDS eine Benchmark-

berechnung durchgeführt. Als Ausgangspunkt diente die Inzidenz der Hyperplasie der Basalzellen im olfaktorischen Epithel bei männlichen Ratten. Als kritische Konzentration wurden die BMC<sub>10</sub> und

das zugehörige untere Konfidenzintervall BMCL<sub>10</sub> berechnet, also die Konzentration bzw. dessen unterer Vertrauensbereich, die mit einer Zunahme der Inzidenz um 10% assoziiert sind.

Derivation of indoor air guide values*: key data			
Substance	C <sub>9</sub> -C <sub>15</sub> alkylbenzenes (guide substance: isopropylbenzene)		
Parameter	Value / Descriptor	Dimension	Comments
<b>General Information</b>			
CLP INDEX No	601-024-00-X		
EC No	202-704-5		
CAS No	98-82-8		
CLP CMR Classification	Not classified		
Indoor air guide value status	Final		
Guide value II (RW II – Health hazard value)	1	mg/m <sup>3</sup>	
Guide value I (RW I – Precautionary value)	0.1	mg/m <sup>3</sup>	
Conversion factor: 1 ml/m <sup>3</sup> =	4,9	mg/m <sup>3</sup>	
Year	2012		
<b>Database</b>			
Key study / Author(s) (Year)	NTP (2009)		
Species	F344 rat		
Route/type of study	Inhalation		
Study length	Chronic (2 y)		
Inhalative exposure duration	6 h/d, 5 d/wk		
Critical endpoint	Respiratory toxicity (hyperplasia, adenoma of nasal epithelia)		
POD	BMCL <sub>10</sub>		Calculated from 1250 mg/m <sup>3</sup> using BMDS
POD Value	370	mg/m <sup>3</sup>	
<b>Assessment factors</b>			
Dose-response assessment factor	n.a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	5.6		6 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	1		Kinetic
	2.5		Dynamic
Intraspecies factor	10		General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2		Children
Other adjustment factors	n.a.		
Quality of whole database			
<b>Result</b>			
Total assessment factor (TAF)	280		
POD/TAF	1.3	mg/m <sup>3</sup>	Calculated value; Rounded value: 1

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

Diese Berechnung führt zu einer BMC<sub>10</sub> von 450 mg/m<sup>3</sup> bzw. einer BMCL<sub>10</sub> von 370 mg/m<sup>3</sup>. Die Berechnung mit der entsprechenden Inzidenz bei weiblichen Tieren führt zu identischen Werten. Für die weitere Berechnung wird die BMCL<sub>10</sub> von 370 mg Isopropylbenzol/m<sup>3</sup> herangezogen. Bei Umrechnung auf kontinuierliche Exposition (6 h/24 h, 5 d/7 d) entspricht diese einer Konzentration von 66 mg/m<sup>3</sup>.

Weiterhin werden folgende Extrapolationsfaktoren herangezogen [70]:

- Faktor 2,5 zur Interspeziesextrapolation,
- Faktor 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität,
- Faktor 2 zur Berücksichtigung der besonderen Physiologie von Kindern (erhöhte Atemrate im Vergleich zu Erwachsenen).

Somit ergibt sich als Richtwert II eine Konzentration von 66 mg/m<sup>3</sup>: (2,5 x 10 x 2) = 1,3, gerundet 1 mg Isopropylbenzol/m<sup>3</sup>.

Ergänzend prüft die Ad-hoc-Arbeitsgruppe eine Ableitung auf der Basis der Daten zu Trimethylbenzolen. Als Ausgangspunkt kann die in Untersuchungen nach subchronischer Exposition von Ratten gegenüber Trimethylbenzolen berichtete LOAEC von 490 mg/m<sup>3</sup> (Endpunkt: Lymphozytenproliferation und –infiltra-

tion im unteren Atemtrakt) herangezogen werden [39 - 41]. Umgerechnet auf kontinuierliche Exposition (6 h/24 h, 5 d/7 d) entspricht die LAEC somit einer Konzentration von  $88 \text{ mg/m}^3$ . Als weitere Extrapolationsfaktoren werden ein Faktor von 2 zur Zeitextrapolation von einer subchronischen auf eine chronische Expositionsdauer, ein Faktor von 2,5 zur Interpeziesextrapolation, ein Faktor 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität und von 2 zur Berücksichtigung der besonderen Physiologie von Kindern (erhöhte Atemrate im Vergleich zu Erwachsenen) verwendet [70]. Somit ergibt sich als Richtwert II eine Konzentration von  $88 \text{ mg/m}^3$ :  $(2 \times 2,5 \times 10 \times 2) = 0,9$ , gerundet  $1 \text{ mg Trimethylbenzol/m}^3$  (alle Isomere).

Für andere C<sub>9</sub>-Alkylbenzole (Ethyltoluole, n-Propylbenzol) liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Ableitung entsprechender Richtwerte zuließen. Dies gilt auch für die höheren Alkylbenzole (C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>). Für 1,2-Diethylbenzol wurden bei relativ niedriger Dosis reproduktionstoxische und neurotoxische Wirkungen gesehen. Eine Abschätzung unter Verwendung der üblichen Extrapolationsfaktoren ergab, dass die oben abgeleiteten Richtwerte auch einen ausreichenden Schutz vor diesen Effekten gewährleisten. Die Ableitung von Richtwerten für C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole in der Innenraumluft orientiert sich daher an der Bewertung des Isopropylbenzols und - unterstützend - der Trimethylbenzole. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte legt folgende Richtwerte für die Summe der C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylbenzole fest:

#### Richtwert II:

$1 \text{ mg Summe C}_9\text{-C}_{15}\text{-Alkylbenzole/m}^3$

#### Richtwert I:

$0,1 \text{ mg Summe C}_9\text{-C}_{15}\text{-Alkylbenzole/m}^3$

### Anmerkungen

Der Textentwurf dieser Empfehlung wurde von Dr. Jens-Uwe Voss erstellt und von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte im April 2012 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im März 2011 abgeschlossen.

### Literatur

- Anon. (2008) 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) 1907/2006. Amtsblatt der Europäischen Union L353: 1-1355.
- NAC/AEGL (2007) Acute Exposure Guideline Levels (AeGLs) for Cumene (CAS Reg. No. 98-82-8). Interim Report. National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances (Ed.). <http://www.epa.gov/oppt/aegl/>.
- NAC/AEGL (2007) Acute Exposure Guideline Levels (AeGLs) for 1,3,5-Trimethylbenzene (CAS Reg. No. 108-67-8), 1,2,4-Trimethylbenzene (CAS Reg. No. 95-63-6), 1,2,3-Trimethylbenzene (CAS Reg. No. 526-73-8). Interim Report. National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances (Ed.). <http://www.epa.gov/oppt/aegl/>.
- European Chemicals Agency (2012) REACH Registration dossier for mesitylene. European Chemicals Agency (ECHA), Helsinki, Finland, <http://echa.europa.eu/>. Access 7. Mar. 2012.
- European Chemicals Agency (2012) REACH Registration dossier for mesitylene 1,2,4-trimethylbenzene. European Chemicals Agency (ECHA), Helsinki, Finland, <http://echa.europa.eu/>. Access 7. Mar. 2012.
- European Chemicals Agency (2012) REACH Registration dossier for cumene. European Chemicals Agency (ECHA), Helsinki, Finland, <http://echa.europa.eu/>. Access 7. Mar. 2012.
- Umweltbundesamt (2008) Vergleichswerte für flüchtige organische Verbindungen (VOC und Aldehyde) in der Innenraumluft von Haushalten in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 51: 109-112.
- Umweltbundesamt (2002) Gesundheit und Umwelthygiene. Umwelt-Survey 1990/92. Online: [www.umweltbundesamt.de/gesundheits/survey/us9092/atem.htm](http://www.umweltbundesamt.de/gesundheits/survey/us9092/atem.htm).
- AGÖF (2011) Auswertung der AGÖF-Datenbank VOC-Datenbank-DB-08-2011. Detaillierte Auswertung der im Rahmen des Forschungsprojektes FKZ 20561243 erhobenen Daten für Alkylbenzole sowie Glykolester und Glykolether. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V.
- Eis, D., D. Helm, D. Laußmann et al. (2005) Berliner Studie zu umweltbezogenen Erkrankungen. Im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums, Berlin. Online: [www.apug.de/archiv/pdf/Berichtsbund\\_Berliner-Studie.pdf](http://www.apug.de/archiv/pdf/Berichtsbund_Berliner-Studie.pdf).
- Moriske HJ (2000) Vol. III-4.2: Chemische Innenraumluftverunreinigungen. In: Moriske, H. J. und Turowski, E. (ed.): Handbuch für Bioklima und Lufthygiene. Ecomed, Landsberg, Deutschland.
- Hippelein M (2004) Background concentrations of individual and total volatile organic compounds in residential indoor air of Schleswig-Holstein, Germany. J Environ Monit 6: 745-752.
- Ostendorp G, Riemer D, Harmel K et al. (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. Umweltmed Forsch Prax 14: 135-152.
- ATSDR (1999) Toxicological Profile for Total Petroleum Hydrocarbons (TPH). U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp123.pdf>.
- DFG (1998) Trimethylbenzol (alle Isomere). In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (ed.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung 26. Lieferung, p. 1-25. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- Senczuk W, Litewka B (1976) Absorption of cumene through the respiratory tract and excretion of dimethylphenylcarbinol in urine. Br J Ind Med 33: 100-105.
- Kostrzewski P, Wiaderna-Brycht A, Czernik B (1997) Biological monitoring of experimental human exposure to trimethylbenzene. Sci Total Environ 199: 73-81.
- Jarnberg J, Stahlbon B, Johanson G et al. (1997) Urinary excretion of dimethylhippuric acids in humans after exposure to trimethylbenzenes. Int Arch Occup Environ Health 69: 491-497.
- Jarnberg J, Johanson G, Lof A (1996) Toxicokinetics of inhaled trimethylbenzenes in man. Toxicol Appl Pharmacol 140: 281-288.
- Anon. (2007) Ontario Air Standards for Trimethylbenzenes: 1,2,3-Trimethylbenzene, 1,2,4-Trimethylbenzene, 1,3,5-Trimethylbenzene. Standards, Development Branch, Ontario Ministry of the Environment, [http://www.ene.gov.on.ca/environ/eng\\_reg/er/documents/2007/PA05E0031-f.pdf](http://www.ene.gov.on.ca/environ/eng_reg/er/documents/2007/PA05E0031-f.pdf).
- Chen LJ, Wegerski CJ, Kramer DJ et al. (2011) Disposition and Metabolism of Cumene in F344 Rats and B6C3F1 Mice. Drug Metab Dispos 39: 498-509.
- Zahlsen K, Eide I, Nilsen AM et al. (1992) Inhalation kinetics of C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aliphatic, aromatic and naphthenic hydrocarbons in rat after repeated exposures. Pharmacol Toxicol 71: 144-149.
- Ingebrigtsen K, Walde A (1982) The distribution of 14C-p-tert-butyltoluene (TBT) following inhalation by the rat: a whole body autoradiographic study. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 51: 203-208.
- Walde A, Scheline RR (1983) Metabolism of p-tert-butyltoluene in the rat and guinea pig. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh) 53: 57-63.
- Spencer PS, Kim MS, Sabri MI (2002) Aromatic as well as aliphatic hydrocarbon solvent axonopathy. Int J Hyg Environ Health 205: 131-136.
- DFG (2002) iso-Propylbenzol (Cumol). In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (ed.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung 34. Lieferung, p. 1-. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- DFG (2001) Trimethylbenzol (alle Isomeren). In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (ed.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung 33. Lieferung, p. 1-25. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- DFG (1996) iso-Propylbenzol (Cumol). In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (ed.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung 22. Lieferung, p. 1-11. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

29. VCCEP (2007) Voluntary Children's Chemical Evaluation Program (VCCEP). Tier 1 Pilot Submission for Ethylbenzene (CAS No. 100-41-4). Contributors: ENVIRON International Corporation, Banton, M. I., Krishnan, K. et al. (Ed.). <http://www.tera.org/peer/VCCEP/Ethylbenzene/VCCEP%20Ethylbenzene%20Revised%20Doc%20-august%2010%202007.pdf>.
30. Voss JU, Keller D, Boehncke A et al. (2001) White Spirit (CAS-No.:64742-82-1). Consumer Exposure and Hazard Assessment Human Health. Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM), Hannover. Im Auftrag des BfR.
31. McKee RH, Lammers JH, Muijser H et al. (2010) Neurobehavioral effects of acute exposure to aromatic hydrocarbons. *Int J Toxicol* 29: 277-290.
32. OEHA (2000) Proposed action level for n-propylbenzene. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHA), California Environmental Protection Agency, State of California., <http://oeha.ca.gov/water/pals/pdf/PALn-propylbenzene.pdf>.
33. HSDB (2005) 4-t-Butyltoluene. Hazardous Substances Data Bank, National Institutes of Health, National Library of Medicine, Bethesda, Maryland. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>.
34. Cometto-Muniz JE, Cain WS, Abraham MH et al. (2006) Chemical boundaries for detection of eye irritation in humans from homologous vapors. *Toxicol Sci* 91: 600-609.
35. Nielsen GD, Alarie Y (1982) Sensory irritation, pulmonary irritation, and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicol Appl Pharmacol* 65: 459-477.
36. U.S.EPA (1997) IRIS Substance file - Cumene, CASRN 98-82-8. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., <http://www.epa.gov/iris>.
37. NTP (2009) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Cumene (CAS No. 98-82-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 542: 1-200.
38. Gagnaire F, Langlais C (2005) Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. *Arch Toxicol* 79: 346-354.
39. Korsak Z, Stetkiewicz J, Majcherek W et al. (2000). Subchronic inhalation toxicity of 1,2,3-trimethylbenzene (hemimellitene) in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 13: 223-232.
40. Korsak Z, Stetkiewicz J, Majcherek W et al. (2000). Subchronic inhalation toxicity of 1,2,4-trimethylbenzene (pseudocumene) in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 13: 155-164.
41. Korsak Z, Rydzynski K (1996). Neurotoxic effects of acute and subchronic inhalation exposure to trimethylbenzene isomers (pseudocumene, mesitylene, hemimellitene) in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 9: 341-349.
42. Wiaderna D, Gralawicz S, Tomas T (2002) Assessment of long-term neurotoxic effects of exposure to mesitylene (1,3,5-trimethylbenzene) based on the analysis of selected behavioral responses. *Int J Occup Med Environ Health* 15: 385-392.
43. Wiaderna D, Gralawicz S, Tomas T (1998). Behavioral changes following a four-week inhalation exposure to hemimellitene (1,2,3-trimethylbenzene) in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 11: 319-334.
44. Gralawicz S, Wiaderna D, Tomas T et al. (1997) Behavioral changes following 4-week inhalation exposure to pseudocumene (1,2,4-trimethylbenzene) in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 19: 327-333.
45. Douglas JF, McKee RH, Cagen SZ et al. (1993). A neurotoxicity assessment of high flash aromatic naphtha. *Toxicol Ind Health* 9: 1047-1058.
46. Office of Research and Standards (2003) Updated Petroleum Hydrocarbon Fraction Toxicity Values for the TPH/EPH/APH Methodology. Bureau of Waste Site Cleanup, Massachusetts Department of Environmental Protection (Ed.). Boston, MA. <http://www.mass.gov/dep/cleanup/laws/tphtox03.pdf>.
47. Firth MJ (2008) Derivation of a chronic reference dose and reference concentration for trimethylbenzenes and C9 aromatic hydrocarbon solvents. *Regul Toxicol Pharmacol* 52: 248-256.
48. Clark DG, Butterworth ST, Martin JG et al. (1989) Inhalation toxicity of high flash aromatic naphtha. *Toxicol Ind Health* 5: 415-428.
49. Lam HR, Ladefoged O, Ostergaard G et al. (2000) Four weeks' inhalation exposure of Long Evans rats to 4-tert-butyltoluene: effect on evoked potentials, behaviour, and brain neurochemistry. *Pharmacol Toxicol* 87: 11-17.
50. Gagnaire F, Marignac B, De CJ (1990) Diethylbenzene-induced sensorimotor neuropathy in rats. *J Appl Toxicol* 10: 105-112.
51. Gagnaire F, Becker MN, Marignac B et al. (1992) Diethylbenzene inhalation-induced electrophysiological deficits in peripheral nerves and changes in brainstem auditory evoked potentials in rats. *J Appl Toxicol* 12: 335-342.
52. Gagnaire F, Becker MN, De CJ (1992) Alteration of brainstem auditory evoked potentials in diethylbenzene and diacetylbenzene-treated rats. *J Appl Toxicol* 12: 343-350.
53. Gagnaire F, Marignac B, De CJ (1993) Triethylbenzene-induced sensorimotor neuropathy in rats. *J Appl Toxicol* 13: 123-128.
54. Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP et al. (2005) Developmental toxicity of two trimethylbenzene isomers, mesitylene and pseudocumene, in rats following inhalation exposure. *Food Chem Toxicol* 43: 1055-1063.
55. McKee RH, Wong ZA, Schmitt S et al. (1990) The reproductive and developmental toxicity of High Flash Aromatic Naphtha. *Toxicol Ind Health* 6: 441-460.
56. Maltoni C, Ciliberti A, Pinto C et al. (1997) Results of long-term experimental carcinogenicity studies of the effects of gasoline, correlated fuels, and major gasoline aromatics on rats. *Ann N Y Acad Sci* 837: 15-52.
57. Schreiner CA, Edwards DA, McKee RH et al. (1989) The mutagenic potential of high flash aromatic naphtha. *Cell Biol Toxicol* 5: 169-188.
58. NTP (1996) Testing Status of Agents at NTP: 1,2,3,5-Tetramethylbenzene. [http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm](http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm).
59. HSDB (2005) t-Butylbenzene. Hazardous Substances Data Bank, National Institutes of Health, National Library of Medicine, Bethesda, Maryland. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>.
60. Nagata, Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. *Odor Measurement Review. Japan. Ministry of the Environment*, [http://www.env.go.jp/en/air/odor/measurement/02\\_3\\_2.pdf](http://www.env.go.jp/en/air/odor/measurement/02_3_2.pdf).
61. Cometto-Muniz JE, Abraham MH (2009) Olfactory detectability of homologous n-alkylbenzenes as reflected by concentration-detection functions in humans. *Neurosci* 161: 236-248.
62. Saghir SA, Rick DL, McClymont EL et al. (2009) Mechanism of ethylbenzene-induced mouse-specific lung tumor: metabolism of ethylbenzene by rat, mouse, and human liver and lung microsomes. *Toxicol Sci* 107: 352-366.
63. Saghir SA, Zhang F, Rick DL et al. (2010) In vitro metabolism and covalent binding of ethylbenzene to microsomal protein as a possible mechanism of ethylbenzene-induced mouse lung tumorigenesis. *Regul Toxicol Pharmacol* 57: 129-135.
64. Cruzan G, Bus J, Banton M et al. (2009) Mouse specific lung tumors from CYP2F2-mediated cytotoxic metabolism: an endpoint/toxic response where data from multiple chemicals converge to support a mode of action. *Regul Toxicol Pharmacol* 55: 205-218.
65. Sagunski H, Heger W (2004) Richtwerte für die Innenraumluft: Naphthalin. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 47: 705-712.
66. NTP (1986) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Xylenes (Mixed) (60 % m-Xylene, 14 % p-xylene, 9 % o-Xylene, and 17 % Ethylbenzene (CAS No. 1330-20-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 327: 1-162.
67. Saillenfait AM, Payan JP, Langonné I et al. (1999) Assessment of the developmental toxicity and placental transfer of 1,2-diethylbenzene in rats. *Food Chem Toxicol* 37:1089-1096
68. AGS (2007) Arbeitsplatzgrenzwerte. TRGS 900. Ausgabe Januar 2006, zuletzt geändert und ergänzt. *GMBI* 2012:1:11
69. AGS (2008) Arbeitsplatzgrenzwerte für Kohlenwasserstoffgemische. Verwendung als Lösemittel (Lösemittelkohlenwasserstoffe), additiv-frei (RCP-Methode). Ausgabe: Januar 2008. Stand: November 2007
70. Ad-hoc-AG IRK/AGLMB (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basischemas. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 55: 279-290.