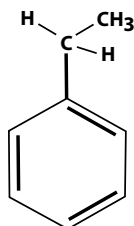


Richtwerte für Ethylbenzol in der Innenraumluft

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

1 Stoffidentifizierung [1, 2]

Systematischer Name: Ethylbenzol
 Synonyme: Phenylethan, α -Methyltoluol
 CLP-Index-Nr.: 601-023-00-4
 EG-Nummer: 202-849-4
 CAS-Nummer: 100-41-4
 Summenformel: C_8H_{10}
 Strukturformel:



1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften [1]

Molekulargewicht: 106,17 g/mol
 Schmelzpunkt: $-94,9\text{ }^\circ\text{C}$
 Siedepunkt: $136,1\text{ }^\circ\text{C}$ bei 1013 hPa
 Dichte: $0,867\text{ g/cm}^3$ bei $20\text{ }^\circ\text{C}$
 Dampfdruck: 12,8 hPa bei $25\text{ }^\circ\text{C}$
 Relative Gasdichte (Luft = 1): 3,7
 Wasserlöslichkeit: 152 mg/ml bei $25\text{ }^\circ\text{C}$
 Verteilungskoeffizient
 $\lg K_{\text{Octanol/Wasser}}$: 3,15
 Umrechnung (bei $25\text{ }^\circ\text{C}$): $1\text{ mg/m}^3 = 0,226\text{ ppm}$, $1\text{ ppm} = 4,34\text{ mg/m}^3$

1.1 Stoffeigenschaften und Anwendung

Ethylbenzol ist eine farblose Flüssigkeit mit aromatischen "Lösemittelgeruch". Spuren von Ethylbenzol sind in manchen Pflanzen nachweisbar, z. B. in Orangenschalen und in Blättern von Petersilie, außerdem entsteht der Stoff bei der unvollständigen Verbrennung organischer Substanz, z. B. Holz [1]. Insgesamt spielen die natürlichen Vorkommen für die Exposition des Menschen eine untergeordnete Rolle.

Ethylbenzol ist ein großtechnisches Produkt, das durch Umsetzung von Benzol mit Ethen hergestellt wird. Der größte Teil ($> 99\%$) wird zu Styrol weiterverarbeitet, das zur Herstellung von Kunststoffen verwendet wird. Darüber hinaus ist Ethylbenzol Bestandteil von Motorkraftstoffen und wird als Lösemittel für Farben, Lacke, Drucktinten und Kleber sowie in Fußbodenbelägen verwendet, oft im Gemisch mit technischem Xylol und anderen Alkylbenzolen [1].

2 Exposition

Eine Exposition der Allgemeinbevölkerung gegenüber Ethylbenzol erfolgt zum weit überwiegenden Teil in gasförmiger Form über die Atemwege, daneben kann es bei Verwendung entsprechender Pro-

dukte auch zur Aufnahme in flüssiger Form über die Haut kommen. Zum Vorkommen von Ethylbenzol in der Luft von Wohnungen, Schulen und Kindergärten in Deutschland liegen einige Angaben vor (Tab. 1). Die Konzentration von Ethylbenzol liegt im Median im Bereich um $2\text{ }\mu\text{g/m}^3$, die 95. Perzentile liegen etwa um eine halbe bis eine Größenordnung höher. Insgesamt deutet sich eine Tendenz zu niedrigeren Werten in jüngeren Untersuchungen an. Ähnliche Konzentrationen wie in der Innenraumluft wurden in anderen Untersuchungen mit $0,3 - 3,9\text{ }\mu\text{g/m}^3$ in der Ausatemluft von Personen gemessen, dabei war die Konzentration von Ethylbenzol bei Rauchern um den Faktor 2 – 6 höher als bei Nichtrauchern [3]. Im Erwachsenen-Umwelt-Survey wurden mit Passivsammlern über sieben Tage Exposition im Median $7\text{ }\mu\text{g/m}^3$, als 95. Perzentil $106\text{ }\mu\text{g Ethylbenzol/m}^3$ ermittelt. Diese Werte werden wesentlich durch die Belastung der Außenluft mit Ethylbenzol aus Verkehrsemissionen (KFZ-Emissionen, Tankstellen) bestimmt [4].

3 Toxikokinetik

Für Ethylbenzol wurden pharmakokinetische Modelle entwickelt und validiert, die im Rahmen einer umfangreichen toxikologischen Bewertung in die Ableitung von Höchstwerten eingingen [3, 12].

Tab. 1 Konzentration von Ethylbenzol in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen und Kindertagesstätten

Innenraum/ Studie	N	BG ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N > BG (% > BG)	Median ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95. Perzentil ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Maximalwert ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Referenz
Wohn- und Büroräume/ RKI 1999 – 2003	52	1	45 (87)	2	10,8	15	[5]
n.a./ B.A.U.C.H. 1989 – 1999	700	n.a.*	n.a.	3	36	n.a.	[5]
n.a./ GFU 1995 – 2000	771	n.a.	n.a.	3	30	n.a.	[5]
Umwelt-Survey 1985/86	479	n.a.	n.a.	7,4	25	161	[6]
Wohnungen, S-H, 2000 – 2001	79	0,07	76 (96)	1,4	n.a.	5,7	[7]
Wohnungen, KUS 2003 – 2006	555	1	377 (68)	1,4	6,8	40,8	[8]
Büroräume/ AGÖF, 2002 – 2006	944	1	840 (89)	2,0	25,3	3665	[9]
Klassenzimmer/ AGÖF, 2002 – 2006	282	1	218 (77)	2,0	11	318	[9]
Schlaf- und Wohnzimmer/ AGÖF, 2002 – 2006	617	1	535 (87)	2,0	27	307	[9]
Schul- und Kindergärten, S-H, 2005 – 2007	285	1	182 (64)	1,0	7,7	59	[10]
Schulen, BY, 2004 - 2005	90	1	90 (100)	0,9 (S) 1,1 (W)	2,5 (S) 3,5 (W)	n.a.	[11]

*n. a.: nicht angegeben, S: Sommer, W: Winter

Tab. 2 Aufnahme von Ethylbenzol aus der Innenraumluft

Substanz	Exposition	Aufnahme	Ref.
Ethylbenzol	100 – 365 mg/m^3 , 8 h	64 %	Bardodej 1966
	18 – 200 mg/m^3 , 8 h	49 %	Gromiec 1984
	435 – 870 mg/m^3 , 2 h	65 %	Astrand 1978
	w.o., leichte körperliche Belastung	50 %	[3, 14]

3.1 Aufnahme und Verteilung

Ethylbenzol wird inhalativ sowie – in flüssiger Form – oral und auch dermal gut aufgenommen. Aus den in **■ Tabelle 2** genannten Werten aus Untersuchungen an Probanden ergibt sich, dass bei inhalativer Exposition 49 – 65 % über die Atemwege aufgenommen werden. Ein vergleichbarer Wert (44%) wurde auch im Tierversuch an Ratten bei einer 6-stündigen Exposition gegenüber 1000 mg Ethylbenzol/ m^3 ermittelt [13].

In den Körper aufgenommenes Ethylbenzol ist 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 [1, 3].

3.2 Metabolismus und Ausscheidung

Die Metabolisierung von Ethylbenzol erfolgt durch mikrosomale P450-Monooxygenasen. Dabei erfolgt wie bei anderen Alkylbenzolen in erster Linie eine Oxidation in der Seitenkette und nur in geringem Umfang eine Hydroxylierung des aromatischen Rings. Ethylbenzol wird zu etwa 90 % durch Seitenkettenoxidation metabolisiert. Diese verläuft im Wesentlichen über die Bildung von 1-Phenylethanol, das in geringem Maße glucuronidiert und in dieser Form im Urin ausgeschieden, zum größten Teil jedoch weiter zu Acetophenon oxidiert wird. Über weitere Oxidationsschritte erfolgen die Bildung von Mandelsäure und von Phenylglyoxylsäure, die beim Menschen die im Urin (im Verhältnis 2:1) erscheinenden Hauptmetabo-

lite des Ethylbenzols darstellen. Die Bildung von Mandelsäure aus Ethylbenzol verläuft stereospezifisch (Verhältnis von R- zu S-Mandelsäure > 19:1). Als weitere Oxidationsprodukte wurden Benzoesäure und dessen Glycinkonjugat (Hippursäure), Phenyllessigsäure sowie Zwischenprodukte auf dem Weg der Bildung der genannten Carbonsäuren nachgewiesen. In geringem Umfang (weniger als 5 %) kommt es in Nebenwegen zur Hydroxylierung im aromatischen Ring unter Bildung 2- und 4-Ethylphenol [3, 15].

Die Ausscheidung von Ethylbenzol erfolgt zum geringen Teil über die Lunge in Form der unveränderten Ausgangssubstanz, zum überwiegenden Teil aber in Form wasserlöslicher Oxidationsprodukte im Urin [15, 16]. Beim Menschen liegt die Halbwertszeit der Elimination für die mit dem Urin ausgeschiedenen Metaboliten des Ethylbenzols im Bereich von 4 – 7 Stunden [17].

4 Wirkungen

Eine Exposition von Verbrauchern gegenüber Ethylbenzol erfolgt zumeist im Gemisch mit anderen Alkylbenzolen sowie aliphatischen und cycloaliphatischen

tischen Kohlenwasserstoffgemischen, wie z. B. in den White Spirits [18]. Belegt ist insbesondere die akute depressorische Wirkung dieser Gemische auf das zentrale Nervensystem. Für eine Ableitung von toxikologisch begründeten Richtwerten für Ethylbenzol können Befunde von Studien mit derartiger Mischexposition jedoch nicht herangezogen werden. Über die gesundheitlichen Wirkungen von Ethylbenzol beim Menschen als Einzelstoff ohne gleichzeitige Anwesenheit anderer Kohlenwasserstoffe liegen nur wenige Untersuchungen vor. Für die Bewertung der Toxizität muss daher auf tierexperimentelle Befunde zurückgegriffen werden. Im Tierversuch werden außer akuten Wirkungen auf das ZNS [19] chronische neurotoxische und ototoxische Effekte sowie Wirkungen auf innere Organe, insbesondere Leber und Niere beobachtet.

4.1 Irritative Wirkungen

Reizungen der Augen und der oberen Atemwege wurden von Probanden in mehreren Untersuchungen beschrieben. In einer Studie wurden bei 110 mg/m³ subjektive Reizungen der Schleimhäute und der Augenbindehaut und bei 440 mg/m³ Brennen und Trockenheit der Gesichtshaut berichtet [15]. Dagegen zeigten sich in anderen Untersuchungen auch nach mehrstündiger Einwirkung von 200–650 mg/m³ keine Reizwirkungen, während ab 780 mg/m³ einzelne Probanden über Augen- und Atemwegreizungen klagten. Sehr hohe Konzentrationen ab 4350 mg/m³ führten praktisch sofort zu starker Reizung mit Tränenfluss [20].

Im Tierversuch mit Swiss-Mäusen wurde die sensorische Wirkung von Ethylbenzol, die durch eine Reizung des Trigemini in der Nasenschleimhaut verursacht wird, anhand der Abnahme der Respirationsrate und Veränderungen von Atemvolumen und expiratorischer Flussrate untersucht (Alarie-Test). Nach einer 5-minütigen Einwirkung war eine Verminderung der Atemrate um 50% (RD₅₀) bei 6215 mg Ethylbenzol/m³ zu verzeichnen. In einer anderen Untersuchung wurde bei 30-minütiger Exposition ein wesentlich höherer Wert von 17620 mg/m³ ermittelt [20].

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:1192–1200 DOI 10.1007/s00103-012-1523-2
© Springer-Verlag 2012

Richtwerte für Ethylbenzol in der Innenraumluft

Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung setzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden Richtwerte für die Innenraumluft fest. Für eine gesundheitliche Bewertung von Ethylbenzol in der Luft liegen keine hinreichend aussagekräftigen Humanstudien vor. In einer gut dokumentierten und als zuverlässig eingestuft subchronischen Inhalationsstudie an Ratten wurden ototoxische Wirkungen beobachtet (LOAECsubchronisch = 870 mg/m³). Aus dieser Studie schätzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe eine niedrigste nachteilige Wirkungskonzentration bei kontinuierlicher Exposition von 186 mg Ethylbenzol/m³ für den Endpunkt

Ototoxizität ab. Mit einem Extrapolationsfaktor von 2 zur Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition, von 2,5 für Interspeziesunterschiede, von 10 für individuelle Variabilität sowie einem Faktor von 2 zur Berücksichtigung der im Vergleich mit Erwachsenen höheren Atemrate von Kindern ergibt sich ein Richtwert II (Gefahrenwert) von 2 mg/m³ Ethylbenzol/m³ und ein Richtwert I (Vorsorgewert) von 0,2 mg Ethylbenzol/m³ Raumluft.

Schlüsselwörter

Ethylbenzol - Innenraumluft - Ototoxizität - LOAEC - Richtwert

Indoor air guide values for ethylbenzene

Abstract

The German Working Group on Indoor Guidelines of the Federal Environment Agency and the States' Health Authorities is issuing indoor air guide values to protect public health. No human studies are available for health evaluation of ethylbenzene in indoor air. In a well documented subchronic inhalation animal study assessed as reliable, ototoxic effects were observed (LOAECsubchronic = 870 mg/m³). The Working Group assessed a LAEC of 186 mg ethylbenzene/m³ for the endpoint ototoxicity. By applying a factor of 2 to extra-

polate from subchronic to chronic exposure, 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 2 mg ethylbenzene/m³ is obtained. A precautionary guide value (RW I) of 0.2 mg ethylbenzene/m³ is recommended.

Keywords

Ethylbenzene - Indoor air - Ototoxicity - LOAEC - guide value

4.2 Systemisch-toxische Wirkungen

In einer der wenigen Untersuchungen zur chronischen Exposition beim Menschen wurde über neurophysiologische Veränderungen nach mehrjähriger Exposition am Arbeitsplatz gegenüber 0,4–18 mg/m³ Ethylbenzol berichtet. In einer anderen Untersuchung fanden sich bei 18 mg/m³ leichte Blutbildveränderungen, die in einer weiteren Studie bei erheblich höheren Konzentrationen jedoch nicht beobachtet werden konnten [15]. Wegen der Mischexposition mit anderen Substanzen, vor allem Styrol und Xylol, sind diese Befunde zur Bewertung der Toxizität von Ethylbenzol nicht geeignet.

Aus den tierexperimentellen Untersuchungen sind insbesondere die Befunde zur Ototoxizität von Ethylbenzol relevant. In einer subakuten Inhalationsstudie an Ratten konnten 3–6 Wochen nach der Exposition gegenüber Ethylbenzol (8 h/d, 5 Tage) ototoxische Wirkungen (erhöhte Schwellenwerte für auditorisch evozierte Hirnpotenziale sowie histologisch nachweisbare Verluste der Haarzellen im Cortischen Organ des Innenohrs) ab 1740 mg/m³, nicht aber bei 1300 mg/m³ festgestellt werden [21, 22].

In einer Untersuchung mit subchronischer Exposition wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten 13 Wochen lang gegenüber 0, 870, 1740, 2640 bzw. 3520 mg Ethylbenzol/m³ (6 h/d, 6 d/Woche)

Tab. 3 Zusammenstellung von Leitwerten für Ethylbenzol für die Allgemeinbevölkerung

Organisation (Jahr)	Dauer	Konz.	Basis	NOAEL/ LOAEL	Ref.
EPA-VCCEP (2007)	chron.	1,3 mg/m ³	Ototoxizität, Ratte	BMDL, PBPK	[3]
EPA (1991)	chron.	1 mg/m ³	Entwicklungstoxizität, Ratte, Kaninchen	434 / 4340 mg/m ³	[26]
WHO (1996)	chron.	22 mg/m ³	Erhöhtes Lebergewicht, Ratte	2150 mg/m ³ (NOEL)	[14]
ATSDR (2007)	intermediär chronisch	3,1 mg/m ³ 1,3 mg/m ³	Ototoxizität, Ratte Nephropathie, Ratte	-/ 880 mg/m ³ -/ 330 mg/m ³	[39]

exponiert und 8 Wochen nach Ende der Exposition auf histologisch nachweisbare Veränderungen im Innenohr untersucht [23]. In der vierten, achten und dreizehnten Woche der Exposition sowie 8 Wochen nach Expositionsende wurden aus dem Hirnstamm mit unterschiedlichen Frequenzen auditorisch evozierte Potenziale abgeleitet. Dabei konnte die ototoxische Wirkung von Ethylbenzol anhand erhöhter Schwellenwerte für diese Potenziale ab 1740 mg/m³ auch 8 Wochen nach Expositionsende noch nachgewiesen werden. Bei der niedrigsten Konzentration von 870 mg/m³ waren bei den auditorisch evozierten Potenzialen noch keine Veränderungen nachweisbar, diese Konzentration führte aber bereits zu einem minimalen Verlust (4%) von Haarzellen im Cortischen Organ des Innenohrs [23].

Bei Koexposition mit Xylolgemischen wurden in dieser Untersuchung überadditive Wirkungen beschrieben, die vermutlich durch kinetische Faktoren bedingt sind. Abhängig von der Zusammenhang des Xylol-Ethylbenzolgemisches und der Höhe der Gesamtkonzentration war die Konzentration an Ethylbenzol, bei der ototoxische Wirkungen nachweisbar waren, um den Faktor 1,7 – 2,8 niedriger als bei ausschließlicher Exposition gegenüber Ethylbenzol [23]. Bei Koexposition von Toluol und Ethylbenzol (zusammen 4000 mg/m³, Molverhältnis 1: 1,65) für 2 Wochen (6 h/d, 5 d /Woche) traten 4 Wochen nach Ende der Exposition hingegen keine Veränderungen auditorisch evozierter Potentiale oder ein Verlust von Haarzellen auf. Derartige Wirkungen waren aber nachweisbar, wenn die Tiere zugleich mit den Lösemitteln noch einer starken Lärmbelastung (93 – 95 dB) ausgesetzt worden waren [24].

In einer weiteren Untersuchung an männlichen Sprague-Dawley-Ratten wur-

de die Ototoxizität von 21 Alkyl- und Alkenylbenzolen verglichen¹. Nach subakuter oraler Verabreichung (Schlundsonde, 2 ml/kg • d in Öl, 5 d /Woche, 2 Wochen) zeigten andere Alkylbenzole als Ethylbenzol keine oder eine schwächere ototoxische Wirkung [25]. Dies spricht dafür, dass die Ototoxizität keinen generellen und wenig spezifischen "Klasseneffekt" von Alkyl- oder Alkenylbenzolen darstellt, sondern eine substanzspezifische Wirkung einzelner Vertreter dieser Stoffklasse (oder deren Metaboliten).

4.3 Reproduktionstoxizität

Die Exposition von trächtigen Kaninchen vom 1. – 24. Tag der Gestation (6 h/d, 7 d/Woche) führte bis zu der höchsten Konzentration von 4340 mg Ethylbenzol/m³ weder zu embryotoxischen noch zu teratogenen Wirkungen. Die Anzahl lebender Föten pro Wurf war bei der höchsten Konzentration leicht vermindert (von 8 auf 7), zugleich waren die Zahl der Implantationen pro Wurf sowie toter oder resorbierter Föten nicht verändert. Bei Ratten, die bereits ab drei Wochen vor der Verpaarung exponiert worden waren, waren die absoluten und relativen Organgewichte von Milz und Leber bei der höchsten Exposition erhöht. Weiterhin traten bei dieser Konzentration bei den Nachkommen Skelettvariationen auf. Die US EPA betrachtet letztere als marginal advers und sieht ins-

¹ 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, iso-Propylbenzol, n-, sec-, iso- und tert-Butylbenzol, 1,4-Diethylbenzol, p-Ethyltoluol, 2-, 3-, und 4-Methylstyrol sowie Benzol (alle -).

gesamt die Konzentration von 4340 mg/m³ als LOAEL und die nächst niedrigere untersuchte Konzentration von 430 mg/m³ als NOAEL an [26].

In einer 2-Generationenstudie an Ratten mit Exposition gegenüber 0, 110, 430, 2170 mg/m³; 6 h/d, 7 d/Woche führte die höchste Konzentration zu einer vorübergehend verminderten Gewichtszunahme bei den Männchen und zu einem erhöhten Leber- und Nierengewicht. Histologische Organveränderungen und adverse reproduktionstoxische Wirkungen wurden nicht festgestellt [27]. In zusätzlich durchgeführten Studien zur Entwicklungsneurotoxizität wurden bis zur höchsten Konzentration von 2170 mg/m³ in Standardtests (FOB) keine substanzbedingten Veränderungen festgestellt [28]. In einer Studie zur Entwicklungstoxizität führten Konzentrationen ab 4340 mg/m³ zu maternal toxischen Wirkungen (verminderte Gewichtszunahme, bei höherer Konzentration zusätzlich depressorische Wirkungen auf das ZNS) und zu Fetotoxizität (vermindertes Gewicht) und Skelettvariationen. 2170 mg/m³ hatten weder maternal noch fetotoxische Wirkungen [29].

4.4 Kanzerogenität und Gentoizität

Kanzerogenität

Bei Personen mit beruflicher Exposition gegenüber Ethylbenzol wurden Fälle von Leukämien beschrieben. Wegen Mischexposition mit anderen Lösemitteln, darunter auch Benzol, und einer unzureichenden Dokumentation lassen diese Befunde eine Bewertung hinsichtlich einer kanzerogenen Wirkung von Ethylbenzol nicht zu [1].

Es liegt eine chronische Toxizitäts-/ Kanzerogenitätsstudie mit inhalativer Exposition von F344/N-Ratten und B6C3F1-

Mäusen vor, in der die Tiere gegenüber 0, 330, 1100, 3300 mg Ethylbenzol/m³ an 6 h/d, 5 d/Woche für 2 Jahre exponiert wurden [30]. Sowohl bei den männlichen wie bei den weiblichen Ratten traten dosisabhängig vermehrt Tumoren der Niere auf. Dabei handelte es sich fast ausschließlich um Tubulusadenome, nur bei den Männchen, nicht bei Weibchen, und nur in den beiden höchsten Dosierungen trat je ein Karzinom auf. In einer im Vergleich zu sonst üblichen Standardauswertung erweiterten histologischen Auswertung mit Serienschnitten des Nierengewebes lagen die Inzidenzen von Adenomen + Karzinomen (Männchen) bei 3/50, 5/50, 8/50 und 21/50 bzw. von Adenomen (Weibchen) bei 0/50, 0/50, 1/50 und 8/49. Außerdem traten in beiden Geschlechtern Nephropathien auf, die damit einhergehenden Hyperplasien der Nierentubuli zeigen bei männlichen Tieren eine hohe Spontaninzidenz (Männchen: 11/50, 9/50, 11/50, 23/50; Weibchen: 1/50, 2/50, 4/50, 10/49). Bei den männlichen Tieren traten außerdem in der höchsten Dosierung vermehrt Adenome der Zwischenzellen im Hoden auf; dieser Tumor zeigt bei alten Ratten eine hohe Spontaninzidenz (36/50, 33/50, 40/50, 44/50).

Bei männlichen Mäusen traten in der Lunge Adenome und Karzinome (kombinierte Inzidenz 7/50, 10/50, 15/50, 19/50) sowie als nicht-kanzerogene Wirkungen Hyperplasien des Alveolarepithels auf (0/50, 1/50, 2/50, 6/50). Die Tumorzinzenz lag auch bei der höchsten Dosierung noch im Bereich historischer Kontrollen. In der Leber wurden dosisabhängig vermehrt synzytische Veränderungen, Hypertrophien und Nekrosen der Leberzellen festgestellt, nicht aber Tumoren. Weiterhin traten in der höchsten Dosierung vermehrt Hyperplasien von Follizellen der Schilddrüse auf.

Bei den weiblichen Tieren wurden in der Leber außer fokalen nicht-kanzerogenen Veränderungen von Leberzellen auch Adenome und Karzinome festgestellt (kombinierte Inzidenz 13/50, 12/50, 15/50, 25/50). Auch hier lag die Tumorzinzenz bei der höchsten Dosierung noch im Bereich historischer Kontrollen. Als nicht-kanzerogene Veränderungen wurden in der höchsten Dosierung vermehrt Follizellhyperplasien der Schilddrüse

beobachtet, außerdem Hyperplasien im distalen Teil der Hypophyse.

In einer weiteren NTP-Studie ergaben sich nach oraler Verabreichung eines Gemischs von o-, m- und p- Xylol mit 17% Ethylbenzol weder bei Mäusen noch bei Ratten Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung [31].

In einer weiteren Kanzerogenitätsstudie mit oraler Exposition erhielten Sprague-Dawley-Ratten 2 Jahre lang 500 mg Ethylbenzol/kg Körpergewicht d (in Olivenöl, Schlundsondenapplikation an 4 oder 5 d/wo). Die Gesamtinzidenz an malignen Tumoren betrug nach 141 Wochen 40 % bei exponierten Tieren im Vergleich zu 24 % bei den Kontrolltieren. Die Autoren schlossen aus diesen Daten, dass Ethylbenzol die Gesamtinzidenz maligner Tumoren erhöht, wenngleich die Inzidenz spezifischer Tumoren nicht erhöht war [32]. Wegen der unzureichenden Darstellung ist eine Einschätzung der Befunde nicht möglich.

Gentoxizität

Mutagenitätsuntersuchungen an Bakterien und Hefen ergaben in An- und Abwesenheit von exogenem metabolischen Aktivierungssystem (aus Rattenleber) keine Hinweise auf gentoxische Wirkungen. Fraglich positiven oder ambivalenten Befunden in einem Mutagenitätstest an Mauslymphomzellen steht ein negativer Befund in einer zweiten Untersuchung gegenüber [3]. In Humanlymphozyten konnte in einem Cometassay allenfalls eine schwache, nicht reproduzierbare DNA-schädigende Wirkung beobachtet werden [33]. Bei zytotoxischen Konzentrationen konnte in diesen Zellen eine schwach erhöhte Rate an Schwesterchromatidaustauschen (SCE) beobachtet werden; auch hier steht dem ein negativer Befund in einer anderen Untersuchung auf SCE an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters gegenüber. In Zellen aus Embryonen des Syrischen Hamsters führte Ethylbenzol zu einer erhöhten Rate an Mikrokernen. Dieser positive Befund konnte in zwei In-vivo-Untersuchungen zur Klastogenität und Mikrokernbildung an Mäusen bei Testung bis in den letalen Bereich jedoch nicht bestätigt werden. Auch ein In-vivo-Test auf unplanmäßige DNA-Synthese in Hepa-

tozyten und der Sex-Linked-Recessive-Lethal-Assay in *Drosophila* erbrachten keine Hinweise auf gentoxische Effekte. Ein Zelltransformationstest an Ovarzellen des Syrischen Hamsters Zellen erbrachte uneinheitliche Befunde [3]. Insgesamt sprechen die Befunde nicht für ein gentoxisches Potenzial von Ethylbenzol.

4.5 Geruchswahrnehmung

Die Bewertung der Wahrnehmung von Gerüchen orientiert sich, wenn möglich, an der Wahrnehmungsschwelle. Diese stellt konventionsgemäß diejenige Konzentration dar, bei der die Hälfte der angebotenen Geruchsproben von dem Untersuchungskollektiv wahrgenommen wird. Diese Definition ist jedoch insbesondere in älteren Studien nicht immer verwendet worden, sodass allein daraus bereits unterschiedliche Angaben resultieren können.

Als Geruchswahrnehmungsschwelle für Ethylbenzol wird eine Konzentration von 0,7 mg/m³ genannt [34]; eine weitere Untersuchung gibt als Wahrnehmungsschwelle eine Konzentration von 0,03 mg/m³ an [35].

5 Bewertung

Insgesamt liegen nur sehr wenige toxikologische Befunde am Menschen vor. Für die gesundheitliche Bewertung von Ethylbenzol werden daher die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen herangezogen.

Wie viele andere Kohlenwasserstoffe führt auch Ethylbenzol bei männlichen Ratten zu Veränderungen der Niere, die von erhöhtem Organgewicht bis hin zu histopathologischen 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 α_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 Übereinstimmung in der Beurteilung, dass diese Form der Nephropathie

für die Bewertung eines Risikos für den Menschen nicht relevant ist.

Wie andere Kohlenwasserstoffe wirkt Ethylbenzol bei entsprechend hohen Konzentrationen lähmend auf das ZNS und kann bei wiederholter Einwirkung zu neurotoxischen Wirkungen führen. Darüber hinaus führt Ethylbenzol – im Unterschied zu den meisten anderen untersuchten Alkylbenzolen – zu ototoxischen Wirkungen mit neurophysiologischen Veränderungen und histologisch nachweisbaren Schäden im Innenohr. Die ototoxische Wirkung zeigte sich bei Konzentrationen von Ethylbenzol, die noch nicht zu relevanten anderen neurotoxischen Wirkungen oder Wirkungen in anderen Organen führen. Sie stellt somit für Ethylbenzol den kritischen Endpunkt dar.

Für Ethylbenzol lässt sich aus den vorliegenden Daten zur Gentoxizität *in vitro* und *in vivo* kein gentoxisches Potenzial begründen. Damit stellt sich die Frage nach den Mechanismen, die zur Entstehung von 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 [36, 37]. 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, α -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 geringerer Relevanz ist [38].

5.1 Bestehende Regelungen

Die Internationale Krebsforschungsbehörde der Weltgesundheitsorganisation hat Ethylbenzol aufgrund der positiven Befunde in Kanzerogenitätsstudien als möglicherweise krebserzeugend für den Menschen eingestuft ("possibly carcinogenic to Humans", Group 2b) [1]. Im rechtsverbindlichen Gefahrstoffrecht der EU ist Ethylbenzol jedoch nicht als krebserzeugend eingestuft.

Bestehende Ableitungen von Leitwerten für die Allgemeinbevölkerung sind in **■ Tabelle 3** zusammengefasst.

Die US-amerikanische Umweltschutzbehörde [26] hat für nichtkanzerogene Wirkungen von Ethylbenzol einen Langzeitwert von 1 mg/m^3 auf Basis älterer Daten zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen abgeleitet. Diese Bewertung berücksichtigt weder neuere Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität noch neuere Studien zu Wirkungen nach chronischer Exposition.

Inzwischen liegt eine umfangreiche Neubewertung der Datenlage vor, die im Rahmen des von der amerikanischen Umweltschutzbehörde initiierten "Voluntary Children's Chemical Evaluation Program" (VCCEP) vorgenommen wurde [3]. Die dort vorgenommene Ableitung eines Leitwertes basiert auf den tierexperimentellen Befunden zur Ototoxizität bei Ratten als empfindlichstem Endpunkt und auf pharmakokinetischen Modellierungen, die in die Interspeziesextrapolation eingingen [12]. Die kanzerogene Wirkung in der Niere männlicher Ratten wird auf die $\alpha 2$ -Globulin-assoziierte Nephropathie zurückgeführt, die für die Bewer-

tung für den Menschen nicht relevant ist. Auch die Relevanz der bei Mäusen beobachteten Leber- und Lungentumoren wird angesichts artspezifischer Unterschiede im Metabolismus zwischen Mäusen und Menschen als weniger relevant für die Ableitung eines Richtwerts angesehen als die Ototoxizität bei der Ratte.

Auch in der Neubewertung der US-amerikanischen Behörde für Gifte und Krankheitserfassung wird die Ototoxizität als wesentlich angesehen und zur Ableitung eines Leitwerts für intermediäre Exposition herangezogen [39]. Hingegen wurden zur Ableitung eines chronischen Leitwertes nicht die Daten zur Ototoxizität herangezogen und mittels eines Extrapolationsfaktors von subchronischer auf chronische Exposition extrapoliert, sondern die nach chronischer Exposition gegenüber Ethylbenzol bei weiblichen Ratten beobachtete chronische Nephropathie. Diese tritt auch bei unbehandelten Tieren im normalen Alterungsprozess auf, war aber bei exponierten Tieren stärker ausgeprägt. In der Bewertung des VCCEP wird hingegen diese chronische progressive Nephropathie der Ratte als eine Erkrankung angesehen, die keine Entsprechung beim Menschen findet [3].

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) diskutierte in ihrer Bewertung von 2001 [15], dass die im Tierversuch beobachteten erhöhten Tumorraten als Folge chronischer Schäden mit nachfolgend gesteigerter Zellproliferation in den betroffenen Organen auftreten. Da zugleich gentoxischen Wirkungen keine oder nur eine untergeordnete Bedeutung zukommen dürfte, wurde die Ableitung einer Wirkschwelle prinzipiell als möglich angesehen. Da jedoch bei der niedrigsten Konzentration, die in der Inhalationsstudie eingesetzt wurde, in anderen Untersuchungen bereits eine Steigerung der Zellproliferation in einem der Zielorgane (Leber) induziert wurde und zu noch niedrigeren Konzentrationen keine entsprechenden Daten vorlagen, konnte nach Ansicht der MAK-Kommission für proliferative Effekte keine Wirkungsschwelle ermittelt werden. Der frühere MAK-Wert von 440 mg/m^3 , der nach Ansicht

Derivation of indoor air guide values*: key data			
Substance	Ethylbenzene (Phenylethane)		
Parameter	Value / Descriptor	Dimension	Comments
General Information			
CLP INDEX No	601-023-00-4		
EC No	202-849-4		
CAS No	100-41-4		
CLP CMR Classification	Not classified		
Indoor air guide value status	Final		
Guide value II (RW II – Health hazard value)	2	mg/m ³	
Guide value I (RW I -Precautionary value)	0.2	mg/m ³	
Conversion factor: 1 ml/m ³ =	4.34	mg/m ³	
Year	2012		
Database			
Key study / Author(s) (Year)	Gagnaire et al. (2007)		
Species	Sprague-Dawley rat		
Route/type of study	Inhalation		
Study length	Subchronic (13 wks)		
Inhalative exposure duration	6 h/d, 6 d/wk		
Critical endpoint	Ototoxicity (loss of hair cells in organ of Corti, increased auditory threshold)		
POD	LOAEC		
POD Value	870	mg/m ³	
Assessment factors			
Dose-response assessment factor	n.a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	4,7		6 h/d, 6 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		Dynamic
Sensitive population factor	2		Children
Other adjustment factors	n.a.		
Quality of whole database			
Result			
Total assessment factor (TAF)	467		
POD/TAF	1.9	mg/m ³	Calculated value; Rounded guide value II: 2
LOAEC - NOAEC	10		

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

der MAK-Kommission „auf jeden Fall zu hoch ist“, wurde daher ausgesetzt [15]). In einer neuen Bewertung hat die DFG mittlerweile einen MAK-Wert von 88 mg/m³ vorgeschlagen [40]. In der TRGS 900 ist für Ethylbenzol ein Grenzwert von 440 mg/m³ (100 ppm) festgelegt, eine Begründung liegt nicht vor [41].

5.2 Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

Gemäß Basisschema sind zur Ableitung der Richtwerte vorrangig Humanstudien zu verwenden. Zur Wirkung von Ethylbenzol 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.

Richtwert II

Für die Festsetzung eines Richtwertes II ist nach dem Basisschema von der niedrigsten beobachteten adversen Wirkungskonzentration (LOAEC) auszugehen [42]. Angesichts der vorliegenden Datenbasis wird die im subchronischen Tierversuch

such bei Ratten beobachtete Ototoxizität von Ethylbenzol als kritischer Effekt angesehen [23]. Bei der niedrigsten experimentell untersuchten Konzentration von 870 mg Ethylbenzol/m³ war noch ein leicht erhöhter Verlust von Haarzellen nachweisbar. Die nächsthöhere Konzentration führte zu einem deutlichen Effekt. Die Konzentration von 870 mg/m³ kann daher als "minimal LOAEC" angesehen werden.

Bei der Extrapolation der experimentell ermittelten LOAEC auf eine lebenslange Exposition auf der Grundlage des Basisschemas werden folgende Faktoren verwendet:

- Für die Zeitanpassung auf eine kontinuierliche wöchentliche Expositionsdauer 24/6 und 7/6
- Extrapolation subchronisch → chronisch, Faktor 2
- Interspezies Toxikodynamik-Faktor 2,5
- Intraspezies-Faktor 10
- Erhöhte Atemrate bei Kindern (bezogen auf das Körpergewicht), Faktor 2

Der Gesamtextrapolationsfaktor beträgt damit 467. Daraus ergibt sich bei linearer Umrechnung eine Konzentration von 1,9 mg/m³.

Als Richtwert II wird eine Konzentration von 2 mg Ethylbenzol/m³ festgelegt.

Richtwert I

Nach dem Basisschema wird der Richtwert I um eine Größenordnung niedriger festgesetzt und liegt damit bei 0,2 mg Ethylbenzol/m³. Dieser Wert liegt im Bereich der ermittelten Geruchswahrnehmungsschwellen (siehe Abschnitt 4.5).

Anmerkungen

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

Literatur

1. IARC (2000) Some industrial chemicals: Ethylbenzene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 77:227-266. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France
2. 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
3. VCCPEP (2007) Voluntary Children's Chemical Evaluation Program (VCCPEP). Tier 1 Pilot Submission for Ethylbenzene (CAS No. 100-41-4). Contributors: ENVIRON International Corporation, Banton MI, Krishnan K, Bus J (Ed.). <http://www.tera.org/peer/VCCPEP/Ethylbenzene/VCCPEP%20Ethylbenzene%20Revised%20Doc%20-august%2010%202007.pdf>
4. Umweltbundesamt (2002) Gesundheit und Umwelthygiene. Umwelt-Survey 1990/92. Online: www.umweltbundesamt.de/gesundheit/survey/us9092/atem.htm
5. Eis D, Helm D, Laußmann D et al. (2005) Berliner Studie zu umweltbezogenen Erkrankungen. Im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums, Berlin. Online: www.apug.de/archiv/pdf/Berichtsband_Berliner-Studie.pdf
6. Moriske HJ (2000) Vol. III-4.2: Chemische Innenraumluftverunreinigungen. In: Moriske HJ und Turovski E. (ed.): Handbuch für Bioklima und Lufthygiene. Ecomed, Landsberg
7. 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
8. Umweltbundesamt (2008) Vergleichswerte für flüchtige organische Verbindungen (VOC und Aldehyde) in der Innenraumluft von Haushalten in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 51: 109-112
9. 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.
10. Ostendorp G, Riemer D, Harmel K, Heinzow B (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. Umweltmed Forsch Prax 14: 135-152
11. Fromme H, Heitmann D, Dietrich S et al. (2008) Raumluftqualität in Schulen - Belastung von Klassenräumen mit Kohlendioxid (CO₂), flüchtigen organischen Verbindungen (VOC), Aldehyden, Endotoxinen und Katzenallergenen. Gesundheitswesen 70: 88-97
12. VCCPEP (2007) Voluntary Children's Chemical Evaluation Program (VCCPEP). Appendix P: Evaluation of Physiologically Based Pharmacokinetic Models of Ethylbenzene for Application in VCCPEP Assessment. Contributors: ENVIRON International Corporation, Banton MI, Krishnan K, Bus J (Ed.). <http://www.tera.org/peer/VCCPEP/Ethylbenzene/Revised%20appendices%20p-r%20-%20July%2019,%202007.pdf>
13. Chin B, McKelvey JA, Tyler TR et al. (1980) Absorption, distribution, and excretion of ethylbenzene, ethylcyclohexane and methylbenzene isomers in rats. Bull Environ Contam Toxicol 24: 477-483
14. WHO (1996) Ethylbenzene. Environmental Health Criteria (EHC) 186. International Programme on Chemical Safety (IPCS). World Health Organization, Geneva, Switzerland
15. DFG (2001) Ethylbenzol. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (ed.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung 33. Lieferung:1-30. Wiley-VCH, Weinheim
16. 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
17. DFG (1985) Ethylbenzol. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (ed.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung 11. Lieferung:1-9. Wiley-VCH, Weinheim
18. Voss, J.-U., D. Keller, A. Boehncke, und I. Mangelsdorf (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
19. McKee RH, Lammers JH, Muijser H et al. (2010) Neurobehavioral effects of acute exposure to aromatic hydrocarbons. Int J Toxicol 29: 277-290
20. NAC/AEGL (2009) Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs) for Ethylbenzene (CAS Reg. No. 100-41-4). Interim Report. National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances (Ed.). <http://www.epa.gov/oppt/aegl/>
21. Cappaert NL, Klis SF, Baretta AB et al. (2000) Ethylbenzene-induced ototoxicity in rats: a dose-dependent mid-frequency hearing loss. J Assoc Res Otolaryngol 1: 292-299
22. Cappaert NL, Klis SF, Muijser H et al. (1999) The ototoxic effects of ethylbenzene in rats. Hear Res 137: 91-102
23. Gagnaire F, Langlais C, Grossmann S, Wild P (2007) Ototoxicity in rats exposed to ethylbenzene and to two technical xylene vapours for 13 weeks. Arch Toxicol 81: 127-143
24. Fechter LD, Gearhart C, Fulton S et al. (2007) Promotion of noise-induced cochlear injury by toluene and ethylbenzene in the rat. Toxicol Sci 98: 542-551
25. Gagnaire F, Langlais C (2005). Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. Arch Toxicol 79: 346-354
26. U.S.EPA (1991) IRIS Substance file - Ethylbenzene, CASRN 100-41-4. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., <http://www.epa.gov/iris>.
27. Faber WD, Roberts LS, Stump DG et al. (2006) Two generation reproduction study of ethylbenzene by inhalation in CrI-CD rats. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 77: 10-21
28. Faber WD, Roberts LS, Stump DG et al. (2007) Inhalation developmental neurotoxicity study of ethylbenzene in CrI-CD rats. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 80: 34-48
29. Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G, Bonnet P (2003). Developmental toxicities of ethylbenzene, ortho-, meta-, para-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. Food Chem Toxicol 41: 415-429
30. NTP (1999) Toxicology and carcinogenesis studies of ethylbenzene (CAS No. 100-41-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). Natl Toxicol Program. Tech Rep Ser 466: 1-231

31. 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
32. 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 NY Acad Sci 837: 15-52
33. Chen CS, Hseu YC, Liang SH et al. (2008) Assessment of genotoxicity of methyl-tert-butyl ether, benzene, toluene, ethylbenzene, and xylene to human lymphocytes using comet assay. J Hazard Mater 153: 351-356
34. 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/measure/02_3_2.pdf
35. Cometto-Muniz JE, Abraham MH (2009) Olfactory detectability of homologous n-alkylbenzenes as reflected by concentration-detection functions in humans. Neurosci 161: 236-248
36. 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
37. 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
38. 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
39. ATSDR (2007) Toxicological Profile for Ethylbenzene (Draft). 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/tp110.pdf>
40. DFG (2011) MAK- und BAT-Werte-Liste 2011. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 47. Wiley-VCH, Weinheim
41. AGS (2007) Bekanntmachung von Technischen Regeln. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. GMBI 55: 1094
42. Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK/AOLG (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Bundesgesundheitsblatt 55: 279-290