

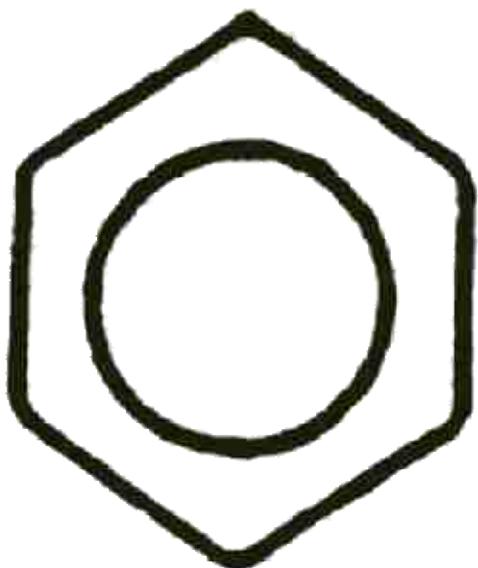
Benzol

Synonym

1,3,5-Cyclohexatrion

Chemische Formel

C₆H₆



Beschaffenheit

Benzol ist ein ungesättigter, zyklischer Kohlenwasserstoff, der von Michael Faraday 1825 entdeckt wurde.

Benzol ist der einfachste aromatische Kohlenwasserstoff. Es ist eine farblose, bewegliche, stark lichtbrechende Flüssigkeit mit einem typischen "aromatischen" Geruch. Es ist entflammbar und verbrennt mit rauchender Flamme. Benzol ist kaum wasserlöslich, aber mit den meisten organischen Lösemitteln, insbesondere unpolaren Flüssigkeiten, mischbar. Benzol ist selbst ein ausgezeichnetes Lösemittel für viele organische Feststoffe.

Bei Raumtemperatur ist Benzol chemisch stabil. Befindet es sich im Dampfzustand frei in der Atmosphäre, wird es aufgrund natürlicher Prozesse vollständig abgebaut. Aromatische Ringverbindungen gehen hauptsächlich Substitutions-, Additions- und Oxidationsreaktionen ein. Am leichtesten verlaufen die Substitutionen, die auch in der Industrie eine breite Anwendung finden.

Physikalische Daten:

Molekulargewicht 78,12; MAK-Wert 2 ppm; 6,5 mg/cm³; Flammpunkt -11 °C; Siedepunkt 80,1 °C; Schmelzpunkt (Erstarrungstemp.) 5,5 °C; Dichte 20 °C/4 °C, 0,879 g/cm³; Zündtemperatur 555 °C; Explosionsgrenzen 20 °C: 1,2-8,0 Vol%; Dampfdruck bei 20 °C 101 hPa; Verdunstungszahl (Ether = 1): 3; Geruchsschwelle 180 mg/m³ (Fries et al. 1982; Verschueren 1977; Gerarde 1963; Sax 1979).

Verwendung/Vorkommen

Benzol stellt einen der wichtigsten Rohstoffe der chemischen Industrie dar und wird zu einer Vielzahl von Produkten umgesetzt, wie folgendes Schema verdeutlichen soll.

Früher war Benzol nur für diesen Industriezweig von Interesse, denn die Substanz ist der Ausgangsstoff für die Synthese von Anilinfarbstoffen, Phenolen, Tensiden, Pflanzenschutzmitteln, Nylon u. v. a. m. Seit Anfang der 90er Jahre taucht Benzol zunehmend in der Umweltdiskussion auf. Aus gutem Grund: Die Emissionen haben in den vergangenen Jahren stark zugenommen. Hauptquelle ist der Kraftfahrzeugverkehr.

Im Jahr 1989 wurden in der Bundesrepublik Deutschland über 46.000 Tonnen Benzol freigesetzt. Davon gehen über 41.000 Tonnen, d. h. 93 %, auf das Konto des Kfz-Verkehrs. Neben dem steigenden Verkehrsaufkommen ist einer der Gründe der Ersatz von Blei als Antiklopfmittel im Kraftstoff. Dem Benzin werden heute benzolhaltiges Reformbenzin und Ölkomponenten zugesetzt, die zusammen mit anderen Aromaten für die Klopffestigkeit des Motors sorgen. Etwa die Hälfte der Auspuff-Benzolemissionen stammt aus dem im Kraftstoff enthaltenen Benzol. Die andere Hälfte wird beim Verbrennungsvorgang aus

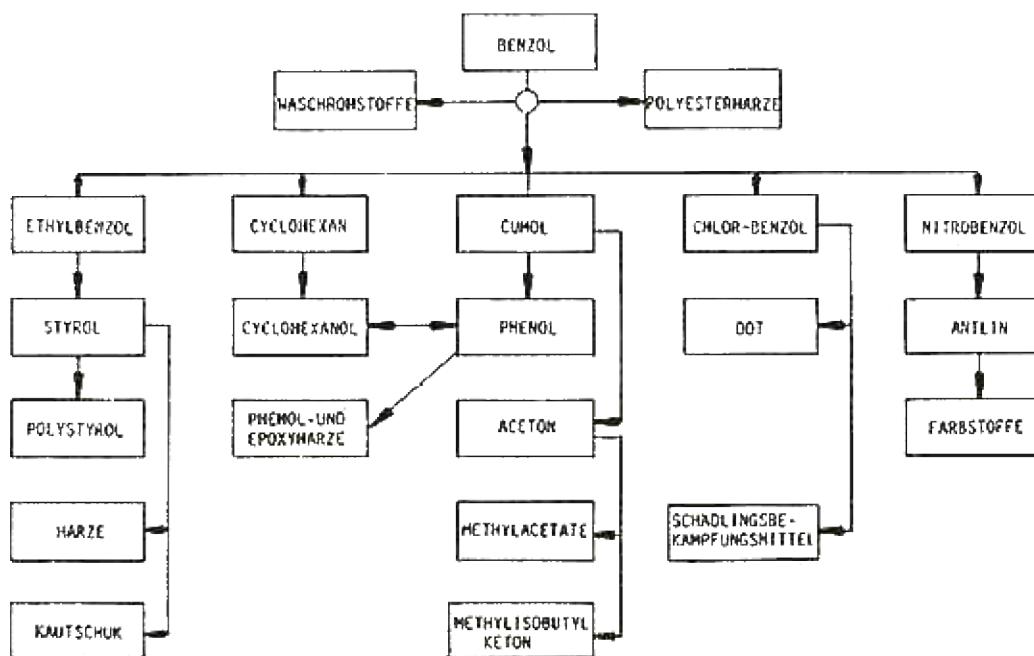


Abb. 1: Verwendung von Benzol in der Industrie

Toluol und Xylol gebildet. Auch beim Transport von Kraftstoffen, beim Betanken von Kraftfahrzeugen und im industriellen Bereich kann Benzol freigesetzt werden, doch sind diese Werte gegenüber der Emission aus dem Auspuff relativ gering (siehe ➡ Tab. 1).

Aufgrund seines physikalischen Verhaltens - hoher Dampfdruck und geringe Wasserlöslichkeit - reichert sich Benzol fast vollständig (zu 99%) in der Luft an. Die Benzolbelastung von Boden oder Grundwasser ist dagegen gering. Für die Bundesrepublik Deutschland (alte Länder) wurde 1982 ein landesweiter, jährlicher Mittelwert von 1-10 µg/m³ Luft angegeben. Während die Belastung in ländlichen Gebieten unter 1 µg/m³ liegt, werden die Werte in Ballungsräumen z.T. erheblich überschritten.

Zum Beispiel belegt ein neues Gutachten des Umweltschutzreferates München, daß die Dauerbelastung in der Stadt weit, teilweise fünffach, über den Werten liegt, die die Sommersmog-Verordnung des Bonner Umweltministeriums als zulässig einzustufen wird. Die Verordnung wird ab Mitte 1995 15 µg/m³, ab 1998 10 µg/m³

als Grenzwert festschreiben. Bei Überschreiten dieser Konzentrationen sollen die Kommunen mit verkehrsbeschränkenden Maßnahmen reagieren können.

Tab. 1: Benzolemission für die Bundesrepublik Deutschland für das Jahr 1989

Quelle	Benzolemission t/a	%
Kfz-Verkehr	41 200	89
Lagerung, Umschlag und Transport von Ottokraftstoffen	1 900	4
Industrie und gewerblicher Bereich	3 000	7
	46 100	100

Tab. 2: Vorkommen von Benzol in verschiedenen Umweltmedien

Außenluft	µg/m³
Ländliche Gebiete	< 1
Ballungsgebiete	5–10
Emissentennahmbereich – Kokereien	7–15
Emissentennahmbereich – Kfz	20–30
Innenraum	µg/m³
Nichtraucherhaushalt	6–8
Raucherhaushalt	10–12
Kfz-Fahrgastrraum	40–60
Tabakrauch	µg/m³
10–100 µg pro Zigarette	10–30
Trinkwasser	µg/l
Bundesrepublik Deutschland	0,018–0,045

Quellen Forum Immunologie 3/94

Quelle: Forum Immunologie 3/94

Auch Schadstoffmessungen in Baden-Württemberg haben die Verantwortlichen alarmiert. So ermittelten Umweltbehörden in einem einjährigen Meßprogramm, dessen Ergebnisse Ende 1993 vorgestellt wurden, auf städtischen Straßen Jahresmittelwerte zwischen 6 und 46 Mikrogramm in einem Kubikmeter Luft. In Stuttgart wurden, während des Winters, sogar über 60 Mikrogramm registriert.

Auch in Berlin, Leipzig und Frankfurt/Oder sind die vorgefundenen Benzolbelastungen besorgniserregend. So spielt bei der Benzolbelastung der Bevölkerung die berufliche Exposition nur eine untergeordnete Rolle. Die wichtigste Einflußgröße stellt der Wohnort der getesteten Person dar. Darauf wies in Freiburg Dr. Hans-Werner Chriske aus Köln hin.

Eine Untersuchung des Blutbenzolgehaltes bei Kindern aus Köln hatte einen Wert von 119 ng/l Vollblut ergeben, während in Borken wohnhafte Jungen und Mädchen nur 65 ng des krebszeugenden Aromaten pro Liter Blut aufwiesen. In einer großangelegten Studie, so der Leiter des arbeitsmedizinischen Dienstes der Stadt Köln, habe man die Blutbenzolgehalte von Bürobeschäftigten ermittelt und sie mit den Werten verglichen, die man bei Politessen und Müllwerkern erhalten hatte. Dabei habe sich gezeigt, daß die Außenbeschäftigte mit 243 ng/l keine höhere Benzolbelastung aufwiesen als die Büroangestellten mit 262 ng (Ärzte-Zeitung v. 14.11.90).

Besonders hohen Konzentrationen setzen sich übrigens die Autofahrer selbst aus, im Innenraum ihrer Vehikel liegen die Werte teilweise bei 200 µg pro Kubikmeter.

Benzol diffundiert durch Spritleitungen aus ungeeignetem Material in den Innenraum des Fahrzeugs, oder es gelangt während des Druckausgleichs bei sinkender Tankfüllung in die Fahrgastzelle.

Wichtig wäre auch ein rascher Abschied von der Zigarette. Ein Raucher nimmt über seinen Glimmstengel ähnlich viel Benzol zu sich wie ein Autofahrer in seinem Fahrzeug. Und Raucher belasten zudem ihre Mitmenschen erheblich: 7% der aufgenommenen Benzolmenge bei Nichtrauchern stammt aus dem Passivrauch, schätzt das Bundesgesundheitsamt.

Ferner können Lebensmittel an Tankstellen und Zeitungskiosken durch Benzol bzw. Toluol verunreinigt sein.

Durch Benzin- und andere Mineralöldämpfe kann Benzol, durch das Ausdünsten von Zeitungen und sonstigen Druckerzeugnissen das Farbenlösungsmittel Toluol, auf Lebensmittel gelangen. Dies ergaben Untersuchungen, die bei Lebensmittelproben im Bereich des Landesuntersuchungsamtes Nordbayern durchgeführt wurden. Dabei wurden gezielt Lebensmittel an Tankstellenshops und Zeitschriftenkiosken unter die Lupe genommen.

Besonders empfänglich für die unerwünschten Schadstoffe Benzol und Toluol zeigten sich dabei fetthaltige Produkte wie Schokolade, Knabbererzeugnisse oder Backwaren. Dabei fielen die Verunreinigungen um so geringer aus, je besser ein Lebensmittel verpackt war (Pressemitteilung des Bayer. Staatsministeriums für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit 305/93).

Wirkungscharakter

Akute Vergiftung:

Eine akute Einwirkung von hohen Benzolkonzentrationen durch Inhalation kann von Störungen im Zentralnervensystem (Verlust der Orientierungsfähigkeit, euphorische Zustände) über Bewußtlosigkeit bis zum Tod durch Atemstillstand führen.

Bei der Autopsie von sogenannten "Benzol-Schnüfflern" wurden Entzündungen des Atemtraktes, Blutungen in der Lunge, Blutstauungen in den Nieren und Gehirnödeme beobachtet.

Längerer und wiederholter Kontakt mit flüssigem Benzol kann wegen der fettlösenden Wirkung zu ausgeprägten Hautreizungen und zur Entwicklung einer trockenen Dermatitis führen (Fielder, 1982).

Chronische Vergiftung:

Hämatotoxizität:

Die aus toxikologischer Sicht wichtigste Wirkung besteht in einer Beeinträchtigung der Proliferationsfähigkeit der Stammzellen des hämatopoetischen Systems. Dies scheint nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand darauf zu beruhen, daß Benzolmetaboliten mit Proteinen der Mikrotubuli reagieren. Dadurch wird die Aggregation der Mikrotubuli gestört, so daß es zu einer Proliferationshemmung der Stammzellen in der Phase G₂-M kommt.

Die toxischen Wirkungen des Benzols auf das blutbildende System des Menschen sind durch viele Fall- und epidemiologische Studien gesichert (IARC, 1982; ➔ Laskin und ➔ Goldstein, 1977; National Research Council, 1976; ➔ Fielder, 1982; CEFIC, 1983; ➔ van Raalte und ➔ Grasso, 1982; ➔ Goldstein, 1983). Es kommt zur Verringerung der Anzahl der zirkulierenden roten und weißen Blutzellen und der Blutplättchen.

Die meisten Studien stimmen darin überein, daß die weißen Blutzellen am empfindlichsten auf Benzol reagieren. Es besteht aber keine Übereinstimmung, ob zunächst die Lymphozyten oder die Granulozyten betroffen werden. In einigen Berichten wird darauf hingewiesen, daß eine Abnahme der Zahl der Blutplättchen das erste Anzeichen für eine hämatotoxische Wirkung des Benzols darstellt. Eine Wirkung auf das Knochenmark ist nach wiederholter Exposition ab 50 ppm (162 mg/m³) Benzol beobachtet worden. In einigen Fällen kann die erste Reaktion eine Hyperplasie des Knochenmarks sein. Später wird das Knochenmark hypoplastisch.

Einfluß auf die Chromosomen - Cytogenetische Effekte:

Es gibt eine Vielzahl von Berichten über Chromosomenveränderungen bei Arbeitern, die wiederholt hohen Benzolkonzentrationen ausgesetzt waren. Wirkungen ließen sich bei den peripheren Lymphozyten und in den Zellen des Knochenmarks nachweisen. Die Anomalien bei beiden langlebigen Zelltypen können noch Jahre bestehen, nachdem die Benzolexposition beendet und das Blutbild wieder normal ist (IARC, 1982; ➔ Forni et al., 1971 a,b). Die Bedeutung dieser Anomalien bei der Entwicklung der Leukämie ist unklar (➔ Fielder, 1982). In den Lymphozyten von Arbeitern, die nach einer Leckage einer hohen Benzolkonzentration ausgesetzt waren, ließen sich allerdings drei Monate später keine Chromosomenschäden nachweisen (Clare et al., 1984).

An Lymphozyten von Arbeitern, die Benzolkonzentrationen von weniger als 25 ppm (81 mg/m³) über einen Zeitraum von 1-25 Jahren ausgesetzt waren, ergaben die wenigen bekannten cytogenetischen Studien folgende Ergebnisse:

Tough et al. untersuchten Arbeiter aus drei verschiedenen Fabriken, die 1 bis 25 Jahre Benzol in der Atemluft ausgesetzt waren (➔ Tough und ➔ Court ➔ Brown, 1965; ➔ Tough et al., 1970). Bei den 38 Arbeitern, die 25-150 ppm (81-486 mg/m³) ausgesetzt waren, wurde eine leicht erhöhte Häufigkeit von Zellen mit instabilen Chromosomenveränderungen im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt beobachtet. Keine Zunahme von

Chromosomenveränderungen zeigte sich innerhalb einer Gruppe von 20 Männern aus einer Fabrik, in der die Konzentration von Benzol etwa 12 ppm (39 mg/m³) betrug.

Picciano (1979) berichtet über einen Anstieg von Chromosomenveränderungen bei 52 Arbeitern, die Benzolkonzentrationen zwischen 2 und 10 ppm (6-32 mg/m³) während vier Jahren ausgesetzt waren. Diese Studie ist, unter anderem wegen ihrer Methodik und dem Fehlen einer geeigneten Kontrollgruppe, kritisiert worden (→ Dabney, 1981). Außerdem werden keine Informationen über die persönliche Vorgesichte der Arbeiter und über die Umwelt-Benzolkonzentration vor der Vierjahresperiode gegeben (→ Fielder, 1982).

Watanabe et al. (1980) fanden keine Hinweise auf eine Zunahme der Häufigkeit von Chromosomenveränderungen in den peripheren Lymphozyten von neun Arbeiterinnen, die mit der Bemalung von Keramikerzeugnissen beschäftigt und 1-20 Jahre lang Benzolkonzentrationen von 1-9 ppm (3-29 mg/m³) ausgesetzt waren. Ebenfalls negative Befunde ergaben sich bei einer Gruppe von sieben Arbeiterinnen, die gegenüber 3-50 ppm (10-162 mg/m³) über 2-12 Jahre exponiert waren.

Sarto et al. (1984) bestimmten die Häufigkeiten von Schwesterchromatidaustausch und strukturellen Chromosomenaberrationen in peripheren Blutzellen von Arbeitern, die gegenüber 0,2 bis 12,4 ppm (0,6-40 mg/m³) exponiert waren. Es wurde kein signifikant erhöhter Schwesterchromatidaustausch beobachtet, die strukturellen Chromosomenaberrationen waren sogar niedriger als bei einer entsprechenden Kontrollgruppe.

Diese Studien lassen keinen eindeutigen Schluß zu, ob Benzol bei Expositionskonzentrationen unter 25 ppm (81 mg/m³) eine clastogene Wirkung hat.

Einfluß auf die Fortpflanzung:

Es gibt keine Veröffentlichungen, die die Benzolexposition von Eltern mit einer Zunahme von Spontanaborten oder mit der Geburt mißgebildeter Kinder in Verbindung bringen, noch finden sich Hinweise, daß Benzolexposition einen Einfluß auf die männliche oder weibliche Fortpflanzungsfähigkeit hat. In einer Anzahl neuerer Berichte wird jedoch ein Zusammenhang zwischen der Exposition der Eltern gegenüber organischen Lösemitteln und einer Zunahme des Risikos von Spontanaborten und der Geburt von Kindern mit angeborenen Störungen des Zentralnervensystems vermutet (→ Davis, 1983; → Zack et al., 1980; → Hemminki et al., 1983; Olsen, 1983). Bei diesen Studien ist die verursachende Substanz nicht bekannt, wenn auch Benzol nicht ausgeschlossen werden kann.

Kanzerogenität:

Ein Zusammenhang zwischen der Benzolexposition am Arbeitsplatz und dem Auftreten von Leukämie ist 1928 von Delore und Borgamano postuliert worden. Sie beschreiben die Erkrankung eines Arbeiters an akuter lymphoblastischer Leukämie, der fünf Jahre lang Benzol ausgesetzt war. Seither ist eine Vielzahl von Einzelbeobachtungen und epidemiologischer Studien veröffentlicht worden, die das Auftreten von Leukämie bei Arbeitern beschreiben, die Benzol entweder allein oder in Kombination mit anderen Chemikalien ausgesetzt waren.

Die Kanzerogenität beruht vermutlich auf den bei der Metabolisierung entstehenden Benzochinonen und, wie neuere in-vitro-Versuche vermuten lassen, in der Bildung des alkylierenden Muconaldehyds.

Allgemein wird die Meinung vertreten, daß es nach entsprechend hoher Benzolexposition am häufigsten zur akuten myeloischen Leukämie kommt. Eine Reihe von Autoren betont jedoch, daß die Häufigkeit anderer Leukämiearten, z. B. akute und chronische monocytische oder lymphatische Leukämie und chronische myeloische Leukämie, ebenfalls erhöht sein kann (→ Girard et al., 1970; → Aksoy, 1980; → Goguel et al., 1967; → Girard et al., 1971). Andere Autoren sind der Auffassung, daß Benzol auch die Wahrscheinlichkeit erhöht, an lymphopoetischen Krebsarten, wie z. B. Hodgkins-Krankheit und malignen Non-Hodgkin-Lymphomen, zu erkranken (→ Vianna und → Polan, 1979; → Aksoy et al., 1974; → Bousser et al., 1947). Eine Studie von Smith und Lickiss (1980) bestätigt dies nicht. Die Möglichkeit, daß multiple Myelome ebenfalls aufgrund einer Benzolexposition entstehen können, wird von Decoufle et al. (1983) vertreten. Insgesamt ist die Zahl der berichteten Fälle zu klein, als daß hieraus mit Sicherheit auf einen Zusammenhang zwischen Benzol und diesen

Krebsarten geschlossen werden könnte.

Wirkung auf das Immunsystem:

Wie bereits erwähnt, scheint es durch Benzol zu einer Proliferationshemmung der pluripotenten Stammzellen des hämatopoetischen Systems zu kommen. Die Markzellen kumulieren in der G₂-M-Phase und können die Mitose nicht beenden. Besonders betroffen sind offenbar die T- und B-Zell-Lymphozyten.

In einer Studie wurden C57BL-Mäuse gegenüber einer Benzolkonzentration von 10 ppm (32 mg/m³) an 6 h/Tag, 5 Tagen/Woche 32, 66 und 178 Tage exponiert. Die hämatopoetischen Stammzellen von behandelten Mäusen zeigten in Kultur im Vergleich zu Zellen von Kontrollen eine deutlich verminderte Fähigkeit, Kolonien zu bilden. Die colony-forming unit-erythroiden Zellen (CFU-E) des Knochenmarks und der Milz waren auf 5 % bis 10 % des Kontrollwerts, bzw. den Wert 178 Tage nach Ende der Exposition, abgesunken. Die Kolonien der burst forming unit-erythroiden Zellen (BFU-E) waren signifikant auf 55% des Kontrollwerts nach 66 Tagen Exposition abgesunken, hatten aber nach 178 Tagen wieder den ursprünglichen Wert erreicht. Die Mäuse zeigten eine signifikante Abnahme in der Anzahl der peripheren roten Blutzellen und der Lymphozyten.

In einer zweiten Studie wurde gezeigt, daß durch eine kurzzeitige Inhalation (6 h/Tag über 6 Tage) von 10 ppm (32 mg/m³) Benzol die mitogen-induzierte Blastogenese der B- und T-Lymphozyten bei Mäusen signifikant gesenkt wird. Höhere Konzentrationen bewirkten keine Wirkungssteigerung. Daraus schlossen die Verfasser, daß Benzolexpositionen im Bereich der zulässigen Arbeitsplatzkonzentration von 10 ppm bestimmte Immunfunktionen beeinträchtigen können.

Diese Studien kommen zu dem Ergebnis, daß Benzol den Immunstatus möglicherweise beeinflussen kann. Das Datenmaterial dieser Studien muß jedoch als nicht ausreichend angesehen werden, um die Immuntoxizität des Benzols abschließend bewerten zu können.

Stoffwechselverhalten

Aufnahmewege:

Das Benzol ist eine mäßig flüchtige Flüssigkeit (Siedepunkt = 80°C unter 760 mm), die vor allem über den Atemweg in den Organismus gelangt. Die Hautresorption ist zwar schwach ($0,4 \text{ mg/cm}^2$ pro Stunde), jedoch nicht zu unterschätzen (Reinigen von Metallteilen mit Mineralöl, das Benzol enthält).

Zielorgane:

Sobald das Benzol in den Organismus eingedrungen ist, wird etwa die Hälfte der aufgenommenen Menge nach und nach über die Lunge abgeatmet, die ermöglicht eine frühzeitige Prüfung der Expositionsdauer durch eine Analyse der ausgeatmeten Luft.

Das Restbenzol wird über den Blutkreislauf, vor allen Dingen in den fettreichen (Phospholipiden) Organen verteilt, wie z.B. im Nervensystem (Myelin), in der Leber und ganz besonders im Knochenmark, der zentralen Bildungsstelle von Blutzellen (rote Blutkörperchen, bestimmte weiße und Blutplättchen).

Um diesen fettlöslichen Bestandteil auszuscheiden, muß der Organismus ihn in wasserlösliche Derivate umwandeln (die Metaboliten), die dann über den Harnweg leicht auszuscheiden sind.

Die Biotransformation findet vor allem in der Leber statt, denn dort ist ein komplexes enzymatisches System in der Lage, Fremdmoleküle abzubauen.

Das Benzol wird durch eine Oxidationsreaktion wasserlöslich, die die Bildung von wasserlöslichen Derivaten nach sich zieht: das Phenol (30% des absorbierten Benzols) und zwei Diphenolen: das Pyrocatechol (3%) und das Hydrochinon (1%).

Nachdem sie mit kleinen, polaren Molekülen des Organismus, die Salz abgeben können, kombiniert worden sind (vor allem mit Schwefelsäure), werden diese phenolischen Verbindungen, deren Form als konjugiert bezeichnet wird, von den Nieren ausgeschieden.

Durch Anwendung der Methode spezifischer Dosierung kann das im Harn gemessene Phenol als Wert für die Expositionsdauer gelten (über 10 ppm Aussetzungszeit) (→ Picot).

Beim Umgang mit Benzol ist die Gefahr der Aufnahme durch Einatmen am größten.

Benzol wird rasch über die Lunge aufgenommen. Ein Teil wird unverändert wieder abgeatmet. Bei Männern und Frauen, die während 4 Stunden 52-62 ppm ($168-201 \text{ mg/m}^3$) Benzol ausgesetzt waren, wurden durchschnittlich 46,9% des Benzols aufgenommen, wovon 30,2% zurückgehalten und die restlichen 16,8% unverändert ausgeatmet wurden. Insgesamt werden etwa 12-50% des aufgenommenen Benzols über die Lunge eliminiert (→ Fishbein, 1984).

Eine Untersuchung über die in-vitro-Permeabilität der menschlichen Haut zeigte, daß nach einer halben Stunde $0,17 \text{ mg/cm}^2$ und nach 13,5 Stunden $1,92 \text{ mg/cm}^2$ resorbiert wurden. Die initiale Resorption stimmte überein mit einer in-vivo-Studie, aus der hervorgeht, daß beim vollständigen Eintauchen eines menschlichen Unterarms in einer Stunde $0,4 \text{ mg/cm}^2$ resorbiert wurden. Diese Resorptionsrate entsprach 2% bzw. 2-3% der von Ethylbenzol bzw. Toluol (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1987).

Nach Metabolisierung in der Leber werden verschiedene polare Reaktionsprodukte im Organismus verteilt. Das Ausmaß ihrer Anreicherung in den Zielorganen und die Eliminations-Raten sind vermutlich sehr unterschiedlich (→ Snyder, 1987).

Die Metabolisierung im menschlichen Organismus verläuft oxidativ in der Leber (→ Fries et al., 1982; → Truhaut et al., 1978); im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle erfolgt die Umlagerung zu Phenol, welches

in konjugierter Form als Glucuronid über die Nieren eliminiert wird (→ Laham, 1970; → Laskin et al., 1977; → Parke et al. 1951). Außerdem wird Benzol zu 2- und 3fach hydroxilierten Benzolkörpern oxidiert und als Phenolsulfat im Urin eliminiert (→ Porteous et al., 1949; → Teisinger, 1952; → Hunter et al., 1972; → Baldwin et al., 1981; → Sherwood et al., 1972). Außerdem existiert ein Stoffwechselweg, der über Epoxidhydratases und Dehydratasen zu Catechol oder mittels Ringsprengung zur Trans-trans-Muconsäure führt (→ Jerina, 1974; → Jaffe, 1969). Ein anderer Stoffwechselweg führt über eine Epoxidtransferase zur Übertragung des Benzolepoxid auf Glutathion und schließlich über die Prämerkaptursäure zur Phenylmerkaptursäure, die in Spuren im Harn nachweisbar ist (→ Zdarsky et al., 1943; → Knight et al., 1958). Der Metabolismus einer Substanz führt aber nicht immer zur Entgiftung. So wird beim Benzol diskutiert, daß nicht das Lösungsmittel selbst, sondern ein oder mehrere Metaboliten für die toxischen Knochenmarkwirkungen verantwortlich sind. Früher vermutete man, daß Phenol und Chinone die schädigenden Faktoren seien, die in den Folsäurestoffwechsel eingreifen und damit die DNA-Synthese beeinträchtigen. Welcher Stoff nun wirklich für die Schäden verantwortlich ist, ist noch nicht mit letzter Sicherheit geklärt (→ Hirokawa et al., 1963; → Ikeda et al., 1964; → Timbrell et al., 1977; → Snyder et al., 1967; → Norphth et al., 1974).

Neuere Untersuchungen zeigen, daß Benzolepoxid irreversibel an Makromoleküle (Proteine, DNA, RNA) gebunden wird und so für die toxische Wirkung im Knochenmark verantwortlich sein könnte. Es wird vermutet, daß der toxische Metabolit im Knochenmark selbst entsteht (→ Fries et al., 1984; → Ikeda et al., 1961; → Snyder et al., 1978).

Was das Knochenmark betrifft, so ist die spezifische Wirkung des Benzols auf die Bildungszellen der roten Blutkörperchen, auf die Blutplättchen und auf den Großteil der weißen Blutkörperchen nicht auf das Benzol selbst zurückzuführen, sondern auf einen oder mehrere seiner Metabolisationsprodukte.

Es scheinen die beiden Diphenole Pyrocatechol und Hydrochinon zu sein, die nach Bioaktivierung in Radikal-Gestalt (eine instabile, sehr reaktive Verbindung) möglicherweise für diese spezifische Hydrotoxizität des Benzols verantwortlich sind.

Diese 1979 aufgestellte Hypothese scheint sich gegenwärtig zu bestätigen (→ Picot).

Der Angriff auf das Immunsystem durch das Benzol könnte indirekt mit der Bildung des Hydrochinons zusammenhängen, das eine "immunsuppressive" Verbindung ist (Angriff auf die Lymphozyten, d.h. die weißen Blutkörperchen); die mit dem Immunsystem in Zusammenhang stehen.

Wie es das allgemeine Schema der Bioaktivierung zusammenfassend darstellt, führt der Hauptweg der Entgiftung über die Oxidation in der Leber zu einem instabilen Epoxid, das sich rasch zu einem Phenol umwandelt, das wiederum in Form konjugierten Sulfats über den Harnweg ausgeschieden wird.

Die langfristige Giftwirkung des Benzols zeigt sich beim Abbau der Makromoleküle, die die Stammzellen des Blutes sind, ebenso bei bestimmten zirkulierenden Blutzellen (Lymphozyten), durch reaktive Vermittlerstoffe (instabile Radikale), die aus der Aktivierung von Hydrochinon und Pyrocatechol (Sekundärmetaboliten des Benzols) im Knochenmark hervorgehen (→ Picot).

Wegen der häufigen Mischungen von Aromaten ist es interessant zu erwähnen, daß die gleichzeitige Gabe von Toluol zu einer Inhibition der Benzoloxidation führt, d.h., es werden geringere Mengen von Benzolmetaboliten im Urin ausgeschieden und ein größerer Teil unverändertes Benzol wird über die Lunge abgeatmet (→ Timbrell et al., 1977). Dagegen scheint Benzol selbst seine eigene Metabolisierung zu stimulieren (→ Andrews et al., 1974).

Verschiedene Arbeiten beschäftigen sich auch mit dem Einfluß von Phenobarbital (ein bekannter Induktor der mikrosomalen Monooxygenase) auf den Stoffwechsel von Benzol im Organismus. In vitro und in vivo wurde eine Steigerung der Benzolmetabolisierung festgestellt (→ Gut, 1976; → Ikeda et al., 1971). Die akute Toxizität wird durch Phenobarbital wahrscheinlich nicht beeinflußt, wohingegen die chronische Toxizität wohl verringert wird (→ Mikulski, 1972; → Gill et al., 1974; → Drew et al., 1974; → Ikeda et al., 1972).

Die Ausscheidung erfolgt über Phenol, wobei im Harn 20-50% des resorbierten Benzols als Phenolsulfat mit einer Halbwertszeit von 4-8 Stunden eliminiert wird (→ Mitchell, 1971). Andere Autoren geben an, daß ca. 80% des resorbierten Benzols als Phenol über die Lunge ausgeschieden wird, wobei adipöse Patienten mehr Phenol abatmen als Normalgewichtige (→ Hunter, 1972). In der Regel war bei allen Versuchen die Ausscheidung aller

Stoffwechselprodukte innerhalb von 24-28 Stunden nach der Exposition abgeschlossen.

Halbwertszeit:

Bei Annahme einer globalen, über 24 Stunden, das Jahr und die gesamte Troposphäre gemittelten OH-Radikal-Konzentration von $(0,3\text{--}1,0) \times 10^6$ Molekülen/cm³ berechnet sich für den photooxidativen Abbau eine Halbwertszeit von 7-22 Tagen mit einem Mittelwert von 13 Tagen bei einer durchschnittlichen OH-Radikal-Konzentration von $0,5 \times 10^6$ Molekülen/cm³.

In der niederen Troposphäre, in der die Benzolkonzentration, aber auch die OH-Radikalkonzentration am höchsten ist, wird über 24 Stunden gemittelte Halbwertszeiten für Benzol von 3-10 Tagen berichtet. Hierin sind die saisonalen Unterschiede eingeschlossen.

In Gebieten mit hoher Verkehrsdichte, in denen eine höhere OH-Radikalkonzentration als Folge höherer Konzentrationen von Vorläuferprodukten wie NO_x vorliegt, kann ebenfalls die niedrigere 24-Stunden-Halbwertszeit für Benzol von 3-10 Tagen erwartet werden.

Das holländische Umweltministerium gab einen Entwurf zu einem Benzolbericht heraus, in welchem mit einer geschätzten OH-Radikal-Konzentration von $1,25 \times 10^6$ Molekülen/cm³ über den Niederlanden eine typische Halbwertszeit von 5,3 Tagen berechnet wird (→ Bessemer et al., 1986).

Die genannten Befunde sind für einen chemischen Stoff wie Benzol deshalb von besonderer Bedeutung für die Klassifizierung des Abbauverhaltens in der Atmosphäre, weil in der Bundesrepublik Deutschland Chemikalien mit Halbwertszeiten von über 10 Tagen als schwer abbaubar gelten.

Toxizität

TC · 10⁻² Mensch, Inhal. ppm = 2,1

LD₅₀ Ratte oral, mg/kg = 3800 (→ Browning, 1965).

Bereits 20 ml oral aufgenommenes Benzol sind letal!

Die Inhalation von Luft mit 2% Benzol kann innerhalb von 5-10 Minuten tödlich sein = 20000 ppm (→ Roush et al., 1977; → Browning, 1965; → Tauber et al., 1970).

Nach Schätzungen führt eine Benzolkonzentration von 20 000 ppm (64 800 mg/m³) oder mehr in der Luft sehr schnell zum Tode, 7 000 ppm (22 700 mg/m³) werden nach 30-60 Minuten lebensbedrohlich, und 3 000 ppm (9 700 mg/m³) sind nur für etwa 30 Minuten tolerierbar. Einwirkung geringerer Benzolkonzentrationen (1 000 ppm, bzw. 3 200 mg/m³) führt zu Störungen im Zentralnervensystem, die durch

Verlust der Orientierungsfähigkeit sowie euphorische Zustände bis zur Bewußtlosigkeit charakterisiert sind (→ Gerarde, 1960; → Browning, 1965).

Chronische oder diskontinuierliche Exposition gegenüber Benzolkonzentrationen in der Luft von mehr als 100 ppm (324 mg/m³) kann zu reversiblen Zytopenien, Panzytopenie und, weniger häufig, zu aplastischer Anämie führen (→ Fielder, 1982; → Fishbein, 1984; CEFIC, 1983). Bei wiederholter Exposition gegenüber Benzol in Konzentrationen von 30 ppm (93 mg/m³) oder niedriger konnten keine hämatotoxischen Effekte nachgewiesen werden (→ Townsend et al., 1978; → Fielder, 1982; → Hancock et al., 1984).

Blutbildveränderungen wurden bei Konzentrationen bis zu 2 mg Benzol/100 ml Blut nicht festgestellt (→ Patty's, 1982).

Risikoabschätzung

Insgesamt ist festzustellen, daß in der Umwelt vorkommende Benzolkonzentrationen in der Regel nicht ausreichen, um eine chronische oder subchronische Vergiftung hervorzurufen. So werden etwa die hämatotoxischen Schwellenkonzentrationen auf 163 mg Benzol/m³ Luft geschätzt - Konzentrationen, die 1000- bis 10000fach über den Umweltkonzentrationen liegen. (Solche Konzentrationen können allerdings an bestimmten Arbeitsplätzen erreicht werden.)

Von größerer Bedeutung ist das krebszeugende Potential von Benzol. Zwar ist die Substanz nicht so kanzerogen wie etwa Arsen oder Cadmium. Da Benzol aber in unmittelbarer Nähe des Menschen und zudem in relativ hohen Emissionsraten freigesetzt wird, ist sie toxikologisch von Bedeutung. In diesem Sinne hat der Länderausschuß für Immissionsschutz (LAI) 1992 einen Medianwert von 9 × 10⁻⁶ als "unit risk" festgelegt.

Das bedeutet: Bei einer Atemluftkonzentration von 1 µg/m³ Luft erkrankt eine von 110000 Personen zusätzlich an Leukämie. Umgerechnet ergibt sich damit für einen Raucher, wohnhaft in einem Ballungsgebiet (Belastung 25 µg Benzol/m³ Luft), ein Erkrankungsrisiko von 1:5000. Ein nichtrauchender Landbewohner hat dagegen lediglich mit einem benzolbedingten Leukämierisiko von 1:170000 zu rechnen.

Symptome

Akut systemisch

Bei oraler Aufnahme und bei Inhalation hochkonzentrierter Dämpfe kommt es zu einer starken Reizung der Schleimhäute des Rachens, der Speiseröhre und des Magens; im Respirationstrakt können ebenfalls starke Reizerscheinungen bis zu Hämorrhagien und petechialen Blutungen auftreten (→ Droszd et al., 1967).

Bei Ingestion von mehr als 0,5 ml/kg KG oder bei Inhalation von mehr als 1000 ppm über länger als eine halbe Stunde treten Rauschzustände, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, eventuell mit euphorischer Komponente auf. Es folgen meist Übelkeit und Erbrechen.

ZNS

Höhere Konzentrationen verursachen Krämpfe, Bewußtlosigkeit, Herzrhythmusstörungen und Tod durch zentrale Atemlähmung und/oder Kreislaufversagen.

Bei der akuten Benzolintoxikation stehen die Irritationen des Nervensystems, wahrscheinlich wegen der hohen Affinität von Benzol zum lipophilen Nervengewebe, im Vordergrund (→ Borbely et al., 1946; → Lehmann et al., 1938; → Teleky et al., 1955; → Fries et al., 1984).

Führt die akute Vergiftung nicht zum Tode, können hohes toxisches Fieber und vorübergehende Erblindung auftreten (→ Rossmann, 1970; → Lande et al., 1928; → Stiefler, 1955; → Parochi et al., 1948; → Tauber et al., 1970; → Winek et al., 1971). In seltenen Fällen wurden irreversible Schäden am ZNS mit epileptiformen Anfällen, Verlangsamung und Vergeßlichkeit der Patienten beschrieben.

Lokale akute Wirkung auf Haut und Schleimhaut

Bei Hautkontakt mit flüssigem Benzol oder mit hochkonzentrierten Dämpfen treten starke Reizerscheinungen auf. Es kommt zu Rötung, Schwellung und je nach Dauer und Intensität der Exposition zu Blasenbildung und degenerativen Veränderungen der Haut (→ Roush et al., 1977). Bei verletzter Haut erfolgt die Resorption wesentlich schneller (→ Wester et al., 1977; N.N.: Federal Reg. 1977).

Bei Augenkontakt treten starke Reizzungen der Bindehaut mit Konjunktivitis auf.

Chronische Benzolexposition

Bei chronischer Einwirkung von Benzoldämpfen über längere Zeit sind vor allem die Wirkungen auf das hämatopoetische System zu beachten, mit denen sich zahlreiche Veröffentlichungen aus den letzten Jahren beschäftigen (→ Tabershaw, 1977; → Humperdinck, 1963; → Davis, 1940; → Bonnichsen et al., 1966; → Aksoy et al., 1971; 1972; 1974; 1976; → Helmer, 1944; → Infante et al., 1977; → Kliche et al., 1969; → Sawilahti, 1956; → Schönberger, 1963; → Sellyei, 1971; → Stewart et al., 1967; → Vianna et al., 1979).

Zusammenfassend kann man die auftretenden Blutbildveränderungen beschreiben:

Ab einer Konzentration von 20 ppm treten Blutbildveränderungen im Sinne einer Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Anämie auf. Bei längerer Einwirkung können Knochenmarksveränderungen bis hin zur Leukämie auftreten (→ Viggiani, 1976; → Jandl, 1977). Es werden die verschiedensten Auffassungen der aus der chronischen Benzoleinwirkung resultierenden Blutbildveränderungen vertreten. Humperdinck (1963) beschreibt diese wie folgt:

- totale Markaplasie

- erythroblastenarmes Mark bei gut erhaltenem leukozytären Mark
- hypoplastisches Mark bei relativer Lymphozytämie
- zellreiches Mark bei Vermehrung unreifer jugendlicher Vorstufen der weißen und der roten hämopoetischen Reihe
- Verminderung aller spezifischen Zellen des Knochenmarks bei gleichzeitiger Retikulozytose

Davis (1940) stellte folgende Kennzeichen einer chronischen Benzolexposition zusammen:

- Zunahme einer Leukopenie
- Zunahme einer Anämie
- relative Lymphozytose
- verzögerte Gerinnung (durch Thrombopenie mit Verminderung von Prothrombin und Thrombin)
- Senkung des Serum-Calcium-Spiegels
- Verminderung der Antikörperbildung
- verminderte Hämoglobinsynthese und Anstieg der Hämoglobinabbauprodukte im Urin
- Thrombozytopenie
- Auftreten von jugendlichen Vorstufen und unreifen Zellen im peripheren Blut
- vollständige Hemmung der Hämatopoese

Heute wird die Auffassung vertreten, daß alle leukämischen Veränderungen in eine ANLL (= acute non lymphatic leukemia) übergehen, außerdem wird vermutet, daß auch andere Faktoren wie Alter, Gewicht, andere Erkrankungen, andere Noxen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Leukämie mit beeinflussen. Es besteht beim Individuum eine sehr unterschiedliche Empfindlichkeit. Unter gleichen äußeren Bedingungen kann ein Individuum tödlich erkranken, ein anderes keinerlei Vergiftungserscheinungen zeigen. Auch die Latenzzeit bis zum Auftreten von Blutbildveränderungen besitzt eine Variationsbreite von 5 Monaten bis zu mehreren Jahren. Auch noch nach jahrelanger Latenzzeit sind tödlich verlaufende Leukämien möglich.

Encephalopathie

Es ist aber nicht ganz ausgeschlossen, ebensowenig wie bei anderen lipophilen Lösemitteln (Toluol, Trichlorethylen), daß man bei einer akuten, ernsten, jedoch nicht tödlichen Vergiftung psychosomatische Schwierigkeiten beobachten kann (Amnesie, eingeschränktes Aufnahmevermögen und gedämpftes Gefühlsleben, Reizbarkeit, Neigung zu Depressionen, gestörtes Libido) (→ Picot).

Langzeitvergiftungen

Die Langzeitvergiftung durch Benzol ist verbunden mit einer allmählichen Schädigung der Stammzellen im Knochenmark, die Störungen bei den ursprünglichen Blutzellen nach sich ziehen: rote Blutkörperchen (Erythrozyten), weiße Blutkörperchen aus der polynuklearen Reihe (Granulozyten), Blutplättchen (Thrombozyten). Je nach betroffener Zellart kann folgendes beobachtet werden:

- unterschiedlich starke Anämien, wobei die Anzahl der roten Blutkörperchen auf 1 Million sinken kann.
- Leukopenie (krankhafte Verminderung der Granulozyten von 3000 auf 1000), die insbesondere die polynuklearen Neutrophilen betrifft, deren Anzahl von 60-70% auf 30-20% zurückgeht.
- Thrombopenie: Die Anzahl der Blutplättchen kann auf 50.000 oder weniger abfallen, was zu schweren Blutungen führen kann.

Bei einer Kumulierung solcher Schäden spricht man von Panzytopenie (krankhafte Veränderung aller Blutzellen).

Wenn der Umgang mit Benzol vermieden wird, können die gesundheitlichen Einschränkungen verschwinden. Auf

der anderen Seite können bei langer Expositionsdauer irreversible Schäden auftreten: aplastische Anämie und/oder Leukämie.

Die aplastische Anämie ist durch eine völlig fehlende Regeneration der roten Blutkörperchen gekennzeichnet und führt rasch zum Tode.

Die anderen Arten der Leukämie erscheinen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, der Zeitraum kann sich dabei von einigen Monaten bis zu 10 oder 20 Jahren ausdehnen; die Leukämiearten sind alle von einer regellosen Bildung weißer Blutkörperchen geprägt, häufig begleitet von Chromosomen-Anomalien in den Knochenmarkszellen und einiger zirkulierender Blutzellen (Lymphozyten).

Im Hinblick auf die klinische Toxikologie ist für die Langzeitvergiftung durch Benzol eine schleichende Entwicklung charakteristisch, die manchmal aufgrund einer anomalen Müdigkeit entdeckt wird und von einzelstehenden Störungen begleitet werden kann:

- Verdauung: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und vor allem Sodbrennen
- Haut: Dermatosen, mit oder ohne allergische Reaktionen
- Blut: Kleine Blutungen (Nasenbluten, Metrorrhagie), Purpura (Blutungen der Haut, die als umschriebene Flecken sichtbar werden).

Wenn die Vergiftung sich über längere Zeit hinzieht, verstärken sich die Störungen des Blutbildes (Leukämie), die von infektiösem Fieber begleitet werden. Die Dauer dieser Entwicklung mit tödlichem Ausgang ist individuell verschieden und kann einige Wochen oder mehrere Jahre dauern.

Mehrere eindeutige, epidemiologische Studien haben belegt, daß eine klare Verbindung zwischen langer Expositionsdauer bei erhöhter Benzolkonzentration (über 100 ppm) und dem Auftreten von Leukämie (myeloide) besteht. Bei Konzentrationen unter 100 ppm sind die Ergebnisse weniger eindeutig, jedoch scheint der überwiegende Teil der Studien zu belegen, daß ab einer Menge von 20 ppm Anomalien zu beobachten sind, die sich auf die zirkulierenden Blutzellen (Lymphozyten) auswirken und zum Auftreten bösartiger Blutkrankheiten wie Leukämie führen.

Jüngst erschienene Studien aus Amerika scheinen darauf hinzuweisen, daß sich das Leukämierisiko schon bei Expositionen unter 10 ppm einstellt. Andere epidemiologische Studien an Arbeitern der Erdölindustrie (Raffinerien) scheinen auf einen deutlichen Anstieg verschiedener Krebsarten hinzuweisen (Gehirnkrebs, Melanome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Magen- und Nierenkrebs).

Untersuchungen der Chromosomenanomalien, die durch Benzol verursacht worden sind, zeigen, daß im Tierversuch diese bei Expositionen auftreten können, bei denen die Konzentration 10-25 ppm beträgt ( Picot).

Dies scheint für den Menschen bestätigt zu sein, bei dem man den gleichen Anomalietyp beobachten kann (Chromosomenbrüche), und zwar bei mittlerer Expositionsdauer und einer Konzentration unter 30 ppm.

Einige Autoren haben nachgewiesen, daß Chromosomenanomalien schon bei wesentlich geringerer Konzentration auftreten können (1 bis 2,5 ppm).

Alle Untersuchungen am Tier wie am Menschen weisen darauf hin, daß ein cancerogenes Risiko schon bei Benzolkonzentrationen von 10 ppm besteht. Tierversuche haben gezeigt, daß das Benzol bei starker Konzentration (300 ppm oder mehr) auf Mäuse und Ratten cancerogen wirkt (lymphoide Tumore bzw. Hepatome, Tumor in der Nasenhöhle), wobei die Männchen empfindlicher zu sein scheinen als die Weibchen.

Die Anwendung von Zelltests (Mikroknoten, Austausch von Schwesterchromatiden) hat bestätigt, daß das Benzol nach Metabolisation chromosomenverändernde Eigenschaften aufweist (klastogener/zertrümmernder Effekt).

Außer den langzeitigen Auswirkungen auf die Stammzellen des Knochenmarks (aplastische Anämie, Leukämie), die das Benzol zu einem der stärksten cancerogenen Mittel machen, das es im Umgang mit chemischen Stoffen gibt, wirkt es vermutlich auch als Schadstoff auf die Reproduktionen. Da das Benzol fettlöslich ist, wandert es

leicht durch die Plazenta und Versuche an der Ratte haben bewiesen, daß das Tier ab einer Menge von 50 ppm fötotoxisch ist und bei höherer Konzentration 500 ppm teratogen wäre. Jüngste epidemiologische Untersuchungen scheinen die schädliche Wirkung auf den Schwangerschaftsverlauf zu bestätigen. So stellte man bei Arbeiterinnen einer Kautschukfabrik, in der Benzol verwendet wird, ein höheres Risiko spontaner Aborte fest; außerdem leiden sie häufig unter Menstruationsbeschwerden (➡ Picot).

Im übrigen scheint es einen direkten Zusammenhang zwischen der Zeit, die Eltern aromatischen Lösemitteln ausgesetzt sind, und der auffallenden Häufigkeit von schweren Schäden des ZNS bei ihren Kindern zu geben.

Die schädlichen Wirkungen des Benzols auf die Reproduktion muß noch eindeutig nachgewiesen werden, aber wie bei den anderen lipophilen Lösemitteln (aromatische und halogenierte Lösemittel) muß man gebärfähige Frauen als besonders gefährdete Bevölkerungsgruppe ansehen, für die geeignete Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden müssen.

Die anderen Langzeitwirkungen, insbesondere auf das ZNS, müssen ebenfalls berücksichtigt werden, doch gibt es in dieser Hinsicht bisher keine Studie über das Benzol.

Immerhin hat man bei Untersuchungen in Skandinavien nachgewiesen, daß bei Malern, die lange Zeit mit verschiedenen Lösemitteln arbeiten (z.B. Whitespirit, Toluol), neuropsychologische Störungen auftreten, die in manchen Fällen mit Gehirnschwund einhergehen.

Vor kurzem wurde in einer von der ECETOC veröffentlichten Monographie geäußert, "daß alle bis auf den heutigen Tag veröffentlichten Dokumente, die die Wirkung des Benzols auf die Gesundheit behandeln, unvollständig sind, was genaue Zahlen bezüglich der Exposition betreffen; auch gibt es keinen zuverlässigen Nachweis für die schädliche Wirkung des Benzols auf die menschliche Reproduktion".

Dieser Standpunkt wird von Hygienikern nicht geteilt, sie haben sowohl bei amerikanischen als auch europäischen Regierungsstellen veranlaßt, neue Richtlinien für den Umgang mit Benzol auszuarbeiten.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Langzeitvergiftung, die auch den langfristigen Kontakt mit geringen Dosen (10 ppm bzw. auch weniger) einschließt, mit irreversiblen Schäden der Stammzellen des Knochenmarks verbunden ist, die, mit unterschiedlicher Verzögerung, sich in schweren Blutungen, die oft tödlich verlaufen (aplasische Anämie, Leukämie), manifestieren.

Abgesehen von den starken cancerogenen Wirkungen gibt es andere Langzeitwirkungen, die noch nicht gründlich untersucht worden sind, die jedoch nicht zu unterschätzen sind: Wirkungen auf das Immunsystem, die Reproduktion, das Nervensystem (➡ Picot).

Nachweis

- Qualitativ durch Nitrierung zu Nitrobenzo-Anilin
- Quantitativ durch Infrarot-Spektral-Analyse
- Bestimmung der Gesamtphenole im Sammelurin
- Colorimetrische Methoden für die Bestimmung im Urin
- Gaschromatographische Bestimmung in der Ausatemluft Dräger-Röhrchen 0,5/a Benzol

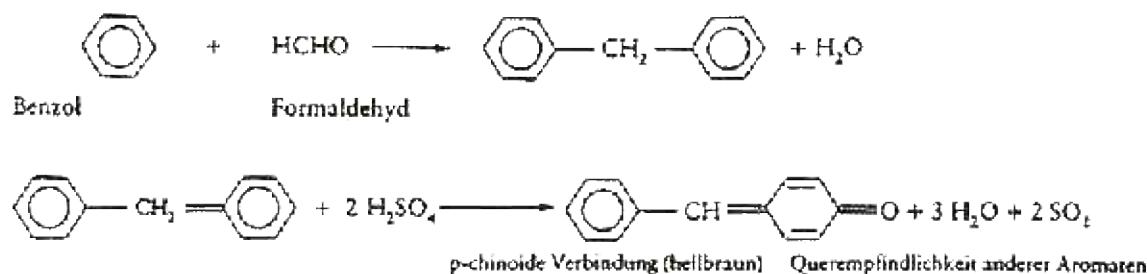


Abb. 3: Reaktionsprinzip

(► Leichnitz, 1988; ► Baldwin et al., 1981; ► Angerer et al., 1973; ► Buchet et al., 1972; van ► Roosmalen et al., 1981; ► Withey et al., 1974; ► Sato, 1971; ► Sperber, 1948; ► Sherwood, 1971; ► Snyder, 1977).

Ein für Benzol spezifisches Umwandlungsprodukt ist die S-Phenylmercaptursäure (S-PMA). Die Bestimmung dieser Substanz im Organismus ist daher ein geeignetes Verfahren, eine Benzolbelastung am Arbeitsplatz nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ anzuzeigen. Die Bestimmung erfolgt derzeit massenspektrometrisch. Da dazu jedoch eine aufwendige Meßeinrichtung notwendig ist, sind der breiten Anwendbarkeit dieser Methode deutliche Grenzen gesetzt.

Tab. 3: Nachweis und Grenzwerte für Benzol

Untersuchungs-parameter	Probenmaterial	Methode	Nachweis-methode	Normalwerte
Benzol	Oxalat-Blut 2 ml	GC/MS GC/FID	0,5 µg/l 50 µg/l	< 0,19 µg/l (Nichtraucher) < 0,49 µg/l (Raucher) EKA: 5 µg/l bei 3,2 mg/m³ 100 µg/l bei 26 mg/m³ 270 µg/l bei 52 mg/m³
Phenol	Harn 10 ml	1 mg/l		< 15 mg/l EKA: 45 mg/l bei 19 mg/m³ 60 mg/l bei 26 mg/m³ 80 mg/l bei 32 mg/m³
Muconsäure	Harn 10 ml	HPLC	0,1 mg/l	< 0,5 mg/l
Benzol	Luft (Passivsammler) 10 ml	GC/FID	5 µg/m³	< 17,3 µg/m³ TRK: 16 mg/m³ MAK: Kategorie III A I (beim Menschen krebserzeugend)
Benzol	Trinkwasser	20 ml	0,5 µg/l	TWG (WHO): 10 µg/l HGK: 0,2 µg/l

Benzol

Nahrungsmittel

bis zu 250 µg/kg
LD₅₀ (Ratte, inhal.): 3400 mg/kg

Therapie

Siehe ➔ Kapitel III-3 Lösemittel, allgemein (Therapie) unter:

Vitaltherapie: Atemwege, Seitenlage, Rettung aus Gasmilieu.

Beatmung: Frischluft, künstliche Beatmung.

Circulation: Herz-Lungen-Wiederbelebung, Schock, Krämpfe.

Entgiftung: Haut, Augen, Entgiftung fettlöslicher Gifte, Magenspülung.

Fürsorge: Spätschäden, Karzinogen/Mutagen, Vorsorgemaßnahmen.

Gegengift: PEG 400

Therapie chronisch:

– *Expositionssstopp:*

Alle diesbezüglichen Giftquellen meiden (siehe ➔ Vorkommen).

– *Zusatzgifte meiden:*

Nahrungsgifte (Pestizide), Verkehrsgifte (Benzol, Blei, Formaldehyd), Wohngifte (Formaldehyd, Lösemittel, Biozide), Kleidergifte (Formaldehyd, Farben).

– *Zahnherde beseitigen:*

Tote Zähne und eitrige Zähne sowie Weisheitszähne ziehen, ehemalige Amalgamzähne ziehen und Zahnfach ausfräsen.

Falls verschiedene Metalle im Mund, alle entfernen und metallfreie Versorgung.

– *Vitamin- und eiweißreiche Nahrung:*

Frische Nahrung, Gemüse, Fleisch.

Viel Bewegung an frischer Luft.

Täglich zwei Liter Leitungswasser trinken.

Positives Denken, viel Freude, glückliches Sexualleben.

– *Erst nach erfolgreicher Durchführung obiger Maßnahmen Versuch einer medikamentösen Besserung der Organschäden:*

Schwindel: Gingko biloba 3 x 30 mg täglich

Schwäche bei Spasmocyclon 3 x 1 Drg.
"MS":

Schlafapnoe: Uniphyllin minor 1/2-2 Tbl. abends

Tetanie: Ca-EAP 3 x 2 Drg.

Immun- und Johanniskraut, Tee trinken.
Nervenstörung:

– **Fettlösliches Gift aus Speicher entfernen:**

Unterbrechung des Leber-Galle-Darm-Blut-Kreislaufs durch das Bindemittel Kohle: Paraffinöl (9:1) oder nur Paraffinöl. Täglich ein Eßlöffel. 8 Tage Gabe, dann 8 Tage Pause.

Besonders zu beachten:

Bei *Knochenmarksschädigung* gibt es bisher keine sicher wirkenden Gegenmittel. Bisher hat sich die wiederholte Frischblutinfusion via Spender zu Empfänger am besten bewährt.

Wenn sich jedoch trotz Behandlung die Leukopenie und Thrombopenie (nach ca. 1/2 Jahr) nicht bessert, besteht meist eine ungünstige Prognose.

Als unterstützende Wirkung kann eine Leberschutztherapie versucht werden.

Bei Blutungen wegen der Thrombopenie: Thrombozytenkonserven.

Belastung des Knochenmarks vermeiden!

Bei jedem Infekt Penicillinprophylaxe!

Vermeidung von anderen Substanzen, die das Knochenmark schädigen können, wie Cytostatika, Breitspektrumantibiotika, Butazolidin, Chloramphenicol, u. a. m.

Prophylaxe:

Neubauten enthalten besonders viel Benzol, Formaldehyd und Trichlorethylen.

Pflanzen können Gifte aus der Luft filtern:

Benzol

- Efeu (*Hedera helix*)
- Einblatt (*Spathiphyllum "Mauna Loa"*)
- Drachenbaum (*Dracaena marginata*)
- Janet Craig (*Dracaena deremensis*)
- Efeutute (*Epipremnum aureum*)
- Dracaena deremensis "Warneckii"
- Gerbera jamesonii
- Chrysanthemum morifolium
- Bogenhanf (*Sansevieria laurentii*)

- Kolbenfaden (*Aglaonema modestum*)

Kasuistik

1. Fall:

Dr. Michael Uppenkamp von der Universität-Gesamthochschule in Essen hat bei einem 47jährigen Industrie-Lackierer den seltenen Fall einer Myelofibrose nach chronischer Benzol-Exposition diagnostiziert. Anlaß zur stationären Aufnahme des Mannes waren Schwindelanfälle und Synkopen. Bei der klinischen Untersuchung, so Uppenkamp, seien eine Thrombozytose mit 984 000 Thrombozyten pro Mikroliter und eine geringgradige Splenomegalie festgestellt worden. Im Differentialblutbild, in der Zytologie und Histologie des Knochenmarkes habe sich dann der Befund einer beginnenden Myelofibrose ergeben. Therapiert wurde mit Alpha-Interferon, das die Thrombozyten-Zahl und damit das Risiko einer Thromboembolie senkt (AZ v. 08.01.1991).

2. Fall:

R.J., 36 Jahre, m.

Familienanamnese:

Der Vater des Patienten leidet an einem Diabetes mellitus Typ II diätpflichtig, die Mutter ist herzkrank und es besteht der V. a. Arthritis, der Bruder ist gesund. Insbesondere ist die Familienanamnese frei von Tumorleiden oder Bluterkrankungen.

Eigenanamnese:

Geburtsdatum: 24.07.1959. Als Kind 1965 Phimose-Op, 1969 Tonsillektomie einschließlich Polypektomie. Seit Aufnahme der Berufstätigkeit 1974 mit berufsbedingter Exposition gegenüber Lösemitteln, litt Herr R. des öfteren unter Kopf- und Halsschmerzen mit wiederholten Infektionen der oberen Atemwege. 1976 Hornhauterosionen durch Säureverletzung. Infolge einer Reinigung eines Behältnisses mit Trichlorethylen sei es einmal zu einem rauschähnlichen Zustand gekommen.

Des Weiteren Varicellen, Röteln, Gastroenteritiden, zweimalige Schulterluxation.

Bis zum 18. Lebensjahr 1977 Adipositas mit 105-110 kg bei 1,82 m, dann starke Gewichtsreduktion durch intensive sportliche Betätigung.

Es wurde die Entwicklung einer Alkoholintoleranz sowie Abnahme des Geruchssinnes während der Jahre des Lösemittelkontakte angegeben.

Nie Nikotinabusus.

Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen:

Auffällig waren hierbei:

11.5.1977: Blutbild: Leukozyten 2800, Nervensystem/Psyche auffällig, vegetative Zeichen etwas verstärkt.

7.11.1977: Geringe Struma, Einnahme von L-Thyroxin nach Schilddrüsenfunktionstest, vegetative Zeichen weiterhin etwas verstärkt, keine Blutbildkontrolle.

1.12.1978: Vereinzelte Akneeffloreszenzen, Zunge etwas belegt, vegetative Zeichen etwas verstärkt, Angabe von 1-2 Bier tägl., keine Blutbildkontrolle.

8.4.1981: Psyche unauffällig, kein Alkohol, Hb 98% Leuko 4600, im Diff-BB: Segmentkernige 52%, Lymphozyten 48%. Thrombozyten 265 000. GOT 15 U/l.

29.10.1981: kein Alkohol. Atembreite 89/98 cm. GOT 25 U/l. Keine Blutbildkontrolle.

Konzentrationsbestimmungen von Arbeitsstoffen in der Luft am Arbeitsplatz, insbesondere Untersuchungen über die Einhaltung der MAK- und BAT-Werte liegen nicht vor.

Krankheitsanamnese:

Am 17.7.1987 wurde bei Angabe eines starken Leistungsknicks ein allgemeiner Erschöpfungszustand mit hypotoner Kreislaufdysregulation festgestellt. Leuko 19 000. Im Diff-BB V. a. chronisch-myeloische Leukämie.

Am 31.7.1987 Diagnosebestätigung in der Hämatologie des Klinikum Nürnberg. Philadelphia-Chromosom positiv, seltener HLA-Typ, daher keine identischen Spender vorhanden. Seit dem 3.8.1987 besteht andauernde Arbeitsunfähigkeit.

Seitdem wurden intermittierende chemotherapeutische Zyklen durchgeführt, ohne daß eine andauernde Remission erzielt werden konnte.

Sozialanamnese:

Verheiratet, keine Kinder, seit dem 3.8.1987 Arbeitsunfähigkeit, seit dem 1.12.1988 Erwerbsunfähigkeitsrente.

Berufsanamnese:

1.9.1974 - 30.9.1979 Landshuter Lackfabrik

Tätigkeit:

Lacklaborant im Bereich der Spiegellacke und Holzlacke. Auch im Außendienst tätig. Tätigkeiten im einzelnen: Rohstoffe aus dem Lager holen, Rezepturposten abwiegen, Lacke aushilfsweise auf Mahlaggregaten verarbeiten, chemisch/physikalische Untersuchungen an Lacken. Fertige Lacke verarbeiten durch Streichen, Spritzen, Gießen. Arbeitsgeräte säubern.

Lösungsmittel:

Nach Angaben des Arbeitgebers von Herrn R. beträgt der Lösungsmittelgehalt je nach Lackart 5-40%.

Verarbeitet wurden:

Benzolkohlenwasserstoffe (außer Benzol) wie Xylol, Toluol, im Schnitt 500 g in Ausnahmen bis 1 kg/Tag; Holz und Spiegellacke enthalten Xylol/Toluol zu 30-40%; diese Lacke wurden in Großansätzen von ca. 20 kg 1x/Woche, in Sonderfällen bis 5x/Woche hergestellt.

Weitaus weniger wurde Styrol verwendet, wobei frisch angesetzte Lacke 30-40% Styrol enthalten, das durch die Umsetzung zu Polyester verbraucht wird, so daß ausgehärtete Lacke 0,1-0,2% Styrol enthalten.

Tetrahydrofuran nur 1-3x/J, Gesamtverbrauch 500 g.

Ethylbenzol nur für Übungsarbeiten zur Ergänzung des Berufsunterrichtes. Mesitylen und Ethylbenzol kämen als Verunreinigung in Lacken in unbestimmtem Prozentsatz vor.

Zink-Chromate wären selten verwandt worden, wobei das Abfüllen Aufgabe einer Hilfskraft gewesen sei, die Herr R. nur bei deren Ausfall vertreten hätte.

Zur Reinigung der Arbeitsgeräte sei ein Regenerat unbekannter Zusammensetzung, Tri als Ausnahme verwandt worden, wobei Mengen von 1,5-20 Liter zum Reinigen der Spiegelmaschine eingesetzt, nicht verbraucht worden wären. Eine Exposition sei nur beim Ein- und Ausfüllen in diese Maschine erfolgt, die Reinigung selbst habe in einem geschlossenen System stattgefunden.

Überwiegend seien aliphatische Kohlenwasserstoffe verwandt worden. Genannt werden ferner Benzinkohlenwasserstoffe, Alkohole (außer Methanol), Ester wie Ethyl- und Butylacetat, Glycoläther und -acetate, Ketone, Methylenechlorid nicht in nennenswertem Umfang. Isophorn und Anon 1-2 kg/Jahr.

Methylisobutylketon (MIBK) und Methylethylketon (MEK) unbestimmter Menge.

Daneben Gebrauch diverser Bindemittel, organischer und anorganischer Pigmente Stoffe in fester und flüssiger Form.

Verneint wird der Gebrauch von: Benzol, Mesitylen, Phenol, Formaldehyd und Dimethylformamid (DMF).

Im folgenden werden abweichende Aussagen Herrn R.s wiedergegeben:

Aromatische Kohlenwasserstoffe, vor allem Xylool, aber auch Toluol seien zu 5-40% in fast ausnahmslos allen Lacken enthalten. "Die Aussage, daß Industrielacke (DD, NC, Einbrennlacke, Epoxydharzlacke u. a.), mit denen ich gearbeitet hatte, überwiegend aliphatische Kohlenwasserstoffe enthalten, ist, wie jeder Fachmann bestätigen kann, falsch und aus lacktechnischen Gründen unmöglich. Außerdem enthalten auch die in der Lackindustrie eingesetzten aliphatischen Kohlenwasserstoffe bis zu über 15% Xylool und Toluol. Der durchschnittliche Xylool- und Toluolverbrauch lag im Bereich des Holzlabors bei mindestens 1 kg pro Tag."

"Mesitylen, Ethylbenzol, Phenol und Formaldehyd wurden zwar nicht direkt eingesetzt, waren aber in nicht unbeträchtlichen Mengen in den eingesetzten Lackrohstoffen enthalten.

z. B. Lackrohstoffe	enthaltene Mengen
Xylool	25% Ethylbenzol
Aliphatische Kohlenwasserstoffe	bis zu 11% Mesitylen
Phenolharze	bis zu 4% freies Phenol
Melaminformaldehydharze	bis zu 3% freies Formaldehyd
Lösungsmittel: Solvent Naphta leicht	11% Mesitylen".

Zink-Chromat habe er bei Bedarf aus 25-kg-Säcken in ein ca. 15 kg fassendes Laborvorratsgefäß umfüllen müssen, hieraus in ein kleineres Vorratsgefäß mit 3 kg Fassungsvermögen und davon für den jeweiligen Ansatz 20 g - 1,5 kg abgewogen. Staubbildung wäre dabei nicht zu vermeiden gewesen.

Trichlorethylen habe er zum Reinigen (Entfetten) von Metall- und Kunststoffteilen, die lackiert werden sollten, verwandt.

Das Regenerat zum Reinigen der Maschinen und Arbeitsgeräte sei ein Lösungsmittelgemisch gewesen, das durch Destillation von verschmutzten Lösungsmittelresten gewonnen wurde. Die täglich eingesetzte Menge habe bei mindestens 1,5 l gelegen, habe aber auch regelmäßig bis zu 20 l betragen.

Lackmengen:

Ansätze bis 1 kg meist 100-300 g 5-6x/Tag, als Ausnahme 2-5 kg/Ansatz, Großansätze von ca. 20 kg 1x/Woche, in Sonderfällen bis 5x/Woche, höchstens ein 25 kg Ansatz pro Monat.

Schutzmaßnahmen:

Übliche Absauganlagen, nach Firmenangaben Gebrauch eines vorhandenen Abzuges nicht erforderlich, da nur die im Rahmen des Berufsbildes des Lacklaboranten enthaltenen chemischen und analytischen Arbeiten

durchgeführt wurden. Herr R. gibt an, daß unter dem Abzug praktisch nie gearbeitet wurde. Kein Werksarzt, Untersuchung nach G 29 3-4x vom Amtsarzt.

1.10.1979 - 31.10.1980 Wehrdienst

1.1.1981 - 31.10.1982 Schwesterfirma der Landshuter Lackfabrik

Tätigkeit:

Lacklaborant im Bereich Industrielacke und Stammlacksysteme.

Herstellung und Untersuchung von Metallacken, Tätigkeiten vergleichbar mit erstgenannter Firma.

Lösemittel:

Verwendung von Benzolkohlenwasserstoffen (außer Benzol) wie Toluol, Xylol, Ethylbenzol. Formaldehyd nur bei Arbeit mit Phenolharzen ca. 2x/Jahr. Benzinkohlenwasserstoffe, Testbenzin mit weniger als 11% Mesitylen. Ester, z. B. Butyl- und Ethylacetat, Glycoläther und -acetate, Alkohole z. B. Isopropanol, Butanol (außer Methanol), Ketone. Diverse Bindemittel, organische und anorganische Pigmente, Stoffe in fester und flüssiger Form. Zum Entfetten von Metall Trichlorethylen, Befüllen des 1 kg Zinkchromatgefäßes bis 8/1981.

Lackmengen:

Im Regelfall 6 x 500 g/Tag, üblich auch Ansätze bis 1 kg, gelegentlich bis 2 kg, maximal dreimalig Herstellung und Vermahlen in einer Menge von 2-30 kg.

Schutzmaßnahmen:

Verwendung üblicher Absauganlagen.

1.11.1982 - 30.6.1984 Chemie-Firma in München

Tätigkeit:

Lacklaborant im Bereich Holzlacke und wasserverdünnbare Lacke für Holz und Parkettversiegelung. Zusätzlich zu den üblichen Arbeiten eines Lacklaboranten werden genannt: Überprüfung von ihm gefertigter Lacke und Anstriche mit Bestimmung von Viskosität, Trocknungsverhalten, Füllkraft, Beständigkeit in bezug auf Reinigungsmittel, Salzlösungen, Alkohol. Dafür trug er Lack auf Holztafeln von der Größe 20-30 cm² bis max. 0,5 m² auf.

Außendienst 1x/Monat.

Lösemittel:

Aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffe in Flüssigform, Ester wie Ethyl- und Ethylglykolacetat, Alkohole,

geringer, nicht einzugrenzender Umfang mit Lösemitteln, die Ethylbenzol und Mesitylen enthalten, eventuell bei der Bearbeitung von Reklamationen bei Kunden.

Polyfunktionelle Aciridine, die Härter für sogenannte Wasserlacke, sind mit Anteiol 2%. Über die Häufigkeit der Exposition mit Gummihandschuhen keine Angabe.

Verneinung des Kontaktes zu DMF, MIBK, MEK (DD-Lacke enthalten kein MIBK und MEK), Methylenechlorid, Ethylbenzol, Mesitylen, Benzol, Abbeizer, Tri, keine säurehäftenden Lacke, die bei der Aushärtung Formaldehyd freisetzen.

Keine Angaben zur Exposition im Außendienst.

Im folgenden Herrn R.s Beschreibung:

Ethylbenzol und Mesitylen waren in den vorgenannten Konzentrationen (Xylol: 25% Ethylbenzol, aliphatische Kohlenwasserstoffe: bis zu 11% Mesitylen) in den verwendeten Rohstoffen enthalten. Methylenchlorid im Rahmen von umfangreichen Entwicklungsarbeiten für einen verbesserten Abbeizer (Abbeizer auf der entsprechenden Basis enthalten 80-90% Methylenchlorid).

Er habe die größte Exposition gegenüber Lösemitteln im Außendienst mit z. T. Arbeit in Spritzkabinen ohne Atemschutz, oder stundenweise in größeren Räumen, in denen kurz zuvor formaldehydhaltiger Parkettsiegel (formaldehydhaltige Parkettsiegel auf Säurehärtebasis zu 80%) auf das Holz aufgetragen wurde, gehabt.

Dort auch Kontakt mit MIBK und MEK für DD-Lacke, die für Parkettversiegler sowie für Holzkittlösung verwandt würden.

Ferner im Außendienst Umgang mit: Styrol, Tetrahydrofuran, Isophoron, Anon, Tri, Phenol, WM auf Basis Sulfonsäureester, Zink-Chromate. Beimischung von polyfunktionellen Aciridinen in umweltfreundliche Wasserlacke als Härter, obwohl diese im Tierversuch krebserzeugend seien. Den Dämpfen dieses Stoffes sei er insbesondere beim Entnehmen kleinerer Mengen aus dem großen Gebinde ausgesetzt gewesen. Wöchentlich wären von ihm ca. 2-3 kg abzuwiegen gewesen.

Lackmengen:

Einzuwiegende Laboransätze von 0,5-1 kg, in Ausnahmen bis 10 kg. 50% Lösemittel-Lacke, 50% Wasserlacke. Bei einem 1000 kg Ansatz, in offenem Rührwerk, sei Herr R. 2-3x dabeigewesen, über mehrere Stunden.

Schutzmaßnahmen:

Atemschutz, Handschuhe, Schutzbrille waren im Labor vorhanden, keine Absauganlagen über den Rührbehältern, angeblich gute Klimaanlage. Bei Umgang mit polyfunktionellen Aciridinen Gummihandschuhe.

1.7.1984 - 25.7.1984 Baufarben-Hersteller in München

Tätigkeit:

Lacklaborant in der Entwicklung.

Lösemittel:

Keine speziellen Angaben.

Lackmengen:

1-2 kg mehrmals täglich.

Schutzmaßnahmen:

Keine Angaben.

10.09.1984 - 7.7.1986 Fachschule für Technik, Fachrichtung Farb- und Lacktechnik in Stuttgart

Tätigkeit:

Abschluß als Farb- und Lacktechniker. Arbeit mit Lösemitteln im Schullabor. Im 1. Jahr praktische Arbeiten nur an einem halben Tag der Woche. Stoffanalysen, keine Lackherstellung. Im 2. Jahr praktische Arbeiten an 1,5-2 Tagen/Woche.

Lösemittel:

Je Arbeitstag 100 ml Dimethylsulfat, keine anderen Lösemittel.

Lackmengen:

Größenordnung von 1 kg, Chemikalien im Milliliterbereich.

Schutzmaßnahmen:

Keine Angaben.

1.8.1986 - 30.11.1987 Lackfabrik in Bad Berneck.

Tätigkeit:

Lacktechniker im Bereich der sogenannten 2K-Lacke.

Viskositätseinstellungen, Prüfung der Verarbeitbarkeit, d. h. Verspritzen, Verstreichen, Gießen. Reinigung von Maschinen und Arbeitsgeräten, Vorführung bei Kunden. Außendienst alle 14 Tage für 1 Tag. Vorstellung der Lacke in Industriebetrieben. Außendienst und Labortätigkeit zu 50%. Restliche 50% Schreibtischarbeiten.

Laborgröße 4 x 6 m, Schreibtisch im Labor, 2 Laborantinnen.

Lösmittel:

Überwiegende Verwendung von DD-Lacken, in den ersten 3-4 Monaten Einarbeitungszeit jedoch Arbeit mit fast allen Lackarten. Als Ausnahme Einbrennlacke.

In DD-Lacken: Xylol (Ethylbenzol-Anteil 18-25% laut vorgelegten Sicherheitsdatenblättern), Butylacetat, Ethylglycolacetat (EGA). Nach einer Umstellungszeit wurde EGA durch Methoxypropylacetat ersetzt.

In 10-20 % der verwendeten Lacke das C9-Aromatengemisch Solvent Naphta laut Sicherheitsdatenblatt folgende Arbeitsstoffe enthaltend: je ca. 11% Mesitylen, 10% Cumol, 5% Xylol.

In Einbrennlacken: Xylol, Butylglycol. Daneben auch Einsatz von Toluol, MIBK, MEK, Butyldiglycol, Ethylglycol, Ethyldiglycolacetat, kein Benzol.

Zum Entfetten der Blechtafeln Methylenechlorid.

Im Labor Verarbeitung von Styrol in den ersten 1-3 Monaten.

Nach Herrn R. wurden zusätzlich zum Vorgenannten auch z. B. Methanol, Formaldehyd, Tri, Cyclohexanon für einen speziellen Ball-Lack verwandt.

Lackmengen:

Zweikomponentenlacke 1-2 kg, in Ausnahmefällen 10 kg (nach Herrn R. Abwiegen bis zu 25 kg). Bei Lackprüfungen 1-2, max. 10-15 Blechtafeln/Tag von 10 x 20 cm mit Methylenchlorid entfettet.

In den ersten 1-3 Monaten nach Einstellung an 1-3 Tagen/Woche jeweils 10 Glasfasermatten einer Größe von 30 x 40 cm. Auftragen von je etwa 100 g Polyesterharzlösung mit einem Anteil von ca. 30% Styrol, die anschließend bei 60 °C im Trockenschrank gealtert wurden.

Schutzmaßnahmen:

Keine technische Lüftung im Arbeitsraum. Die Mattenbearbeitung mit Styrol-haltiger Polyesterlösung wurde in einen Durchgangsraum verlegt, den Herr R. für das Betreten und Verlassen seines Arbeitsraumes durchqueren mußte.

In den genannten Firmen wurden laut Firmenauskunft keine Pestizide verwandt.

Ab 3.8.1987 Arbeitsunfähigkeit.

Auflistung der Lösemittel

Toluol, Xylol, Ethylbenzol, Phenol, Ethylglykolacetat, Mesitylen, Dibutylphthalat, Formaldehyd, Spezialbenzine, Kristallöl, Solvent Naphta, Trichlorethylen, Styrol, Methylisobutylketon, Diocetylphthalat, Zink-Chromate, Butylglycol, Ethylglycol, Polyfunktionelle Aciridine, Methylchlorid, Cyclohexanon (Anon), Dimethylsulfat, Tetrahydrofuran, Isophoron, Methanol, Weichmacher auf Sulfonsäurebasis, Tetrachlorkohlenstoff, Mesitylen.

Handschriftliche Auflistung zusätzlich:

DMF = Dimethylformamid, Isophoron, MIBK, MEK, Butyldiglycol, Ethylglycol, EGA, Ethyldiglykolacetat.

Krankheitsanamnese:

Er war gerade in der Zeit vom 10.6.-19.6.1991 zu einer Cytostasebehandlung. Diese sei etwas anstrengend gewesen, aber jetzt danach ginge es ihm etwas besser, auch wenn seine allgemeine Leistungsfähigkeit infolge der chronisch myeloischen Leukämie deutlich herabgesetzt sei. Zur Zeit sei er etwas erkältet. Das Gewicht sei zur Zeit mit geringeren Schwankungen annähernd konstant.

Zusätzlich zu den bisher im Verfahren gemachten Aussagen wurden folgende Angaben gemacht:

Schon während der Zeit des Besuches der Fachschule habe rückblickend sein körperlicher Abbau begonnen, Judo und Joggen sei ihm schwer gefallen. Er sei damals auch schon infektanfälliger geworden.

Er würde Lösemittel nicht riechen, wenn er jedoch die Qualität der Luft in den Laboren, in denen er gearbeitet habe, mit der einer Lackieranlage der Industrie verglichen würde, so wäre die Luftqualität dort deutlich besser gewesen.

Auch wenn sein Geruchsempfinden schlechter geworden sei, erkenne er Kaffee, Zimt, Pfefferminz und Eukalyptus.

Bei Kontakt mit Formaldehyd-haltigem Parkettversiegler sei ihm übel geworden. Während einer Fußbodenversiegelung seien keine Fenster geöffnet, so daß kein Luftzug entsteht.

Befragt zu sonstigem Formaldehydkontakt gab er an: Er sei immer Nichtraucher gewesen, Passivrauchen sei ihm unangenehm, und er bekäme einen rauen Hals, daher würde zu Hause auch niemand rauchen. Nach einer Aufenthaltsdauer von 15 min. in einem Kaufhaus sei er "fix und fertig", schwach und genervt, Autofahren hingegen bereite ihm keine gesundheitlichen Probleme.

Die Ehefrau sagte, sie habe wiederholt von der Luft vor der Fabrik Kopfschmerzen bekommen, wenn sie beim Abholen ihres Mannes dort geparkt habe. Der Atem ihres Mannes habe regelmäßig nach der Arbeit in Landshut nach Lösemitteln gerochen.

Vegetative Anamnese:

Er leide unter Müdigkeit/Antriebslosigkeit, Schlafstörungen. Er sei immer Nichtraucher gewesen. Zur Zeit nehme er regelmäßig Chemotherapeutika, zeitweise Musaril, Uripurinol und Magnesium als Medikamente ein.

Körperlicher Untersuchungsbefund:

Zur ambulanten Untersuchung erscheint ein 31jähriger, voll orientierter, eher zurückhaltender, vorgealtert wirkender Mann mit blassem Hautkolorit in leicht reduziertem Allgemeinzustand und schlankem

Ernährungszustand. Das momentane Körpergewicht beträgt 70 kg bei einer Größe von 1,82 m. Es besteht keine Dyspnoe, keine Zyanose, keine Ödeme, kein Ikterus.

Kopf frei beweglich, Pupillen prompt auf Licht reagierend. Rachen leicht gerötet, Zustand nach Tonsillektomie.

Zunge feucht, etwas belegt. 15 Amalgamfüllungen, eine Amalgamtätowierung der Schleimhaut, ein Goldinlay. Kleinere submandibuläre Lymphknoten, keine größeren pathologischen Lymphknotenpakete. Geringgradige Struma.

Symmetrische Atemexkursionen, Eupnoe, vom Aspekt her unauffälliger Herz- und Kreislaufbefund, Blutdruck 120/80 mmHg, Puls regelmäßig 92/min. Im übrigen wurde kein neu aufgetretener wesentlicher pathologischer Befund erhoben.

Laborbefunde:

Hämatokrit	0,38	0,42-0,52 l/l
Leukozyten	9,9	4-10,0 x 10 ⁹ /l
Diff-BB Lymphozyten	19	25-40 %

Das übrige Blutbild brachte keine verwertbaren Ergebnisse.

beta-Carotin i.S.	731	150-1250 µg/l
Folsäure i. Ery.	289,5	215-840,0 µg/l
Methanol i.B.	2,8	< 2,0 mg/l
gamma-Hexachlorcyclohexan i.B.	0,21	< 0,10 µg/l
Pentachlorphenol i.S.	4,4	< 25 µg/l

Berufsallergene

Isocyanate TDI, MDI, HDI	negativ	Rast-Test
Formaldehyd	negativ	Rast-Test

Da Lösemittel nur innerhalb eines begrenzten Zeitraumes nach Exposition nachweisbar sind, konnten keine Messungen zur Lösemittelaufnahme infolge einer Berufstätigkeit durchgeführt werden.

Auf die Wiederholung eines Differentialblutbildes und die Messung anderer Laborparameter wurde verzichtet, weil die jetzige Konfiguration keine neuen Erkenntnisse bezüglich einer vormals stattgefundenen chronischen Vergiftung erbringen würde, da sie sowohl durch die Erkrankung selbst, als auch durch zwischenzeitlich erfolgte Chemotherapiezyklen beeinflußt ist.

Beurteilung:

Anhand eines ausführlichen Studiums der Aktenunterlagen sowie der Angaben des Patienten ergibt sich ein Bild, das hier wie folgt zusammengefaßt wird.

Bei dem Patienten ist im August des Jahres 1987 in der Hämatologie des Klinikums Nürnberg die Diagnose einer Philadelphiachromosom-positiven chronisch myeloischen Leukämie gestellt worden, nachdem der Verdacht im Juli des Jahres infolge eines starken Leistungsknicks und entsprechenden Blutbildveränderungen geäußert wurde.

Aufgrund eines seltenen HLA-Typs war kein identischer Spender vorhanden, so daß seitdem intermittierende chemotherapeutische Zyklen durchgeführt wurden, ohne daß eine andauernde Remission erzielt werden konnte. Auch wenn eine rasche Progredienz der malignen Erkrankung verhindert werden konnte, ist der Zustand des Patienten doch weiterhin allgemein reduziert und in seiner Leistungsfähigkeit deutlich gemindert. Die Prognose wird eher ungünstig beurteilt.

Herr R. ist im Laufe seiner 12jährigen Berufstätigkeit gegenüber zahlreichen Lösemitteln in einem weit höheren Maß als die übrige Bevölkerung exponiert gewesen.

Die Lösemittel konnten bei der Verarbeitung in die Raumluft gelangen. Dieses um so mehr, als oft an offenen Gefäßen gearbeitet wurde und die Lösemittel teils zwangsweise durch die Art der Lackbearbeitung auf Temperaturen um 50-60 °C erhitzt wurden.

In keinem genannten Labor befand sich eine technische Entlüftung, es wurde nur wenig unter den vorhandenen Abzügen gearbeitet, und es fand nur ein gering einzuschätzender Luftaustausch durch zeitweise gekippte Fenster statt. Daher muß davon ausgegangen werden, daß sich die Gesamtkonzentration an Lösemitteln in der Raumluft deutlich über einem sonst üblichen Niveau befand.

Die Vergiftungssymptome des Versicherten unterstützen die Tatsache, daß es durch Inhalation wesentlicher Konzentrationen zu einer chronischen und zeitweise akuten Lösemittel-Intoxikation gekommen ist.

Berufsgruppen, die gegenüber organischen Lösemitteln exponiert sind, haben ein erhöhtes Risiko, an einer bösartigen Neubildung zu erkranken, wobei Leukämien ausdrücklich genannt werden. Dadurch hat man es hier nicht mit einem Einzelfall zu tun.

Für verschiedene Lösemittel, mit denen Herr R. beruflichen Kontakt hatte, wird die Potenz, eine chronisch myeloische Leukämie auszulösen, diskutiert, wobei sich Anhalt dafür bietet, daß sich bei dem gleichzeitigen Vorhandensein verschiedener organischer Lösemittel, wie dieses während der Berufstätigkeit des Versicherten der Fall war, das Risiko weiter ansteigt.

Über die Schädigung infolge einer Vielfachexposition gegenüber verschiedenen Lösemitteln, als ursächlichen Fakt für die Induktion einer chronisch myeloischen Leukämie, besteht in der medizinischen Wissenschaft Unsicherheit.

Wissenschaftlich erwiesen ist, daß die toxische Potenz des Benzol geeignet ist, eine chronisch myeloische Leukämie auszulösen. Infolge der Verunreinigung anderer Lösemittel mit Benzol ist entgegen der Aussage eines Vorgutachtens Herr R. qualitativ langjährig mit Benzol in Kontakt gekommen.

Da Carzinogene in jeder Konzentration wirksam sind, kann aus heutiger Sicht keine Schwellendosis angegeben werden, unterhalb derer die Induktion einer bösartigen Neubildung ausgeschlossen ist. Mit dem Ausmaß der Exposition steigt jedoch das Krebsrisiko. Die Benzol-Konzentration war in den ersten 5 Jahren seiner Berufstätigkeit am höchsten, da zumindest bis Ende 1974, nach Mitteilung einer Berufsgenossenschaft, Toluol zu 2-3% mit Benzol verunreinigt war.

Auch wenn es unmöglich ist, das Ausmaß der Benzol-Exposition im nachhinein sicher zu quantifizieren, macht eine grobe Abschätzung des Kontaktes, bei der Konzentrationen weit oberhalb der MAK-Werte errechnet werden, es wahrscheinlicher, daß Benzol als auslösendes Agens bei der Entstehung der chronisch myeloischen Leukämie ursächlich mitgewirkt hat, als eine unbekannte Ursache, die außerhalb seiner Berufstätigkeit gestanden haben könnte. Dieses wird unterstützt durch die individuellen Gegebenheiten des Patienten, bei dem schon 3 Jahre nach Aufnahme der Berufstätigkeit eine Leukozytenkonzentration außerhalb der Norm gemessen wurde. Zudem scheint eine generelle Empfindlichkeit gegenüber Lösemitteln zu bestehen, was durch den pathologischen Formaldehyd-/Methanolstoffwechsel belegt wird.

Aus der Kenntnis des weiteren Verlaufs wären zudem rückblickend weitere Vorsorgemaßnahmen sinnvoll gewesen, zumal in der Literatur die individuelle Empfänglichkeit gegenüber dem Carzinogen Benzol als sehr unterschiedlich beschrieben wird.

Recht

Da das Benzol vom überwiegenden Teil der amerikanischen wissenschaftlichen Einrichtungen (NIOSH, OSHA, EPA) und der internationalen (IARC) als cancerogen eingestuft wird, kann die einzige logische, vorbeugende Maßnahme sein, den Stoff durch andere, weniger schädliche Produkte zu ersetzen.

Wenn der Einsatz von Benzol unumgänglich ist (Petrochemie, Grundstoff bei organischer Synthese), so sollte die Verarbeitung weitgehend in geschlossenen Apparaten vor sich gehen. Sollte das nicht möglich sein, so muß der Arbeitsplatz, an dem mit Benzol bzw. mit Stoffen, die Benzol enthalten, umgegangen wird, so ausgerüstet sein, daß auftretende Dämpfe sofort abgesaugt werden können. In Laboratorien sollten die Lagermengen begrenzt und die Lagerräume gut gelüftet sein. Vorgänge, bei denen Benzol eingesetzt wird, sollten nur bei gut funktionierender Ventilation durchgeführt werden, seien es Abzugshauben, seien es Absaugvorrichtungen (Induktionssysteme).

Die Überprüfung der Funktionstüchtigkeit dieser Schutzapparate sowie eine regelmäßige Wartung müssen gewährleistet sein.

Bei Farbmischungen für die Spritzpistole, die weniger als 1% Benzol enthalten, muß die Arbeit in einer Kammer mit Wasserschleier durchgeführt werden.

Dort, wo häufig mit Benzol umgegangen wird, ist es unabdingbar, in bestimmten Zeiträumen seine Konzentration in der Luft zu überprüfen, und zwar nach den Methoden der Luftentnahme und der Analyse, die jetzt aber bei der AFNOR standardisiert worden sind (→ [Picot](#)).

Literatur

Adams, E.M., Irish, D.D., Spencer, H.C., Rowe, V.K.: Response of rabbit skin to compounds reported to have caused acneform dermatitis. Ind. Med. 2: 1-4 (1941)

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Public Health Service: Toxicological Profile for Benzene. (Draft December 1987). Oak Ridge National Laboratory DOE Interagency Agreement No. 1425-1425-AI

Aksoy, M.: Benzene as a leukemogenic and carcinogenic agent. Am. Jour. Ind. Med. 8: 9-20 (1985a)

Aksoy, M.: Different types of malignancies due to occupational exposure to benzene. A review of recent observations in Turkey. Environ. Res. 23: 181-190 (1980)

Aksoy, M., Dincol, K., Akgün, I., Erdem, S., Dincol, G.: Hämatological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. Brit. J. Industr. Med. 28: 296-302 (1971)

Aksoy, M., Dincol, K., Erdem, S., Akgün, T., Dincol, G.: Details of blood changes in 32 patients with pancytopenia associated with long-term exposure to benzene. Brit. J. Industr. Med. 29: 56-64 (1972)

Aksoy, M., Dincol, K., Erdem, S., Dincol, G.: Acute Leukemia Due to Chronic Exposure to Benzene. Am. J. Med. 52: 160-166 (1972)

Aksoy, M., Erdem, S., Dincol, G.: Leukemia in Shoeworkers Exposed Chronically to Benzene. Blood 44: 837-841 (1974)

Aksoy, M., Erdem, S., Dincol, G.: Types of Leukemia in Chronic Benzene Poisoning - A Study of 34 Patients -. Acta Haemat. 55: 65-72 (1976)

Aksoy, M., Erdem, S., Dincol, K., Hopyusel, T., Dincol, G.: Chronic Exposure to Benzene as a possible contributory Etiologic Factor in Hodgkin's Disease. Blut 28: 293-298 (1974)

Aksoy, M., Erdem, S., Erdogan, G., Dincol, C.: Acute leukemia in two generations following chronic exposure to benzene. Hum. Hered. 24: 70-74 (1974)

Aksoy, M., Erdem, S., Erdogan, G., Dincol, G.: Contribution of genetic Factors of Chronic Exposure to Benzene in the Aetiology of Leukemia. Hum. Hered. 26: 149-153 (1976)

Aksoy, M., Erdem, S., Hopyüksel, T., Dincol, G.: Chronic exposure to benzene as a possible contributory etiologic factor in Hodgkin's Disease. Blut 38: 93-298 (1974a)

Aksoy, M.: Malignancies due to occupational exposure to benzene. Am. Jour. Ind. Med. 7: 395-402 (1985b)

Andrews, L.S., Lee, E.W., Snyder, R., Kocsis, J.J.: Toluene: Effects on benzene metabolism and on red cell 59Fe uptake. Red. Proc. 33: 560 (1974)

Angerer, J., Szadkowsky, D., Manz, A., Pett, R., Lehnert, G.: Chronische Lösungsmittelbelastung am Arbeitsplatz. I. Gaschromatographische Bestimmung von Benzol und Toluol in der Luft und im Dampfraum von Blutproben. Int. Arch. Arbeitsmed. 31: 1-8 (1973)

API (American Petroleum Institute): Drafts of the testimony and evidence to be submitted on behalf of API to OSHA. American Petroleum Institute, March 6 (1986)

Arp, E.W. jr., Wolf, P.H., Checkoway, H.: Lymphocytic leukemia and exposures to benzene and other solvents in the rubber-industry. J. Occup. Med. 25: 598-602 (1983)

Atkinson, R.: Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of the hydroxyl radical with organic

compounds under atmospheric condition. Chem. Rev. 85: 69-201 (1985)

Atkinson, L.P., Dunstan, W.M., Natoli, J.G.: The analysis and control of volatile hydrocarbon concentrations (e.g. benzene) during oil bioassays. Water, Air and Soil Poll. 8: 235-242 (1977)

Atkinson, R., Darnall, K.R., Lloyd, A.C., Winer, A.M., Pitts, J.N. Jr.: Kinetics and Mechanisms of the Reaction of the Hydroxyl Radical with Organic Compounds in the Gas Phase. Adv. Photochem. Vol. 11, Wiley, New York, 375-488 (1979)

Baldwin, M.K., Selby, M.A., Bloomberg, H.: Measurement of phenol in urine by the method of van Haaften and Sie: a critical appraisal. Analyst 106: 763-767 (1981)

Bandow, H., Washida, N., Akimoto, H.: Ring-cleavage reactions of aromatic hydrocarbons studies by FT-IR spectroscopy. I. Photooxidation of toluene and benzene in the NO_x-air system. Bull. Chem. Soc. Jpn. 58: 2531-2540 (1985)

Barash, V.A.: The influence of some mineral and organic substances on methane fermentation in sewage sludges. Vsesoyuz. Nauch. Issledovatel. Inst. Vodosnabzhen., Kanalizats. Gidrotekh. Sooruzhenii i Inzhener. Gidrogeol. Materialy Soveshchaniya, pp. 105-114 (1957) [Chem. Abstr. 52, 7583i, 1958]

Battelle-Institut E.V.: Messungen von Immissionen, Bericht für das Bundesministerium des Inneren, Juni 1974

Baxter, H.G., Blakemore, R., Moore, J.P., Coker, D.T.: The measurement of airborne benzene vapour. Ann. occup. Hyg. 23: 117-132 (1980)

Benville, P., Korn, S.: The acute toxicity of six monocyclic aromatic crude oil components to striped bass (*Morone saxatilis*) and bay shrimp (*Crango franciscorum*). Calif. Fish. and Game 63: 204-209 (1977)

Berry, W.O., Brammer, J.D.: Toxicity of water-soluble gasoline fractions to fourth-instar larvae of the mosquito *Aedes aegypti* L. Environ. Pollut. 13: 229-234 (1977)

Besemer, A.C., et al: Basis document Benzene. Final Draft. RIVM (1986)

BG-Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie): Programm zur Verhütung von Gesundheitsschädigungen durch Arbeitsstoffe (April 1986)

Biethan, U., et al.: Lacke und Lösemittel. Eigenschaften, Herstellung, Anwendung. Verlag Chemie, Weinheim, New York (1979)

Birocksen, R.W., Bailey, H.T.: Respiratory response of juvenile chinook salmon and striped bass exposed to benzene, a water soluble component of crude oil. Proc. Joint Conf. Prev. Oil Spills, 783-791 (1973)

Bittersohl, K.U., Bittersohl, G.: Z. ges. Hyg. 31: 168-170 (1985)

BLfW. Bayerische Landesanstalt für Wasserforschung: Organische Schadstoffe, leichtflüchtige Chlorkohlenwasserstoffe, polycyclische Aromaten und Chlorphenole in Fließgewässern und Sedimenten. Schriftenreihe der BLfW, München (1987)

Bond, G.G., McLaren, E.A., et al.: An update of mortality among chemical workers exposed to benzene. Br. J. Ind. Med. 43: 685-691 (1986)

Bond, G.G., McLaren, E.A., Baldwin, C.L., Cook, R.R.: An up-date of mortality among chemical workers exposed to benzene. Br. J. Ind. Med. 43: 685-681 (1986)

Bonnicksen, R., Maehly, A.C., Moeller, M.: Poisoning by volatile compounds. I. Aromatic hydrocarbons. J. For. Sci. 11: 186-204 (1966)

Borbely, F.: Erkennen und Behandlung der organischen Lösungsmittelvergiftungen. Huber, Bern (1946)

Bousser, J., Neyde, R., Fabre, A.: A case of malignant lymphoma following benzene induced blood dyscrasia. Bull. Mem. Soc. Med. Hop. 63: 1000-1004 (1947)

Bridie, A.L., Wolff, C.J.M., Winter, M.: BOD and COD of some petrochemicals. Water Res. 13: 627-630 (1979)

Bringmann, G., Kühn, R.: Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna*. Z. Wasser-Abwasser Forsch. 10: 161-166 (1977)

Bringmann, G., Kühn, R.: Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Vom Wasser 50: 45-60 (1978)

Bringmann, G., Kühn, R.: Vergleich der Wirkung von Schadstoffen auf flagellate sowie ciliat. bzw. auf holozoische Bakterienfressende sowie saprozoische Protozoen. GWF-Wasser/Abwasser 122: 308-312 (1981)

Bringmann, G., Kühn, R.: Vergleichende Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). Z. Wasser/Abwasser 117: 410-413 (1976)

Brocksen, R.W., Bailey, H.T.: Respiratory response of juvenile chinook salmon and striped bass exposed to benzene, a water soluble component of crude oil. Proc. Joint Conf. Prev. Oil Spills, 783-791 (1973)

Browning, E.: Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Elsevier, New York (1965)

Browning, E.: Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. New York, Elsevier (1965)

Browning, E.: Toxicity and metabolism of industrial solvents. Elsevier, Amsterdam (1965)

Bruckmann, P., Mülder, W.: Der Gehalt an organischen Spurenstoffen in Deponiegasen, Schriftenreihe der Landesanstalt für Immissionschutz des Landes NW, Heft 55 (1982)

Buchet, J.R., Lanwery, S.R., Chambier, M.: An improved gas chromatographic method for the determination of phenol in urine. J. Europ. Toxicol. 5: 27-30 (1972)

Buck, M., Ixfeld, H., Ellermann, K.: Benzol-Immissionsmessungen im Lande Nordrhein-Westfalen. Essen, Landesanstalt für Immissionsschutz des Landes Nordrhein-Westfalen, LIS-Berichte No. 36 (1983)

Buikema, A.L., Hendricks, A.C.: Benzene, xylene and toluene in aquatic systems: a review. American Petroleum Institute (1980)

Caldwell, R.S., Caldarone, E.M., Mallon, M.H.: Effects of a seawater-soluble fraction of cook inlet crude oil and its major aromatic components on larval stages of the Dungeness crab, *Cancer magister Dana*. In: Wolfe, D.A. (ed.): Fate and Effects of Petroleum Hydrocarbon in Marine Organisms and Ecosystems. New York, Pergamon Press, 210-220 (1976)

Calvert, J.G., Pitts, J.N. Jr.: Photochemistry. New York, Wiley (1966)

Calvert, J.G., Pitts, J.N. Jr.: Photochemistry. Wiley, New York (1966)

Canton, J.H., Adema, D.M.M.: Reproducibility of short-term and reproduction toxicity experiments with *Daphnia magna* and comparison of the sensitivity of *Daphnia magna* with *Daphnia pulex* and *Daphnia cucullata* in short-term experiments. Hydrobiologia 59: 135-140 (1978)

CEFIC (Conseil Européen des Federations de l'Industrie Chimique): Criterium document on Benzene. Brussels, CEFIC (1983)

CEFIC, (Conseil Européen des Federations de l'Industrie Chimique): Criterium document on Benzene. Brussels, CEFIC (1984)

Cesaro, A.N.: Is it possible to absorb benzene through the skin? Medicina del lavoro 37: 151-156 (1978)

Clare, M.G., Yardley-Jones, A., MacLean, A.C., Dean, B.J.: Chromosome analysis from peripheral blood lymphocytes of workers after an acute exposure to Benzene. Br. J. Ind. Med. 41: 249-253 (1984)

CMA (Chemical Manufacturers Association): Comments of the Chemical Manufacturers Association on OSHA's proposed standard for occupational exposure to benzene. Washington, Chemical Manufacturers Association (1986)

Colenutt, B.A., Davies, D.N.: The sampling and gaschromatographic analysis of organic vapours in landfill sites. Int. J. environ. anal. Chem. 7: 223-229 (1980)

Colenutt, B.A., Thorburn, S.: Gaschromatographic analysis of trace hydrocarbon pollutants in water samples. Int. J. environ. Stud. 15: 25-32 (1980)

Comeaux, R.J.: The regulatory process - Benzene National Petroleum Refiners Ass., Washington, 4. Intern. Petrochemical Conference Report IPC-79-75 (1979)

Conca, G.L., Maltagliati, A.: Study of the transcutaneous absorption of benzene. Medicina del lavoro 46: 194-198 (1955)

Cronkite, E.P., et al.: Am J. Ind. Med. 7: 447 (1985)

Cronkite, E.P., Drew, R.T., et al.: Benzene hematotoxicity and leukemogenesis. Am. Jour. Ind. Med. 7: 447-456 (1985)

Crutzen, P.J.: The global distribution of hydroxyl. In: Atmospheric Chemistry (Goldberg, E.D., ed.), Dahlem Konferenzen 1982, pp. 313-328, Springer-Verlag, Berlin (1983)

Dabney, B.J.: The role of human genetic monitoring in the workplace. J. Occup. Med. 23: 626-631 (1981)

Darnall, K.R., Lloyd, A.C., Winer, A.M., Pitts, J.N. Jr.: Reactivity scale for atmospheric hydrocarbons based on reaction with hydroxyl radical. Environ. Sci. Technol. 10: 692-696 (1976)

Davis, D.L.: Reproductive risks of benzene. Need for additional study. Washington, Natl. Acad. Sci., Board Toxicol. Environm. Health (1983)

Davis, P.H.: J. Amer. Med. Ass. 114: 553 (1940), zitiert nach Sternborn, J.: Schäden des hämatopoetischen Systems durch Lösemittel und ihre labordiagnostische Erfassung. Zbl. f. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz 18: 312-319 (1968)

Dawson, G.W., English, C.I., Petty, S.E.: Physicochemical Properties of Hazardous Waste Constituents. Report of Battelle Pacific Northwest Laboratories to U.S. Environmental Protection Agency (1980)

DeGraeve, G.M., Elder, R.G., Woods, D.C., Bergman, H.L.: Effects of naphthalene and benzene on Fathead minnows and Rainbow trout. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 11: 487-490 (1982)

Decoufle, P., Blattner, W.A., Blair, A.: Mortality among chemical workers exposed to benzene and other agents. Environm. Res. 30: 16-25 (1983)

Delore, P., Borgomano, C.: Acute leukaemia following benzene poisoning. On the toxic origin of certain acute leukaemias and their relation to serious anaemias. (Fr.) J. Med. Lyon 9: 227-233 (1928)

Delore, P., Borgomano, C.: Leucémie aigue au cours de l'intoxication benzénique. Sur l'origine toxique de certaines leucémies aigues et leurs relations avec les anémies graves. J. Med. Lyon 9: 227-233 (1928)

Derwent, R.G.: On the comparison of global, hemispheric, one-dimensional and two-dimensional model formulations of halocarbon oxidation by OH radicals in the troposphere. Atmospheric Environment 16: 551-561 (1982)

DGMK (Deutsche Gesellschaft für Mineralölwissenschaft und Kohlechemie e.V.): Untersuchungen von

Inhaltsstoffen in Mineralölraffinerieabwässern. DGMK Forschungsbericht 283 (1984)

DGMK (Deutsche Gesellschaft für Mineralölwissenschaft und Kohlechemie e.V.): Wirkung von Toluol auf Mensch und Tier. DGMK Forschungsbericht 174-7 (1985a)

DGMK (Deutsche Gesellschaft für Mineralölwissenschaft und Kohlechemie e.V.): Untersuchungen ausgewählter Inhaltsstoffe der Tankstellen- und Tanklagerabwässer. DGMK Forschungsbericht 351 (1985b)

Donhuijsen, K., Leder, L.-D.: Tumorregister: Codierungsprobleme bei Non-Hodgkin-Lymphomen. Dtsch. med. Wschr. 111: 37 (1986)

Drew, R.T., Harder, C., Zinkl, I.G., Gupta, B.N., Hogan, M.D.: The effect of phenobarbital on chronic benzene toxicity in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 29: 112 (1974)

Drozd, J., Bockowsk, E.J.: Acute benzene poisoning. J. Occup. Med. 9: 9-11 (1967)

Drozd, J., Brokowksi, E.J.: J. Occup Med. 9: 9-11 (1967)

Dulson, W.: "Organisch-chemische Fremdstoffe in atmosphärischer Luft". Schriftenreihe des Vereins für Wasser-, Boden- und Lufthygiene 47 (1978)

Dunstan, W.M., Atkinson, L.P., Natoli, J.: Stimulation and inhibition of phytoplankton growth by low molecular weight hydrocarbons. Mar. Biol. 31: 305-310 (1975)

ECETOC (European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre): An assessment of test methods for photodegradation of chemicals in the environment. Brussels, ECETOC, Technical Report No. 3, S. 58 (Zitate Nr. 55 und 56) (1981)

ECETOC (European chemical Industry Ecology and Toxicology Centre): Experimental assessment of the phototransformation of chemicals in the atmosphere. Brussels, ECETOC, Technical Report No. 7 (1983)

ECETOC (European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre): A review of recent literature on the toxicology of benzene. Brussels, ECETOC, Technical Report No. 16 (1984)

Eldridge, M.B., Echeverria, T., Whipple, J.A.: Energetics of pacific herring (*Clupea harengus pallas*) embryos and larvae exposed to low concentrations of benzene, a monoaromatic component of crude oil. Trans. Am. Fish. Soc. 106: 452-461 (1977)

EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Evaluation of air pollution regulatory strategies for gasoline marketing industry. EPA-450 / 3-84-012a EPA (1984)

Fentiman, A.F., Neher, M.B., Kinzer, G.W., Sticksel, P.R., Coutant, R.W., Jungclaus, G.A., Edie, N.A., McNulty, J., Townley, C.W.: Environmental Monitoring Benzene (PB-295 641). Prepared for US Environmental Protection Agency by Battelle Columbus Laboratories, Springfield, VA, National Technical Information Service, pp. 9-15, 26-110 (1979)

Fiedler, J.: Belastung der Luft durch Benzol in der Umgebung der Bergbaukokereien. Glückauf 120: 623-28 (1984)

Fielder, R.J.: Toxicity Review No. 4: Benzene. London, Health and Saf. Executive; Her Majesty's Stationary Office (1982)

Fishbein, L.: An overview of environmental and toxicological aspects of aromatic hydrocarbons I. Benzene. Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V., The Science of the Total Environment 40: 189-218 (1984)

Forni, A., Chappellini, A., Pacifico, W., Vigliani, E.C.: Chromosome changes and their evolution in the subjects with past exposure to benzene. Arch. Environ. Hlth. 23: 385-391 (1971)

Forni, A., Pacidico, E., Limonta, A.: Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. Arch. Environ. Health. 22: 373-378 (1971)

Forni, A.M., Capellini, A., Pacifico, E., Vigliani, E.C.: Chromosome changes and their evolution in subjects with past exposure to benzene. Arch. Environ. Health 23: 385-391 (1971b)

Forni, A.M., Pacifico, E., Limonta, A.: Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. Arch. Environ. Health 22: 373-378 (1971a)

Fries, H.H., Frohberg, H., Gleich, J., Grundler, O., Herrman, H., Kluge, A., van Raalte, H.G.S., Schmidt, O., Steinhoff, P., Täuber, U., Zeller, H.: Wirkung von Benzol auf Mensch und Tier. DGMK Forschungsbericht 174-6 Hamburg (1982)

Frohne, J.-CH., Knappe, P.: Messung und Auswertung von Kohlenwasserstoff-Immissionen. Staub-Reinhaltung der Luft: 35: 308-314 (1975)

Fujii, T., Yokouchi, Y., Ambe, Y.: Survey and determination of trace components in air by serial mass-fragmentographic runs over the entire mass range. J. Chromatogr. 176: 165-170 (1979)

Funes-Gravioto, F., Kolomodin-Hedman, B., Lindsten, J., et al.: Chromosome aberrations and sister chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rotoprinting factory and in children of woman laboratory workers. The Lancet II: 322-325 (1977)

Gadaskina, J.D., Abramova, Z.J., Bikerskaya, Z.J.: Participation of bone marrow in the oxidation of benzene. Gig. Tr. Prof. Zabol. 12: 2-7 (1963)

Gäth, J., Thiess, A.M.: Chromosomenuntersuchungen bei Chemiearbeitern. Zbl. Arbeitsmed. 22: 357-362 (1972)

Gerarde, H.: Toxicology and Biochemistry of Aromatic Hydrocarbons. New York, Elsevier (1960)

Gerarde, H.W.: in: Patty (Hrsg.): Industrial Hygiene and Toxicology Vol II. Interscience Publishers New York-London-Sydney (1963)

Ghimenti, G., Galli, M., Galli, E.: Extraction and determination of solvents in biological samples. Part I. (Ital.) Ann. Ist. Super. Sanita 14: 583-587, 1978 [Chem. Abstr. 92, 175235g]

Gibson, D.T.: Microbial Metabolism. in: Handbook of Environmental Chemistry (Hutzinger, O., ed.): Vol. 2, Part A (Reactions and Processes), S. 161-192, Springer-Verlag, Berlin (1980)

Gill, D.P., Nash, J.B., Ellis, S.: Modification of benzene metabolism and myelotoxicity in male albino rats by pretreatment with phenobarbital, SKF-525 or 3-Methylcholanthrene (3-MC). Toxicol. Appl. Pharmacol. 29: 112 (1974)

Gill, P., Ahmed, A.E.: Biochem. Pharmacol. 30: 1127-1131 (1981)

Girard, R., Revol, L.: La fréquence d'une exposition benzénique au cours des hémopathies graves. Nouv. Rev. Franc. Hemat. 10: 477-484 (1970)

Girard, R., Tolot, F., Bourret, J.: Hydrocarbures benzéniques et haemopathies graves. Arch. Mal. Prof. 31: 625-633 (1970)

Girard, R., Tolot, F., Bourret, J.: Emopathie maligne e benzolismo. Med. Lav. 62: 71-76 (1971)

Goguel, A., Cavigneaux, A., Bernard, J.: Les leucémies benzéniques de la région parisienne entre 1950-65 (étude de 50 observations). Neuv. Rev. Fr. Hematol. 7: 465-480 (1967)

Goldstein, B.D.: Benzene Toxicity: Review of Recent Literature. Piscataway, Dep. Environm. Community Med. (1983)

Green, A.D., Marrel, C.E.: Petroleum Chemicals in: Krik-Othmer (Hrsg.): Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 10: 177-210 (1953)

Greenlee, W.F., Sun, J.D., Bus, J.S.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 59: 187-195 (1981)

Güsten, H., Klasinc, L., Maric, D.: Prediction of the Abiotic Degradability of Organic Compounds in the Troposphere. J. Atmos. Chem. 2: 83 (1984)

Gut, J.: Effect of phenobarbital pretreatment on in vitro enzyme kinetics and in vivo biotransformation of benzene in the rat. Arch. Toxicol. 35: 195-206 (1976)

Haberlandt, W., Mente, B.: Aberrationen der Chromosomenzahl und -struktur bei benzolexponierten Industriearbeitern. Zbl. Arbeitsmed. 21: 338-341 (1971)

Hancock, D.G., Moffitt, A.E., Hay, E.B.: Haematological findings among workers exposed to benzene at a coke oven by-product recovery facility. Arch. Environ. Health 39: 414-418 (1984)

Hanis, N., Holmes, T., Shallenberger, L., Jones, K.: Epidemiologic study of refinery and chemical plant workers. J. Occup. Med. 24: 203-212 (1982)

Hanis, N., Stavraky, K., Fowler, J.: Cancer mortality in oil refinery workers. J. Occup. Med. 21: 167-179 (1979)

Harrington, J.M., Shannon, H.S.: Mortality study of pathologists and medical laboratory technicians. Brit. Med. J. IV: 329-332 (1975)

Helmer, K.J.: Accumulated cases of chronic benzene poisoning in the rubber industry. Acta Med. Scand. 118: 354-375 (1944)

Hemminki, K., Niemi, M.L., Kyroinen, P., Vainio, H.: Spontaneous absorptions and reproductive selection mechanisms in the rubber and leather industry in Finland. Brit. J. Ind. Med. 40: 81-86 (1983)

Henschler, D. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe - Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Verlag Chemie, Weinheim, wird laufend ergänzt

Henschler, D.: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Verlag Chemie, Weinheim 1974, 3. Lieferung.

Henschler, P.: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart (1978)

Heukelekian, H., Rand, M.C.: Biochemical oxygen demand of pure organic compounds. Sewage Ind. Waste 27: 1040-1053 (1955)

Hewitt, C.N., Harrison, R.M.: Tropospheric concentrations of the hydroxyl radical - A review - Atmospheric Env. 19: 545-554 (1985)

Hirokawa, T., Nomiyama, K.: Studies on poisoning by benzene and its homologues. Oxidation rate of benzene in rat liver homogenates. Med. J. Shinsu Univ. 7: 29-39 (1962)

Humperdinck, K.: Benzol, Benzol-Hemolose und myeloische Leukämie. Krebsforschung 5: 89 (1963)

Hunter, C.G., Blair, D.: Benzene: Pharmacokinetic studies in man. Ann. Occup. Hyg. 15: 193-199 (1972)

Hustert, K., Mansour, M., Parlar, H., Korte, F.: Der EPA-Test - Eine Methode zur Bestimmung des photochemischen Abbaus von organischen Verbindungen in aquatischen Systemen. Chemosphere 10: 995-998 (1981)

Hutchinson, T.C., Hellebust, J.A., Tam, P., Makkay, D.: The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. Environ. Sci. Res. 16: 577-586 (1980)

Iarc. International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, "Some Industrial Chemicals and Dyestuffs". Lyon, IARC, 29: 93-148 (1982)

Iarc. International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, "Overall Evaluation of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs" Volumes 1 to 42. Lyon, IARC, Suppl. 7: 120-122 (1987)

Ikeda, M.: Enzymatic studies on benzene intoxication. J. Biochem (Tokyo) 55: 231-243 (1964)

Ikeda, M., Murakami, H., Masashichi, N.: The correlation between detoxicating enzyme activity and benzol susceptibility. Arch. Biochem. Biophys. 93: 670-671 (1961)

Ikeda, M., Ohtsuji, H., Imamura, T.: In vivo suppression of benzene and styrene oxidation by co-administered toluene in rats and effects of phenobarbital. Xenobiotica 2: 101-106 (1972)

Ikeda, M., Ohtsuji, H.: Phenobarbital-induced protection against toxicity of toluene and benzene in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 20: 30-43 (1971)

Infante, P.F., Rinsky, R.A., et al.: Leukemia in benzene workers. Lancet II: 76-78 (1977)

Infante, P.F., Rinsky, R.A., Wagoner, J.K., Young, R.J.: Leukemia in Benzene workers. The Lancet II: 76-78 (1977)

Infante, P.F., White, M.C.: Projections of leukemia risk associated with occupational exposure to benzene. Am. J. Ind. Med. 7: 403 (1985)

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: Benzene. IARC-Monographs vol. 7: 203-221. Lyon (1974)

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: Benzene. IARC-Monographs vol. 29: 93-148. Lyon (1982)

Jaffe, M.: Cleavage of the benzene ring in the organism. Z. Physiol. Chem. 62: 58-67 (1969)

Jerina, D., Daly, J.W.: Arene oxids: A new aspect of drug metabolism Science 185: 573-582 (1974)

Johnson, W.W., Finley, M.T.: Handbook of acute toxicity of chemicals to fish and aquatic invertebrates. Washington, USDI Fish Wildl. Service, Resource Publicat. 137 (1980)

Jonsson, A., Berg, S.: Determination of 1,2-dibromomethane, 1,2-dichloroethane and benzene in ambient air using porous polymer traps and gas chromatographic-mass spectrometric analysis with selected ion monitoring. J. Chromatogr. 190: 97-106 (1980)

Kalf, G.F., Rushmore, T., Snyder, R.: Chem. Biol. Interactions 42: 353-360 (1982)

Kalf, G.F.: Recent advances in the metabolism and toxicity of benzene. CRC Critical Reviews in Toxicology 18: 141-159 (1987)

Kaminsky, W., Semel, J.: Pyrolyse von Klärschlamm. Recycling International - Gewinnung von Energie und Material aus Rückständen und Abfällen (Thomé-Kozmiensky, K.J., Hrsg.), E. Freitag-Verlag für Umwelttechnik (1982)

Kauss, P.B., Hutchinson, T.C.: The effects of water-soluble petroleum components on the growth of *Chlorella Vulgaris* Beyerinck. Environ. Pollut. 9: 157-174 (1975)

Khan, H., Khan, M.H.: Cytogenetische Untersuchungen bei chronischer Benzolexposition. Arch. Toxicol. 31: 39-49 (1973)

Kliche, N., Meubrinck, H., Wahl, F.: Chronische Benzolschäden bei Dachdeckern. Z. ges. Hyg. 15. Jg., 310-315

(1969)

Knight, R.H., Young, L.: Biochemical studies of toxic agents: The occurrence of premerkapturic acids. *Biochem. J.* 70: 111-119 (1958)

Koljkowsky, P.: Indicator-tube method for the determination of benzene in air. *Analyst* 94: 918-920 (1969)

Könemann, H.: Quantitative structure-activity relationships (QSAR's) in fish toxicity studies. Part I: Relationship for industrial pollutants. *Toxicology* 19: 209-221 (1981)

Korn, S., Hirsch, N., Struhsaker, J.W.: The Uptake, distribution and depuration of ^{14}C benzene and ^{14}C toluene in pacific herring, *Clupea harengus pallasi*. *Fish Bull.* 75: 633-636 (1977)

Korte, F., Klein, W.: Degradation of benzene in the environment. *Ecotox. Environ. Safety* 6: 311-327 (1982)

Kovac, B., Klasinc, L., Güsten, H.: Ausarbeitung von Voraussagemethoden zum Abbauverhalten von Chemikalien in der Troposphäre. Zwischenbericht an die KfA Jülich, PTU, Dezember 1982, bzw. unveröffentlicht; Ionisierungspotentiale ermittelt mit Photoelektronenspektroskopie

Kusk, E.O.: Effects of crude oil and aromatic hydrocarbons on the photosynthesis of the diatom *Nitzschia palea*. *Physiol. Plant* 43: 1-6 (1978)

Laham, S.: Metabolism of industrial solvents. *Ind. Med.* 39: 1-54 (1970)

Lahmann, E., Seifert, B., Dulson, W.: Organische chemische Verunreinigung der städtischen Luft. *Bundesgesundheitsblatt* 21: 75-77 (1978)

Lande, K., Kalinowsky, L.: Zur Klinik der gewerblichen Berufskrankheiten durch Benzol. *Med. Klin.* 24: 655 (1928)

Laskin, S., Goldstein, B.: A critical evaluation of benzene toxicity: Inst. Environm. Med. New York University Med. Center (1977)

Laskin, S., Goldstein, B.D.: Benzene toxicity - A critical evaluation. McGraw-Hill, New York (1977)

Laskin, S., Goldstein, B.D.: Benzene Toxicity: A critical evaluation. American Petroleum Institute, Hemisphere Publ. Corp. (1977)

LeBlanc, G.A.: Acute Toxicity of Priority Pollutants to Water Flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 24: 684 (1980)

Le Noire, Cl.: Sur un cas de purpura attribué à l'intoxication par la benzène. *Bull. Mém. Soc. Hop. Paris* 14: 1251 (1897)

Lee, E.W., Andrews, L.S., Kocsis, F., Snyder, R.: Benzene toxicity and its metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 29: 112-113 (1974)

Lehmann, K.B., Flury, F.: Toxikologie und Hygiene der technischen Lösungsmittel. Berlin, Springer (1938)

Lehnert, G.: BK-Nr. 1301-1306 in: Valentin et al.: Arbeitsmedizin, Bd. 2, 3. Aufl., Stuttgart (1985)

Leichnitz, K.: Prüfröhrchen-Taschenbuch 7. Aufl. Lübeck (1988)

Leighton, P.A.: Photochemistry of Air Pollution. Academic Press, New York, p. 115 and pp. 145-146 (1961)

Lewis, A.J., Tatken, R.L. (Hrsg.): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. U.S. Dept. Health and Human Services, Natl. Inst. Occupat. Safety Hlth. (NIOSH), (1979)

Li, F.P., Fraumeni, J.R., et al.: Cancer mortality among chemists. *J. Nat. Canc. Inst.* 43: 1159-1164 (1969)

Löblich, H.J.: Umweltbezogene Umrechnungsfaktoren: Erläuterungen und Tabellen. Hamburg, August 1980

(Zitiert nach DGMK, 1985a, S. 248)

Ludzack, F.J., Ettinger, M.B.: Chemical structures resistant to aerobic biochemical stabilization. J. Water Pollut. Contr. Fed. 32: 1173-1200 (1960)

Mackay, D.: Correlation of bioconcentration factors. Environ. Sci. Technol. 16: 274-278 (1982)

Maffet, P.A., Doherty, T.F., Monkman, J.L.: A direct method for the collection and determination of micro amounts of benzene or toluene in air. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 17: 186-188 (1956)

Maltoni, C., Conti, B., et al.: Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna institute of oncology: Current results and ongoing research. Am. Jour. Ind. Med. 7: 415-436 (1985)

Manz, A., Berger, J., et al.: Arbeitsmedizinische Aspekte zur Epidemiologie von Haemoblastosen. Schriftenreihe "Forschung" Fb 452 der Bundesanstalt für Arbeitsschutz (1986)

Mappes, R.: Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 16: 23 (1981)

Maynard, D.J., Weber, D.D.: Avoidance reactions of juvenile coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) to monocyclic aromatics. Can. J. Fish. Aquat. Sci. 38: 772-778 (1981)

McMichael, A.J., Andjelkovic, D.A., Tyroler, H.A.: Cancer mortality among rubber workers: An epidemiologic study. Ann. N.Y. Acad. Sci 271: 126-136 (1976)

Merian, E., Zander, M.: Volatile aromatics. In: Hutzinger, O. (Ed.) The Handbook of Environmental Chemistry 3: 117-161 (1982)

Meyerhoff, R.D.: Acute Toxicity of benzene, a component of crude oil, to juvenile striped bass (*Morone saxatilis*). J. Fish. Res. Board Can. 32: 1864-1866 (1975)

Mikuliski, P.I., Wiglusz, R.: Comparison of metabolism of benzene and its methylderivatives in the rat and stimulatory effect of phenobarbital. Bull. Inst. Mar. Med. Gdansk. 23: 153-160 (1972)

Miller, T.A., Rosenblatt, D.H., Dacre, D.C., Pearson, J.C.: Problem definition studies on potential environmental pollutants. IV. Physical, chemical, toxicological and biological properties of benzene, toluene, xylenes and p-chlorophenyl methylsulfide, sulfoxide and sulfone. U.S. Army Medical Research and Development Command, Fort Detrick, Frederick, M.D. 21701, AD-A040-435 (1976)

Mitchell, J.R.: Mechanism of benzene-induced aplastic anemia. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 30: 561 (1971)

MITI-Liste, Stand Oktober 1986: List of Existing Chemical Substances Tested on Biodegradability by Microorganisms or Bioaccumulation in Fish Body by CITI. Japan (1986)

Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. 6. Aufl., Stuttgart (1980)

MURL (Der Minister für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen): Überprüfungsaktion der Benzinqualität in Nordrhein-Westfalen - Ausgewählte Ergebnisse 1987. MURL, Düsseldorf (2/1988)

N.N.: AMERICAN PETROLEUM INSTITUTE: Survey of benzene occurrence in parts of the United States. API-Report (1978)

N.N.: BATELLE-INSTITUT FRANKFURT: Feststellung flüchtiger organischer Verbindungen in Ballungs- und Industriegebieten. LUP 413: 118, BF-R-62-566-1 (1976)

N.N.: FEDERAL REGISTER USA, New York 103: 27-3-77 (1977)

Nabert, K., Schön, G.: Sicherheitstechnische Kennzahlen brennbarer Gase und Dämpfe. 2. Aufl. Deutscher Eichverlag, Braunschweig (1970)

Nagata, T., Kageura, M., Totoki, K.: Mass fragmentographic determination of the kerosene components in biological materials (Jpn.). *Koenshu-lyo Masu Kenkyu-kai* 3: 77-82 (1978) [Chem. Abstr. 92, 192982X]

NIOSH (U.S. National Institute for occupational Safety and Health): Manual of Analytical Methode, 2nd Edition, vol. 3, s 311: 1-8 (1977)

Nojima, K., Fukaya, K., Fukui, S., Kanno, S.: Studies of Photochemistry of Aromatic Hydrocarbons. II. The Formation of Nitrophenols and Nitrobenzene by the Photochemical Reaction of Benzene in the Presence of Nitrogen monoxide. *Chemosphere* 2: 77-82 (1975)

Nomiyama, K.: Experimental studies of benzene poisoning, *Bull. Tokyo Med. Dental. Univ.* 11: 297-313 (1964)

Nomiyama, K.: Studies on poisoning by benzene and its homologues. Toxicity of benzene metabolites to hemopoiesis *Ind. Health* 3: 53-57 (1965)

Nomiyama, K.: Studies on the poisoning by benzene and its homologues. Oxidation rate of benzene and benzene poisoning, *Med. J. Shiusu. Univ.* 7: 41-48 (1962)

Norman, U., Newsome, J.R., Keith, C.H.: Smoking machines for the analysis of the vapor phase of cigarette smoking. *Tob. Sci.* 12: 216-221 (1968)

Norprth, K., Witting, U., Springorum, M.: Induction of microsomal enzymes in the rat liver by inhalation of hydrocarbon solvents. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 33: 315-321 (1974)

Norseth, T., Andersen, A., Giltvedt, J.: Cancer incidence in the rubber industry in Norway. *Scand. j. work environ. health* 9, suppl. 2: 69-71 (1983)

NRC (U.S. National Research Council): Health Effects of Benzene. A review by the NRC Committee on Toxicology. Washington, D.C., National Academy of Sciences (1976)

NTP (U.S. National Toxicology Program): Toxicology and carcinogenesis studies of benzene (CAS No. 71-43-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP-TR 289; NIH Publ. No. 86-2545, Research Triangle Park, NC (1986)

Olin, R., Ahlbom, A.: Cancer mortality among Swedish chemists. *Environ. Res.* 22: 154-169 (1980)

Olsen, J.: Risk of exposure to teratogens amongst laboratory staff and painters. *Dan. Med. Bull.* 30: 24-28 (1983)

Olsson, H., Brandt, L.: Occupational exposure to organic solvents and Hodgkin's disease in man. A case-referent study. *Scand. j. work environ. health* 6: 302-306 (1980)

OSHA (U.S. Occupational Safety and Health Administration): Occupational exposure to benzene; proposed rule and notice of hearing. *Federal Register* 50, No. 237: 50512-50586 (1985)

OSHA (U.S. Occupational Safety and Health Administration): Preamble to Final OSHA Rule on Occupational Exposure to Benzene [52 FR 34460, Sept. 11, 1987] - Full Text. 9-16-87. The Bureau of National Affairs, Inc., Washington, DC (1987)

Ott, M.G., Townsend, J.C., et al.: Mortality among individuals occupationally exposed to benzene. *Arch. Environ. Health* 33: 3-9 (1978)

Ott, M.G., Townsend, J.C., Fishbeck, W., Langer, R.: Mortality among individuals occupationally exposed to benzene. *Arch. Env. Health* 33: 3-10 (1978)

Parke, D.V., Williams, R.T.: *Biochem. J.* 55: 337-340 (1953)

Parochi, V.M., Corbella, T.: Neurosi vasomotorica da benzolismo acuto. *Rass. med. appl. lav. industr.* 17: 53 (1948)

- Parke, D.V., Williams, R.T.: Studies in detoxication. The metabolism of benzene. Biochem. J. 48: 624-629 (1951)
- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Vol. III (Cralley, L.J., Cralley, L.J., Eds.). John Wiley & Sons, New York (1985)
- Pereira, W., Hughes, B.A.: Determination of selected volatile organic priority pollutants in water by computerized gas chromatography-quadrupole mass spectrometry. J. Am. Water Works Assoc. 72: 220-230 (1980)
- Persoone, G., Vanhaecke, P.: Evaluation of the impact of benzene, chloroform and carbon tetrachloride on the aquatic environment. Comm. Europ. Commun., Final Report, XI/627/82 (September 1982)
- Picciano, D.: Cytogenetic study on workers exposed to benzene. Env. Res. 19: 33-38 (1979)
- Pickering, Q.H., Henderson, C.: Acute toxicity of some important petrochemicals to fish. J. Water Poll. Contr. Fed. 38: 1419-1429 (1966)
- Pinigina, I.A., Mal'tseva, N.M.: Determination of benzene in the blood (Russ.). Gig. Sanit. 12: 67-71 (1978) [Chem. Abstr., 90, 97238c]
- Pomeroy, S.E., Brauning, S.E., Kidd, G.H.: Validation of the OECD Ecotoxicology Testing Scheme Set. Battelle Columbus Labs., Columbus, Ohio (USA), im Auftrag der E.P.A. (68-01-5043-80) (1980)
- Porteous, J.W., Williams, R.T.: Studies in detoxication. The metabolism of benzene. Biochem. J. 44: 46-55 (1949)
- Potera, G.T.: The effects of benzene, toluene and ethylbenzene on several important members of the estuarine ecosystem. PhD Thesis, Leigh University (1975)
- Price, K.S., Waggy, G.T., Conway, R.A.: Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. J. Water Poll. Contr. Fed. 46: 63-77 (1974)
- Raalte, H.G.S. van, Grasso, P.: Haematological myelotoxic, clastogenic carcinogenic and leukemogenic effects of benzene. Reg. Tox. and Pharmacol. 2: 153-176 (1982)
- Reynolds, L.F., Harrison, D.W.: Study of discharges of: Benzene, chloroform and carbon tetrachloride into the aquatic environment and the best technical means for the reduction of water pollution from such discharges. Comm. Europ. Commun., Final Report, BL/A/2198 (July 1982)
- Rinsky, R.A., Smith, A.B., et al.: Benzene and leukemia. An epidemiologic risk assessment. N. Engl. J. Med. 316: 1044-1050 (1987)
- Rinsky, R.A., Young, R.J., Smith, A.B.: Leukaemia in benzene workers. Am. J. Indust. Med. 2: 217-245 (1981)
- Rippen, G.: Benzol. Handbuch der Umweltchemikalien, pp. 1-11, Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg (1984)
- Robinson, E., Rasmussen, R.A., Westberg, H.H., Holdren, M.W.: Nonurban methane low-molecular-weight hydrocarbon concentrations related to air mass identification. J. Geophys. Res. 78: 5345-5351 (1973)
- Robustelli della Cuna, G., Pavino, A., Biscaldi, G.P., Pollini, G.: Transformazione in leucemia acuta di un caso di mielopatia involutiva benzolica. Haematologica 57: 65-89 (1972)
- Rohbock, E., Schmitt, G.: Vergleich des Aromaten- und Bleigehalts europäischer Benzine. Environ. Technol. Lett. 2: 263 (1981)
- Rossmann, H.: Über einen Fall wahrscheinlicher Hämatomyelie bei Benzolismus. Arch. Toxicol. 26: 56 (1970)
- Roßmann, H.: Dtsch. med. Wschr. 72: 712-713 (1947)
- Roush, G.J., Ott, M.G.: A study of benzene exposure versus urinary phenol levels. Am. Ind. Hyg. Asso. J. 38: 67-

75 (1977)

Santesson, C.G.: Über chronische Vergiftungen mit Steinkohlenteer. Arch. Hyg. Berlin 31: 336-376 (1987)

Sarto, F., Cominato, H.J., Pinton, A.M., Brovedani, P.G., Merler, E., Peruzzi, M., Bianchi, V., Levis, A.G.: Cytogenetic study on workers exposed to low concentrations of benzene. Carcinogenesis 5: 827-832 (1984)

Sato, A.: Gaschromatographic determination of benzene, toluene and m-xylene in blood by equilibration method. Jap. J. Ind. Health 14: 173-179 (1971)

Savilahti, M.: Mehr als 100 Vergiftungsunfälle durch Benzol in einer Schuhfabrik. Arch. Gewerbepathol. u. Gewerbehygiene 15: 147-157 (1956)

Sax, N.I.: Dangerous properties of industrial materials 5. Aufl. Van Nostrand Reinhold Company New York (1979)

Schamp, N., Langenhove, H. van: Volatile organic compounds in air. Rev. Environ. Toxicol. 2: 251-301 (1986)

Schönberger, E.M.: Erneute Benzolvergiftungen in der schweizerischen Uhrenindustrie. Schweiz. Med. Wschr. 93: 1469-1471 (1963)

Searle, C.E., Waterhouse, J.A.H., et al.: Epidemiologic study of the mortality of British chemists. Br. J. Cancer 38: 192-193 (1978)

Seifert, B.: Luftverunreinigung durch Kraftfahrzeuge in der Bundesrepublik Deutschland - Stand und Trend. Schriftenr. Verein WaBoLuHyg. 67: 211-222 (1986)

Sellyei, M., Keleman, E.: Chromosome Study in a Case of granulocytic Leukemia with "Pelegrisation" 7 Years after Benzene Pancytopenia. Europ. J. Cancer 7: 83-85 (1971)

Shackelford, W.M., Keith, L.H.: Frequency of organic compounds identified in water, Environmental Research Laboratory, USEPA, EPA contract 600/4-76-062 Atheus, Georgia (1976)

Sherwood, R.J.: Evaluation of exposure to benzene vapor during the loading of petrol. Brit. J. Industr. Med. 29: 65-69 (1972)

Sherwood, R.J.: The monitoring of benzene exposure by air sampling. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 32: 840-846 (1921)

Slooff, B., Baerselman, R.: Comparison of the usefulness of the mexican axolotl (*Ambystoma mexicanum*) and the clawed toad (*Xenopus laevis*) in toxicological bioassays. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 24: 439-443 (1980)

Slooff, B., Canton, J.H., Hermens, J.L.M.: Comparison of the susceptibility of 22 freshwater species to 15 chemical compounds. I (sub)acute toxicity tests. Aquat. Toxicol. 4: 113-128 (1983)

Smith, P.R., Lickiss, N.J.: Benzene and lymphomas. Lancet 3: 719 (1980)

Snyder, C.A.: Benzene in Ethel Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents, Editor: Snyder, R. Second Edition, Vol. 1: Hydrocarbons 3-37, Amsterdam, Elsevier (1987)

Snyder, C.A., Erlichman, M.N., Goldstein, B.D., Laskin, S.: An extraction method for determination of benzene in tissues by gas chromatography. Am. Ind. Hyg. Asso. J. 38: 272-276 (1977)

Snyder, R., Kocsis, J.: Crit. Rev. Toxicol. 3: 265-288 (1975)

Snyder, R., Lee, E.E., Kocsis, J.J.: Binding of labelled benzene metabolites to mouse liver and bone marrow. Res. Com. Chem. Pathol. Pharmacol. 20: 191-194 (1978)

Snyder, R., Longaere, S.L., Witmer, C.U., Kocsis, J., Andrews, L.S., Lee, E.W.: Rev. Biochem. Toxicol. 3: 123-153 (1981) Snyder, R., Uzuki, F., Gonasan, L., Bromfield, E., Wells, A.: The metabolism of benzene in vitro.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 11: 346-360 (1967)

Somerville, H.J., Mason, J.R., Ruffell, R.N.: Benzene degradation by bacterial cells immobilized in polyacrylamide gel. Eur. J. Appl. Microbiol. 4: 75-85 (1977)

Sontheimer, H., Jekel, M., Roberts, P.: Verwendung von aufbereitetem Wasser zur Grundwasseranreicherung, in: Aurand, K. (Hrsg.): Bewertung chemischer Stoffe im Wasserkreislauf. E. Schmidt-Verlag, Berlin (1981)

Sperber, I.: A direct turbidimetric method for determining ethereal sulfates in urine. J. Biol. Chem. 172: 441-444 (1948)

Stewart, R.D., Dodd, H.C., Baretta, E.D., Schaeffer, A.W., Mutchler, J.E.: Chronic overexposure to benzene vapor. Toxicol. and appl. Pharmacol. 10: 387 (1967)

Stiefler, G.: Gewerbliche Vergiftungen. 2. Aufl., Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1955)

Struhsaker, J.W., Eldridge, M., Echeverria, T.: Effects of benzene (a water-soluble component of crude oil) on eggs and larvae of pacific herring and northern anchovy. Pollut. Phys. Mar. Org. 253-284 (1974)

Struhsaker, J.W.: Effects of benzene (a toxic compound of petroleum) on spawning pacific herring, *Clupea harengus pallasi*. Fish. Bull. 75: 43-49 (1977)

Tabershaw, J.R.: Testimony: "Proposed standard for occupational exposure to benzene". OSHA Benzene Hearing (1977)

Tatem, H.E., Cox, B.E., Anderson, J.W.: The toxicity of oils and petroleum hydrocarbons to estuarine crustaceans. Estuarine and Coastal Marine Science 6: 365-373 (1978)

Tauber, J.B.: Instant benzol death. J. Occ. Med. 12: 520-523 (1970)

Teisinger, J., Bergerova-Fiserova, A., Kardna, F.: The metabolism of benzene in man. Pracouni Lecarstvi 4: 175 (1952)

Teleky, L.: Gewerbliche Vergiftungen. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1955)

Thorpe, J.J.: Epidemiologic suvey of leukemia in persons potentially exposed to benzene. J. Occup. Med. 16: 375-383 (1974)

Timbrell, J.A., Mitchell, J.R.: Toxicity-related changes in benzene metabolism in vivo. Xenobiotica 7: 415-423 (1977)

Tough, I.M., Smith, P.G., Court-Brown, W.M., Harnches, D.G.: Chromosome studies on workers exposed to atmospheric benzene. The possible influence of age. Europ. J. Cancer 6: 49-55 (1970)

Tough, J.M., Court-Brown, W.M.: Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene. The Lancet I: 684 (1965)

Tough, L.M., Court Brown, W.M.: Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene. Lancet 684 (1965)

Tough, L.M., Smith, P., Court Brown, W., Harnden, D.: Chromosome studies on workers exposed to absorption benzene; the possible influence of age. European J. of Cancer 6: 49-55 (1970)

Townsend, J.C., Ott, M.G., Fishbeck, W.A.: Health exam findings among individuals occupationally exposed to benzene. J. Occup. Med. 20: 543-548 (1978)

Truhaut, R., Murray, R.: Int. Workshop on Toxicology of Benzene, Paris 9.-11. Nov. 1976. Int. Arch. occup. Environm. Hlth. 41: 65-76 (1978)

Truhaut, R., Murray, R.: International seminar on interpretation of data and evaluation of current knowledge of benzene, Vienna, 10-11 June, 1980. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 48: 107-110 (1981)

Tunek, A., Platt, K.L., Przybyski, M., Oesch, F.: Chem. Biol. Interactions 33: 1-17 (1980)

Turnbull, H., DeMann, J.G., Weston, R.F.: Toxicity of various refinery materials to fresh water fish. Indus. Engin. Chem. 46: 324-333 (1954)

UBA (Umweltbundesamt Berlin): Jahresbericht 1986

UBA (Umweltbundesamt Berlin): Luftqualitätskriterien für Benzol. Berichte 6/82 (1982)

UN Economic Commission for Europe, CHEM-R. 108, Add. 1 (1986)

Valentin, H., Lehnert, G., et al.: Arbeitsmedizin, Bd. 2, 3. Aufl. Stuttgart (1985)

Van Raalte, H.G.S.: A critical look at hazards from benzene in workplace and community air. Regul. Tox. Pharmacol. 2: 67-76 (1982)

Van Raalte, H.G.S.: Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 16: 23 (1981)

Van Raalte, H.G.S., Grasso, P.: Hematological myelotoxic, clastogenic, carcinogenic and leukemogenic effects of benzene. Regul. Tox. Pharmacol. 2: 153-176 (1982)

Van Roosmalen, P.B., Purdham, J., Drummond, I.: An improved method for the determination of phenol in the urine of workers exposed to benzene or phenol. Int. Arch. Occ. Env. Health 48: 159-165 (1981)

Verschueren, K.: Handbook of environmental data on organic chemicals. Van Nostrand Reinhold Company New York (1977)

Verschueren, K.: Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. Van Nostrand Reinhold, New York, 2. Auflage (1983)

Vianna, N.J., Polan, A.: Lymphomas and occupational benzene exposure. The Lancet (30. June 79) II: 1394-1395 (1979)

Vianna, N.J., Polan, A.: Lymphomas and occupational benzene exposure. Lancet 6: 1394-1395 (1979)

Vigliani, E.C.: Leukemia associated with benzene exposure. Ann. N.Y. Acad Sci. 271: 143-151 (1976)

Wallen, I.E., Greer, W.C., Lasater, R.: Toxicity to *Gambusia affinis* of certain pure chemicals in turbid waters. Sewage Ind. Wastes 29: 695-711 (1957)

Warner, J.S., Kenan, R.P.: Analytical Techniques for Aromatic Components in Aircraft Fuels (Report No. AFAPL-TR-79-2093). Prepared for US Air Force Aero Propulsion Laboratory by Battelle Columbus Laboratories, Columbus, OH, pp. 5-6

Watanabe, T., Endo, A., Kato, Y., Shima, S., Watanabe, T., Ikeda, M.: Cytogenetics and cytokinetics of cultured lymphocytes from benzene-exposed workers. Int. Arch. Occup. Environ. Health 46: 31-41 (1980)

Weissermel, K., Arpe, H.J.: Industrielle organische Chemie. Verlag Chemie, Weinheim, New York (1976)

Wester, R.C., Maibach, M.I.: Percutaneous absorption in man and animal; in: Drill, V., Lazar, P.: Cutaneous toxicity. Academic Press New York (1977)

Wilcosky, T.C., Checkoway, H., et al.: Cancer mortality and solvent exposure in the rubber industry. Am. Ind. Hyg. Ass. J. 45: 809-811 (1984)

Winek, C.I., Collom, W.D.: Benzene and toluene fatalism

Winslow, C.: Summary of the national Safety Council Study of Benzol Poisoning. J. ind. Hyg. 9: 61-74 (1977)

Wintrobe, M.M. (ed.): Clinical Hematology, 8th ed., Chptr. 61, Philadelphia (1981)

Wirth, W., Gloxhuber, C.: Toxikologie, 4. Aufl., Stuttgart (1985)

Withey, R.T., Martin, L.: A sensitive micro method for the analysis of benzene in blood. Bull. Env. Cont. Tox. 12: 659-664 (1974)

Witting, U., Witting, C.: Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 15: 156-157 (1980)

Witting, U., Witting, C.: Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 16: 23 (1981)

Wolf, M.A., Rowe, V.K., McCollister, D.D., Hollingsworth, R.L., Oyen, F.: Toxicological studies on certain alkylated benzenes and benzene. Arch. Ind. Health 14: 387-398 (1956)

Wolman, S.R.: A critical evaluation of benzene toxicity. Int. Environ. Med. New York (1977)

Wong, O., Kheifets, L., et al.: A industry-wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene. Report from Environmental Health Associates Inc. for the US Chemical Manufactures Association, 8. Dec. 1983; dto. Brit. Jour. Ind. Med. 44, 365-395 (1987)

Wong, O., Morgan, R.W., et al.: An epidemiological study of petroleum refinery employees. Brit. Jour Ind. Med. 43: 6-17 (1986)

Woodiwiss, F.S., Fretwell, G.: The toxicities of sewage effluents, industrial discharges and some chemical substances to brown trout (*Salmo trutta*) in the Trent River Authority Area. Wat. Pollut. Control 73: 396-405 (1974)

Zack, M., Cannon, S., Loyd, D., Health, C.W., Falletta, J.M., Jones, B., Houseworth, J., Crowley, S.: Cancer in children of parents exposed to hydrocarbon related industries and occupations. Am. J. Epidemiol. 111: 329-336 (1980)

Zbarsky, S.H., Young, L.: The conversion of benzene to phenyl mercapturic-acid in the rat. J. Biol. Chem. 151: 487-492 (1943)