

Deckblatt zu Trimethylbenzol (alle Isomeren)

[526-73-8] 1,2,3-Trimethylbenzol

[95-63-6] 1,2,4-Trimethylbenzol

[108-67-8] 1,3,5-Trimethylbenzol

BAT (2008)

**400 mg Gesamt-Dimethylbenzoesäuren
(nach Hydrolyse)/g Kreatinin**

Probenahmezeitpunkt: Expositionsende
bzw. Schichtende, bei Langzeitexposition:
nach mehreren vorangegangenen Schichten

*Veröffentlichungen in der
MAK- und BAT-Werte-Liste:*

2007

Festlegung eines BAT-Wertes:
600 mg Gesamt-Dimethylbenzoesäuren
(nach Hydrolyse)/g Kreatinin

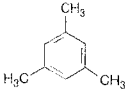
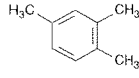
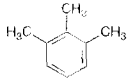
2008

Reevaluierung des BAT-Wertes (s. o.)

Deckblatt zu Trimethylbenzol (alle Isomeren)

Bd. I, Seite D 2

Grenzwerte in biologischem Material

Chem. Bezeichnung	1,3,5-Trimethylbenzol	1,2,4-Trimethylbenzol	1,2,3-Trimethylbenzol
Synonyma	Mesitylen	Pseudocumol	Hemimelliten
Formel	C_9H_{12}	C_9H_{12}	C_9H_{12}
			
Molmasse	120,19	120,19	120,19
Schmelzpunkt	-44,8 °C	-43,8 °C	-25,4 °C
Siedepunkt	164,6 °C	168,9 °C	176 °C
Dampfdruck bei 20 °C	3 hPa	2,1 hPa	1,8 hPa
Dichte bei 20 °C	0,8562 g/mL	0,8758 g/mL	0,8944 g/mL

MAK-Wert (1998)

20 mL/m³ \triangleq 100 mg/m³

Spitzenbegrenzung (2001) Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

Hautresorption —

Sensibilisierende Wirkung —

Krebserzeugende Wirkung —

Fruchtschädigende Wirkung (1998) Gruppe C

Keimzellmutagene Wirkung —

Trimethylbenzol (alle Isomeren)

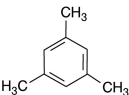
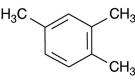
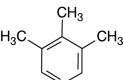
BAT (2007)

600 mg Dimethylbenzoesäuren

(Summe aller Isomeren nach Hydrolyse)/
Kreatinin

ungültig

Probenahmezeitpunkt: Expositionsende
bzw. Schichtende; bei Langzeitexposition:
nach mehreren vorangegangenen Schichten

Chem. Bezeichnung	1,3,5-Trimethylbenzol	1,2,4-Trimethylbenzol	1,2,3-Trimethylbenzol
Synonyma	Mesitylen	Pseudocumol	Hemimelliten
CAS-Nr.	108-67-8	95-63-6	526-73-8
Formel	C ₉ H ₁₂	C ₉ H ₁₂	C ₉ H ₁₂
			
Molmasse	120,19	120,19	120,19
Schmelzpunkt	-44,8 °C	-43,8 °C	-25,4 °C
Siedepunkt	164,6 °C	168,9 °C	176 °C
Dampfdruck bei 20 °C	3 hPa	2,1 hPa	1,8 hPa
Dichte bei 20 °C	0,8562 g/mL	0,8758 g/mL	0,8944 g/mL

MAK-Wert (1998)**20 mL/m³ \triangleq 100 mg/m³**

Spitzenbegrenzung (2001)

Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

Hautresorption

—

Sensibilisierende Wirkung

—

Krebserzeugende Wirkung

—

Fruchtschädigende Wirkung
(1998)

Gruppe C

Keimzellmutagene Wirkung

—

Trimethylbenzol und seine Isomeren sind ein Bestandteil von zahlreichen Löse-
mitteln, u. a. in der chemischen, Druck- und Kunststoffindustrie. In der Regel
kommt Trimethylbenzol als Gemisch von 1,2,4-Trimethylbenzol, 1,3,5-Trimethyl-
benzol und 1,2,3-Trimethylbenzol vor, wobei das Verhältnis der Isomeren sehr va-
riabel ist.

1 Metabolismus und Toxikokinetik

Trimethylbenzol wird überwiegend inhalativ über die Lunge aufgenommen. In
Tierversuchen konnte festgestellt werden, dass eine gastrointestinale Resorption
nach oraler Abgabe ebenso möglich ist (Mikulski und Wiglusz 1974). Durch In-
vitro-Versuche an menschlicher Haut konnte eine geringe dermale Aufnahme von
Trimethylbenzol gezeigt werden (Korinth et al. 2003). Da die aufgenommene Men-
ge nicht zur toxischen Wirkung beiträgt, wurde der Stoff nicht mit „H“ markiert.

In der Lunge werden ca. 70% der eingeatmeten Menge von Trimethylbenzol reti-
niert (Kostrzewski et al. 1997). Bei Monoexposition gegenüber 1,3,5-Trimethyl-
benzol betrug die Retention ca. 23–56% (Jones et al. 2006).

Der Hauptmetabolisierungspfad der Trimethylbenzole ist die Hydroxylierung ei-
ner der Methylgruppen mit folgender Oxidierung zur Bildung der entsprechenden
Dimethylbenzoesäure (DMBA). Diese kann nach Konjugation mit Glycin als Di-
methylhippursäure (DMHA) im Urin als ein Hauptmetabolit ausgeschieden wer-
den. Die renale Ausscheidung der Trimethylbenzol-Metaboliten wurde näher in
Tierversuchen untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die verschiedenen
Trimethylbenzol-Isomeren in unterschiedlichem Maße verstoffwechselt werden.
Für das 1,3,5-Trimethylbenzol-Isomer werden bei Ratten 78% der oralen Dosis als
3,5-Dimethylhippursäure eliminiert. Auch das 1,2,4-Trimethylbenzol wird über-
wiegend als Glycinkonjugat ausgeschieden (30–43% der oralen Dosis), hauptsäch-
lich als 3,4-Dimethylhippursäure. Jedoch werden nur 17% von 1,2,3-Trimethylben-
zol als Glycinkonjugate nachgewiesen. Glukuronid- und -sulfatkonjugate werden
ebenso in kleineren Mengen ausgeschieden (Mikulski und Wiglusz 1974). Bei in-
halativer Exposition trägt die Abatmung der unveränderten Substanz zur Elimina-
tion bei.

Kostrzewski et al. (1997) führten Studien an 8 Probanden mit 8-stündiger Expo-
sition gegenüber je 150 mg 1,2,4-Trimethylbenzol/m³ oder 1,3,5-Trimethylbenzol/
m³ oder 100 mg 1,2,3-Trimethylbenzol/m³ durch. Ausatemluft, Kapillarblut und
Urin wurden vor, während und nach der Exposition gesammelt. Halbwertszeiten
der Trimethylbenzol-Isomeren im Blut wurden für Phase I mit 0,02 bis 0,04 Stun-
den, für Phase II mit 0,33 bis 1,70 Stunden und für Phase III mit 28 bis 46 Stunden
angegeben. Die kinetischen Daten der Trimethylbenzole sind Tabelle 1 zu entneh-

men. Für die Dimethylbenzoesäure-Metaboliten im Urin wurden Halbwertszeiten von 2,2 bis 6,5 Stunden für die Ausscheidung in Phase I eines 2-Kompartiment-Modells festgestellt, während für Phase II Halbwertszeiten für diese Isomere im Bereich von 34,6 bis zu 63 Stunden bestimmt wurden (Kostrzewski et al. 1997).

Tab. 1: Kinetische Daten der Trimethylbenzol (TMB)-Isomeren und deren Dimethylbenzoesäure (DMBA)-Metaboliten im Urin beim Menschen (Kostrzewski et al. 1997)

TMB-Isomer	Blut		Urin	
	Konzentration der TMB-Metaboliten im Blut (µg/L) nach 8 h Exposition	Halbwertszeiten der TMB-Isomeren im Blut (h)	Kumulative Ausscheidung von DMBA-Isomeren ¹⁾ (mg)	Halbwertszeiten der Ausscheidung von DMBA-Isomeren (h)
1,3,5-TMB	751	0,03 ²⁾ ± 0,01 ³⁾ (Phase I) 0,72 ± 0,34 (Phase II) 46,20 ± 42,0 (Phase III)	509,4	3,5-DMBA: 6,5 ²⁾ ± 6,9 ³⁾ (Phase I) 34,7 ± 140,6 (Phase II)
1,2,4-TMB	979	0,016 ± 0,006 (Phase I) 0,33 ± 0,05 (Phase II) 44,10 ± 15,0 (Phase III)	761,4	2,4- und 2,5-DMBA: 5,4 ± 4,0 (Phase I) 63,0 ± 678,7 (Phase II) 3,4-DMBA: 2,2 ± 1,1 (Phase I) 63,0 ± 993,0 (Phase II)
1,2,3-TMB	520	0,04 ± 0,01 (Phase I) 1,70 ± 1,02 (Phase II) 28,90 ± 39,00 (Phase III)	327,7	2,3-DMBA: 3,5 ± 1,8 (Phase I) 34,6 ± 66,2 (Phase II) 2,6-DMBA: 3,5 ± 45,18 (Phase I) 63,0 ± 134,0 (Phase II)

¹⁾ aus den Angaben der Publikationen berechnet

²⁾ Mittelwert

³⁾ 95% Konfidenzintervall

Knecht et al. (2000) konnten nach 8-stündiger Exposition von 5 Probanden gegenüber einem Gemisch aus gleichen Anteilen an Trimethylbenzolen in Höhe des MAK-Wertes von 20 mL/m³ Halbwertszeiten der isomeren Dimethylbenzoesäuren im Urin von durchschnittlich 5 Stunden ermitteln, für 3,4-Dimethylbenzoesäure mit 3,6 Stunden eine etwas kürzere. Eine Halbwertszeit für die 3,5-Komponente konnte wegen der intraindividuellen Schwankungen nicht ermittelt werden. Folgende Halbwertszeiten wurden für die einzelnen Dimethylbenzoesäure-Metaboliten



im Urin berichtet: 2,5-DMBA: $5,0 \pm 0,4$ Stunden; 2,4-DMBA: $4,9 \pm 0,3$ Stunden; 2,3-DMBA: $5,3 \pm 0,4$ Stunden und 3,4-DMBA: $3,6 \pm 0,4$ Stunden (Knecht 2005).

Jones et al. (2006) führten eine Inhalationskammerstudie mit 4 Probanden durch und exponierten die Probanden 4 Stunden gegen 125 mg 1,3,5-Trimethylbenzol/ m^3 . Es zeigte sich eine biphasische Ausscheidung von 3,5-DMBA mit einer initialen Halbwertszeit von 13 Stunden (Bereich 9–18 Stunden) und einer geschätzten zweiten Halbwertszeit von 60 Stunden (Bereich 32–94 Stunden).

Järnberg et al. (1997 a) exponierten 10 männliche Freiwillige 2 Stunden lang bei einer körperlichen Belastung von 50 Watt in einer Inhalationskammer gegenüber 25 mL 1,2,4-Trimethylbenzol, 1,2,3-Trimethylbenzol oder 1,3,5-Trimethylbenzol/ m^3 oder gegenüber 2 mL 1,2,4-Trimethylbenzol/ m^3 . Die Halbwertszeit der Trimethylbenzole im Blut betrug 78–120 Stunden. Weiterhin wurde die Ausscheidung der Dimethylhippursäure-Isomeren im Urin während und nach zweistündiger inhalativer Aufnahme von Trimethylbenzolen bestimmt. Dabei wurden Halbwertszeiten ermittelt, die für die Dimethylhippursäure-Isomeren zwischen 3,8 und 16,1 Stunden liegen (s. Tabelle 2). Die etwas höheren Halbwertszeiten, die besonders für das 3,5-Isomer mit 16 Stunden auffallen, sind wahrscheinlich auf die Annahme einer linearen Kinetik im Gegensatz zu Kostrzewski et al. (1997) zurückzuführen. Außerdem haben Järnberg et al. (1997 a) nur bis 24 Stunden nach der Exposition gegenüber Trimethylbenzolen die Ausscheidung von Dimethylhippursäure in Urin verfolgt, während Kostrzewski et al. (1997) bis 4 Tage nach Exposition die Ausscheidung der Dimethylbenzoesäuren im Urin gemessen hatten.

Tab. 2: Halbwertszeiten, Wiederfindung und Ausscheidungsrate von Dimethylhippursäure (DMHA)-Isomeren im Urin von 10 Arbeitern, die gegenüber Trimethylbenzol (TMB)-Isomeren exponiert wurden (Järnberg et al. 1997 a)

TMB-Isomer	Urin			
	DMHA-Isomer	Halbwertszeit (h)	Wiederfindungsrate im Urin bis 24 Stunden (%)	Ausscheidungsrate 24 Stunden lang ($\mu\text{g}/\text{min}$)
1,2,4-TMB	3,4-DMHA	3,8 ($\pm 0,4$)	18 (± 3)	44 (± 6)
	2,4-DMHA	5,8 ($\pm 0,9$)	3 ($\pm 0,8$)	8,2 ($\pm 1,4$)
	2,5-DMHA	5,3 ($\pm 1,5$)	<1 ($\pm 0,2$)	1,6 ($\pm 0,5$)
1,2,3-TMB	2,3-DMHA	4,8 ($\pm 0,8$)	9 (± 3)	19 (± 3)
	2,6-DMHA	8,1 ($\pm 1,5$)	2 (± 2)	4,2 ($\pm 1,7$)
1,3,5-TMB	3,5-DMHA	16,0 (± 6)	3 (± 2)	8,9 ($\pm 2,1$)

2 Kritische Toxizität

In der Literatur werden zentralnervöse Effekte, asthmatische Bronchitis und Veränderungen des Blutbilds bei Trimethylbenzol-Belastungen bis zu 60 mL/m^3 beschrieben. Eine Benzolkontamination konnte hierbei allerdings nicht ausgeschlossen werden. Bei 37 Malern, die einen Farbverdünner mit einem 1,3,5-Trimethylbenzol-Gehalt von 30% und einem 1,2,4-Trimethylbenzol-Gehalt von 50% verwendeten, wurden bei Konzentrationen in der Luft zwischen 10 und 60 mL/m^3 Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindelgefühle beobachtet. Asthmoide Bronchitis und Magenbeschwerden wie auch Blutbildauffälligkeiten waren häufig (Bättig et al. 1956, 1958), wobei wegen der Mischexposition insbesondere mit Benzol eine Interpretation der Ergebnisse schwierig war. Eine detaillierte Darstellung ist der MAK-Begründung zu entnehmen (Greim 1998).

3 Belastung und Beanspruchung

3.1 Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung

Kostrzewski et al. (1997) exponierten 8 Probanden 8 Stunden lang inhalativ in einer Kammer gegenüber 1,2,4-Trimethylbenzol, 1,3,5-Trimethylbenzol und 1,2,3-Trimethylbenzol in Konzentrationen zwischen 5 und 150 mg/m^3 . Aus den Angaben der Publikation wurden für die 8-stündige Exposition gegenüber den einzelnen Trimethylbenzol-Isomeren ($150 \text{ mg 1,2,4-TMB/m}^3$, $150 \text{ mg 1,3,5-TMB/m}^3$, $100 \text{ mg 1,2,3-TMB/m}^3$) kumulative Ausscheidungen der Dimethylbenzoesäure-Metaboliten von 509 mg (1,3,5-TMB), 761 mg (1,2,4-TMB) und 328 mg (1,2,3-TMB) berechnet (s. Tabelle 1).

Knecht et al. (2000) exponierten fünf Probanden jeweils 8 Stunden an fünf aufeinander folgenden Tagen gegenüber 20 mL/m^3 (100 mg/m^3) eines Gemischs der drei isomeren Trimethylbenzole. Während der Exposition erfolgte eine körperliche Belastung mit 75 Watt für jeweils 10 Minuten pro Stunde. Am Ende der einzelnen Expositionstage wurden die Trimethylbenzol-Isomeren in Blutproben untersucht. Als Summe der drei Isomeren ergaben sich im Blut mittlere Konzentrationen von $607 \pm 167 \mu\text{g Trimethylbenzole/L}$ mit einem 95. Perzentil von $870 \mu\text{g/L}$ (s. Tabelle 3; Knecht 2005).

Tab. 3: Mittlere Konzentrationen, Minimum, Maximum und 95. Perzentil der Trimethylbenzol-Isomeren im Blut nach Exposition gegenüber 100 mg Trimethylbenzol (TMB)/m³ (Knecht 2005)

TMB-Isomer	Konzentration im Blut (µg/L)			
	Mittel ± Standard-abweichung	minimal	maximal	95. Perzentil
1,2,3-TMB	183 ± 19	93	328	270
1,2,4-TMB	203 ± 25	101	362	306
1,3,5-TMB	221 ± 22	130	481	294
Summe TMB	607 ± 167	324	1171	870

Im Urin wurde 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- sowie 3,5-Dimethylbenzoesäure quantifiziert. Die Summe der Dimethylbenzoesäure-Ausscheidungen im Urin lag am Ende des letzten Expositionstages durchschnittlich bei 361 mg/g Kreatinin, das 95. Perzentil bei 600 mg/g Kreatinin. 2,6-Dimethylbenzoesäure konnte in keiner Urinprobe nachgewiesen werden (s. Tabelle 4).

Tab. 4: Mittlere Dimethylbenzoesäure (DMBA)-Konzentrationen und Summen im Urin (mg/g Kreatinin) in Abhängigkeit vom Expositionstag nach Exposition gegenüber 100 mg Trimethylbenzol (TMB)/m³ (Knecht 2005)

TMB-Exposition	Mittlere Konzentration an DMBA-Isomeren im Urin (mg/g Kreatinin)						
	DMBA-Isomer						Summe
	2,6-	2,5-	2,4-	2,3-	3,5-	3,4-	
1. Tag	n. n. ¹⁾	56	88	110	43	87	384
2. Tag	n. n.	48	75	101	51	86	361
3. Tag	n. n.	61	96	127	75	124	483
4. Tag	n. n.	63	101	131	89	111	495
5. Tag	n. n.	46	79	101	57	78	361
Mittel ± SD	n. n.	55 ± 8	88 ± 11	114 ± 14	63 ± 19	97 ± 19	417 ± 68 ²⁾

¹⁾ nicht nachweisbar

²⁾ 95. Perzentil: 600 mg Gesamtausscheidung/g Kreatinin

Die Autoren gelangen zu dem Schluss, dass ein biologischer Grenzwert basierend auf dem 95. Perzentil sowohl für die Summe der isomeren Trimethylbenzole im Blut von 900 µg/L als auch für die Trimethylbenzol-Metaboliten in Form von DMBA von 600 mg/g Kreatinin angegeben werden kann (Knecht et al. 2000).

In einer weiteren Inhalationskammerstudie exponierten Knecht et al. (2003) 20 Probanden 8 Stunden pro Tag gegenüber 200 mg/m³ eines aromatenreichen Kohlenwasserstoffgemisches. Während 10 Minuten pro Stunde wurden die Probanden mit 75 Watt belastet. Die einzelnen aromatischen Komponenten und die mittleren Aromatenkonzentrationen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 5: Aromatische Komponenten, Aromatenanteil und mittlere Aromatenkonzentrationen in der Luft (Knecht 2005)

Aromatische Komponente	Produktanalyse Aromatenanteil (Gew.-%)	Mittlere Aromaten-Konzentrationen in der Luft (mg/m ³)
n-Propylbenzol	7,7	16,3 ± 2,4
2-Ethyltoluol	7,9	16,4 ± 1,6
3- und 4-Ethyltoluol	30,7	63,3 ± 6,2
1,2,3-Trimethylbenzol	4,1	8,4 ± 1,0
1,2,4-Trimethylbenzol	31,8	62,0 ± 6,2
1,3,5-Trimethylbenzol	10,0	20,1 ± 2,0
Summe	92,2	186,5 ± 9,8

Vor, während und nach der Exposition wurden Blut- und Urinproben gewonnen. Bei einer Exposition gegenüber 8 mg 1,2,3-Trimethylbenzol/m³, 62 mg 1,2,4-Trimethylbenzol/m³ oder 20 mg 1,3,5-Trimethylbenzol/m³ fanden sich Konzentrationen der Trimethylbenzol-Isomeren im Blut von 33 bzw. 300 und 110 µg/L (Summenkonzentration 443 µg/L). Das 95. Perzentil betrug 570 µg/L. Die Konzentrationen der Dimethylbenzoesäure-Metaboliten im Urin lagen zwischen nicht nachweisbar (2,6-DMB) und 107 mg/g Kreatinin (2,4-DMB), in der Summe im Mittel bei 269 mg/g Kreatinin und als 95. Perzentil bei 360 mg/g Kreatinin (s. Tabelle 6).

Järnberg et al. (1997 a) exponierten zehn gesunde Freiwillige gegenüber jeweils 125 mg 1,2,4-Trimethylbenzol, 1,2,3-Trimethylbenzol oder 1,3,5-Trimethylbenzol/m³ sowie gegenüber 10 mg 1,2,4-Trimethylbenzol/m³. Alle sechs Dimethylhippursäure-Isomeren im Urin wurden mit HPLC analysiert. Ca. 22% des inhalierten 1,2,4-Trimethylbenzols wurden als Dimethylhippursäure innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, hauptsächlich als 3,4-Dimethylhippursäure. 3% des inhalierten 1,3,5-Trimethylbenzol wurden als 3,5-Dimethylhippursäure ausgeschieden. Die Autoren empfehlen, die Summe der Isomeren für ein biologisches Monitoring bei kurzzeitigen Expositionen zu verwenden.

In einer weiteren Studie exponierten Järnberg et al. (1997 b, 1998) neun männliche Freiwillige in einer Inhalationskammer bei einer körperlichen Belastung von 50 Watt gegenüber 11 mg 1,2,4-Trimethylbenzol/m³ alleine oder in Kombination mit 300 mg „White Spirit“/m³. 1,2,4-Trimethylbenzol wurde im Blut und in der

Tab. 6: Konzentrationen der Trimethylbenzol-Isomeren in der Luft im Vergleich zu Konzentrationen der entsprechenden Metaboliten im Urin bei 8-stündiger Exposition und intermittierender körperlicher Belastung mit 75 Watt (Knecht 2005)

TMB-Isomer	TMB-Konzentration in der Luft (mg/m ³)	DMBA-Metabolit	DMBA-Konzentration im Urin (mg/g Kreatinin)
1,2,3-TMB	8	2,3-DMBA	6
		2,6-DMBA	n. n. ¹⁾
1,2,4-TMB	62	2,4-DMBA	107
		2,5-DMBA	69
		3,4-DMBA	77
1,3,5-TMB	20	3,5-DMBA	10
Summe	90		269 ²⁾

¹⁾ nicht nachweisbar²⁾ 95. Perzentil: 360 mg/g Kreatinin

Ausatempluft gaschromatographisch analysiert. Im Urin erfolgte die Analyse von 3,4-Dimethylhippursäure mittels HPLC. Es zeigte sich, dass Komponenten von „White Spirit“ offensichtlich die metabolische Elimination von 1,2,4-Trimethylbenzol hemmen. Irritative oder adverse zentralvenöse Symptome wurden nicht beschrieben.

Göen et al. (1999) beschrieben eine Untersuchung von 23 Personen, die Beschichtungsarbeiten mit aromatenhaltigen Produkten mit persönlichem Atemschutz ausführten. Von 16 Probanden lagen Konzentrationsmessungen für 1,2,4-Trimethylbenzol in der Luft vor. Die Korrelation zwischen äußerer und innerer Belastung war mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,633 gut. Die Autoren empfehlen 3,4-Dimethylhippursäure als Parameter der inneren Belastung.

Ichiba et al. (1992) untersuchten die Ausscheidung von 3,4-Dimethylhippursäure im Urin bei sieben exponierten Arbeitern, die keinen Atemschutz verwendeten und einem Gemisch von u. a. 1,2,4-Trimethylbenzol (2–8 mL/m³), Ethyltoluol, 1,3,5-Trimethylbenzol und 1,2,3-Trimethylbenzol ausgesetzt waren. Die Ausscheidung lag zwischen 21 und 125 mg 3,4-Dimethylhippursäure/L (14–96 mg 3,4-DMHA/g Kreatinin).

Bei einer Exposition gegenüber ca. 25 mL 1,2,4-Trimethylbenzol/m³ (70%), 1,2,3-Trimethylbenzol (10%) und 1,3,5-Trimethylbenzol (20%) wurden bei sechs Arbeitern in der keramischen Industrie bei Druckarbeiten Konzentrationen von 410 mg 3,4-Dimethylhippursäure/g Kreatinin berichtet (Fukaya et al. 1994).

Jones et al. (2006) führten bei 12 Arbeitern eine Studie an Arbeitsplätzen in der Druckindustrie durch, bei denen vor und nach der Schicht Urinproben asserviert wurden. Konzentrationen der Trimethylbenzol-Isomeren in der Luft wurden in ei-

nem Bereich von kleiner der Nachweisgrenze bis maximal $126,5 \text{ mg/m}^3$ gemessen. Die Variabilität an den unterschiedlichen Arbeitsplätzen war hoch. Die Messungen wurden am dritten Arbeitstag der Woche durchgeführt. Bei allen Arbeitern wurden bereits vor der Schicht geringe Dimethylbenzoesäure-Konzentrationen als Folge der Exposition des Vortags festgestellt (genauere Angaben werden nicht gemacht). Die Autoren geben folgende Regressionsgleichung für die Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung an:

$$\text{Nach-Schicht-Gesamt-DMBA (mmol/mol Kreatinin)} = 8,54 * \text{Konzentration an Trimethylbenzol (mL/m}^3) - 7,5.$$

Die Zunahme der DMBA-Ausscheidung innerhalb einer Schicht wird durch folgende Regressionsgleichung wiedergegeben:

$$\text{Zunahme der Gesamt-DMBA-Ausscheidung (mmol/mol Kreatinin)} = 4,36 * \text{Konzentration an Trimethylbenzol (mL/m}^3) + 3.$$

Bei einer 8-stündigen mittleren Exposition gegenüber 100 mg/m^3 würde damit am Ende der Schicht eine Gesamt-Dimethylbenzoesäure-Ausscheidung von 217 mg/g Kreatinin resultieren. Die Zunahme der Gesamt-DMBA-Ausscheidung innerhalb einer Schicht wird mit 120 mg/g Kreatinin errechnet. 95. Perzentile werden von den Autoren nicht angegeben.

3.2 Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung

In der Studie von Järnberg et al. (1997 b), in der neun männliche Freiwillige in einer Inhalationskammer bei einer körperlichen Belastung von 50 Watt gegenüber ausschließlich 11 mg 1,2,4-Trimethylbenzol/ m^3 oder in Kombination mit 300 mg „White Spirit“/ m^3 exponiert wurden, wurden mittels Fragebogen adverse Effekte erfragt. Es konnten keine Hinweise auf Irritationen oder zentralnervöse systemische Effekte festgestellt werden.

Jones et al. (2006) verwendeten in ihrer Studie einen detaillierten Fragebogen, um irritative Effekte an Augen, Nasen- und Rachenschleimhaut zu erfassen. Es wurden nur „sehr geringe irritative Effekte“ bei 4-stündiger Exposition gegenüber 125 mg 1,3,5-Trimethylbenzol/ m^3 beschrieben. Detailliertere Angaben werden in dieser Studie nicht gemacht.

4 Auswahl der Indikatoren

Trimethylbenzol-Isomeren im Blut

Nach Angaben von Kostrzewski et al. (1997) besteht eine gute Korrelation zwischen der Trimethylbenzolkonzentration in der Luft und der Trimethylbenzolkon-

zentration in Blut. Jedoch ist durch den schnellen Abfall der Trimethylbenzolkonzentration im Blut eine Probenahmezeit innerhalb von 10 bis 15 Minuten nach Schichtende erforderlich, die für den betriebsärztlichen Einsatz kaum praktikabel ist.

Dimethylbenzoesäure- oder Dimethylhippursäure-Metaboliten im Urin

Ebenso gute Korrelationen zwischen äußerer und innerer Belastung demonstrieren die im Urin ausgeschiedenen Dimethylbenzoesäure-Metaboliten und Dimethylhippursäure-Metaboliten.

Einige Autoren empfehlen, die Summe der Dimethylhippursäure-Metaboliten als Biomarker der inneren Belastung zu wählen (Järnberg et al. 1997a) oder den Hauptmetabolit 3,4-Dimethylhippursäure (Fukaya et al. 1994; Göen et al. 1999; Ichiba et al. 1992). Nur den Hauptmetabolit 3,4-Dimethylhippursäure zu berücksichtigen würde allerdings bedeuten, dass unterschiedliche Isomergehalte in Gemischen nicht erfasst würden und daher zu Ungenauigkeiten führen.

Die ausführlichste Datenlage für Beziehungen zwischen der äußeren und inneren Belastung besteht für die Ausscheidung der Dimethylbenzoesäuren im Urin auf Basis der Studien von Kostrzewski et al. (1997) und von Knecht et al. (2000, 2003) sowie von Jones et al. (2006).

Da die Zusammensetzung des Isomerengemisches sehr unterschiedlich sein kann, wird die Bestimmung der Dimethylbenzoesäure-Isomeren der einzelnen Trimethylbenzol-Isomeren empfohlen (s. Tabelle 7).

Tab.7: Empfohlene Indikatoren zur Erfassung einer Exposition gegenüber Trimethylbenzol-Isomerengemischen

TMB-Isomer	Synonym	DMBA-Hauptmetabolit(e)
1,2,4-TMB	Pseudocumol	2,4-DMBA, 2,5-DMBA und 3,4-DMBA
1,3,5-TMB	Mesitylen	3,5-DMBA
1,2,3-TMB	Hemimelliten	2,3-DMBA, 2,6-DMBA

Die Untersuchung einer Urinprobe ist einer Blutprobe aus Praktikabilitäts- und Akzeptanzgründen sowie aufgrund der längeren Halbwertszeit der Metaboliten im Urin vorzuziehen. Außerdem besteht der Vorteil, dass Dimethylbenzoesäuren nicht physiologisch ausgeschieden werden, womit diese als spezifische Parameter einer Trimethylbenzol-Belastung angesehen werden können.

5 Untersuchungsmethoden

Die Trimethylbenzol-Isomeren im Blut werden mittels Gaschromatographie analysiert (Järnberg et al. 1996).

Für die Bestimmung der Dimethylhippursäure-Metaboliten im Urin wird die HPLC mit UV-Detektion bei einer Nachweisgrenze von 1,5 mg/L eingesetzt (Stählbom et al. 1997).

Zur Bestimmung der Dimethylbenzoesäure-Metaboliten in Urin wird eine gaschromatographische Methode bei Kostrzewski et al. (1997) beschrieben. Mit dieser GC/FID-Methode ist es möglich, nach basischer Hydrolyse, Ethyletherextraktion und einer Derivatisierung die Dimethylbenzoesäure-Isomeren empfindlich und spezifisch zu bestimmen. Diese Hydrolyse führt Dimethylhippursäuren in Dimethylbenzoesäuren über, und es werden die Gesamt-Metaboliten der Dimethylhippursäuren und Dimethylbenzoesäuren erfasst (Nutley 1994). Um eine vollständige Erfassung der Metaboliten zu gewährleisten, sollten nur Analysemethoden in Kombination mit einer Hydrolyse verwendet werden.

6 Hintergrundbelastung

Bei nicht gegenüber Trimethylbenzol exponierten Personen wurde 3,4-Dimethylhippursäure bislang nicht nachgewiesen (Ichiba et al. 1992). Weitere Informationen liegen nicht vor.

7 Evaluierung

Es liegen umfangreiche Daten aus drei pharmakokinetischen Studien vor (Järnberg et al. 1996, 1999; Kostrzewski et al. 1997). Zusammen mit den vorliegenden Inhalationskammerstudien von Knecht et al. (2000 und 2003) und von Jones et al. (2006) erscheint die Ableitung eines BAT-Wertes möglich. Die beste Datenlage existiert derzeit für die Summe der Dimethylbenzoesäuren, einige Autoren berichten allerdings auch nur über 3,4-Dimethylhippursäure als „Leitkomponente“ eines Isomerengemischs. Diesbezüglich ist die Datenlage zur Festlegung eines BAT-Werts jedoch lückenhaft.

Nach der Studie von Kostrzewski et al. (1997) wurden am Ende der Exposition etwa 11–23% der inhalierten Mengen im Urin als Dimethylbenzoesäuren ausgeschieden.

In der Studie von Knecht et al. (2000) ergab die Summe der Dimethylbenzoesäuren eine mittlere Konzentration von 361 mg/g Kreatinin und ein 95. Perzentil von 600 mg/g Kreatinin. Die äußere Belastung entsprach dem derzeitigen MAK-Wert

von 100 mg/m³ bzw. 20 mL/m³. In der Studie wurden Ergebnisse nach 5-tägiger jeweils 8-stündiger Exposition mit definierter körperlicher Belastung präsentiert. Im Vergleich hierzu erfolgte die 8-stündige Exposition bei Kostrzewski et al. (1997) ohne körperliche Belastung. Insofern ist eine Vergleichbarkeit mit den Daten von Kostrzewski et al. (1997) nur bedingt gegeben. Die Ergebnisse der Inhalationskammerstudie mit einem Aromatengemisch (Knecht et al. 2003) sind unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Expositionsintensität gegenüber den Einzelkomponenten und dem anderen Design (8-stündige Exposition im Vergleich zu 5-tägiger 8-stündiger Exposition bei Knecht et al. 2000) ebenfalls plausibel. Die Ergebnisse der Inhalationskammerstudie von Jones et al. (2006) sind nicht direkt vergleichbar, weil eine Monoexposition gegenüber 125 mg 1,3,5-Trimethylbenzol/m³ gegeben war. Nach 4-stündiger Exposition fanden sich mittlere 3,5-DMBA-Konzentrationen im Urin von 55,7 mg/g Kreatinin (Bereich 34,5–77,0).

Jones et al. (2006) errechnen auf der Basis einer Feldstudie, dass eine 8-stündige Exposition gegenüber einem Trimethylbenzol-Isomeren-Gemisch in Höhe des MAK-Wertes (20 mL/m³ bzw. 100 mg/m³) in einer mittleren Gesamt-DMBA-Ausscheidung von 217 mg/g Kreatinin resultieren würde. Ein 95. Perzentil wird von den Autoren nicht angegeben. Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass bei den Beschäftigten nur am dritten Arbeitstag der Arbeitswoche vor und nach Schicht gemessen wurde und eine Vergleichbarkeit mit den Inhalationskammerstudien damit nur bedingt gegeben ist. Unter Berücksichtigung der Unterschiede im Studiendesign sind die Ergebnisse der Feldstudie gut vereinbar mit den Ergebnissen der Inhalationskammerstudien.

Insgesamt kann auf der Basis der Inhalationskammerstudien von Kostrzewski et al. (1997) und Knecht et al. (2000, 2003) ein BAT-Wert evaluiert werden. Bei einer Konzentration in der Luft in Höhe des MAK-Werts von 100 mg/m³ bzw. 20 mL/m³ fanden Kostrzewski et al. (1997) eine mittlere Summenkonzentration der Dimethylbenzoesäure-Metaboliten von 450 mg/g Kreatinin, Knecht et al. (2000) von 417 mg/g Kreatinin, und bei einer Konzentration in der Luft von 90 mg/m³ 269 mg/g Kreatinin (Knecht et al. 2003). Nur Knecht et al. (2000, 2003) gaben ein 95. Perzentil an. Zudem wurde in diesen Studien eine definierte körperliche Belastungsuntersuchung während der Exposition durchgeführt, so dass realistischere Bedingungen im Vergleich zu Kostrewski et al. (1997) vorlagen.

Fasst man die Ergebnisse dieser Studien zusammen, so ergibt sich als Ergebnis ein Mittelwert von ca. 400 mg Gesamt-Dimethylbenzoesäuren/g Kreatinin.

Bei einer Ableitung eines Grenzwertes aufgrund des 95. Perzentils wird somit ein BAT-Wert von

600 mg Gesamt-Dimethylbenzoesäuren (nach Hydrolyse)/g Kreatinin

evaluiert.

Die Probenahme sollte am Expositions- bzw. Schichtende, bei Langzeitexposition nach mehreren vorangegangenen Schichten, erfolgen. Für die analytische Bestimmung der Metaboliten ist eine Hydrolyse der Urinprobe erforderlich.

8 Interpretation

Die Hydrolyse der Urinprobe ist erforderlich, um Dimethylhippursäuren in Dimethylbenzoesäuren zu überführen und damit eine Erfassung aller Metaboliten zu erzielen.

Jones et al. (2006) beschreiben Kumulationseffekte nach wiederholter Exposition.

9 Literatur

- Bättig K, Grandjean E, Turrian V (1956) Injuries to health of painters from prolonged exposure to trimethylbenzene. *Z Präventivmed* 1: 389–403
- Bättig K, Grandjean E, Rossi L, Rickenbacher J (1958) Toxikologische Untersuchungen über Trimethylbenzol. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 16: 555–566
- Fukaya Y, Saito I, Matsumoto T, Takeuchi Y, Tokudome S (1994) Determination of 3,4-dimethylhippuric acid as a biological monitoring index for trimethylbenzene exposure in transfer printing workers. *Int Arch Occup Environ Health* 65: 295–297
- Göen T, Aretz J, Drexler H (1999) 3,4-Dimethylhippursäure im Harn als Parameter eines Biologischen Belastungsmonitorings von 1,2,4-Trimethylbenzol (Pseudocumol). In: Rettenmeier AW, Feldhaus C (Hrsg) Dokumentationsband über die 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Rindt-Druck, Fulda, 259–263
- Greim (Hrsg) (1998) Trimethylbenzol. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 26. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Ichiba M, Hama H, Yukitake S, Kubota M, Kawasaki S, Tomokuni K (1992) Urinary excretion of 3,4-dimethylhippuric acid in workers exposed to 1,2,4-trimethylbenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 64: 325–327
- Järnberg J, Johanson G, Löf A (1996) Toxicokinetics in inhaled trimethylbenzenes in man. *Toxicol Appl Pharmacol* 140: 281–288
- Järnberg J, Stahlbom B, Johanson G, Löf A (1997 a) Urinary excretion of dimethylhippuric acids in humans after exposure to trimethylbenzenes. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 491–497
- Järnberg J, Johanson G, Löf A, Stahlbom B (1997 b) Inhalation toxicokinetics of 1,2,4-trimethylbenzene in volunteers: comparison between exposure to white spirit and 1,2,4-trimethylbenzene alone. *Sci Tot Environ* 199: 65–71
- Järnberg J, Johanson G, Löf A, Stahlbom B (1998) Toxicokinetics of 1,2,4-trimethylbenzene in humans exposed to vapours of white spirit: comparison with exposure to 1,2,4-trimethylbenzene alone. *Arch Toxicol* 72: 483–491
- Järnberg J, Johanson G (1999) Physiologically based modeling of 1,2,4-trimethylbenzene inhalation toxicokinetics. *Toxicol Appl Pharmacol* 155: 203–214

- Jones K, Meldrum M, Baird E, Cottrell S, Kaur P, Plant N, Dyne D, Cocker J (2006) Biological monitoring for trimethylbenzene exposure: a human volunteer study and a practical example in the workplace. *Ann Occup Hyg* 50: 593–598
- Knecht U, Lösenbeck P, Woitowitz HJ (2000) Evaluierung von BAT-Werten in Blut und Harn für das Lösemittelgemisch der isomeren Trimethylbenzole. In: Schäcke G, Lüth P (Hrsg) Dokumentationsband über die 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Rindt-Druck, Fulda, 118
- Knecht U, Uhlich H, Zimmer H, Woitowitz HJ, Triebig G (2003) Zur Frage von Leitkomponenten im Spektrum harnpflichtiger Metaboliten nach Einwirkung aromatenreicher Kohlenwasserstoff-Lösungsmittelgemische. In: Scheuch K, Haufe E (Hrsg) Dokumentationsband über die 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Rindt-Druck, Fulda, 234–235
- Knecht U (2005) Zwei human-experimentelle Studien mit Trimethylbenzol (TMB). Präsentation der Einzeldaten der Studien von Knecht et al. (2000) und Knecht et al. (2003), Sitzung der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ am 10. 11. 2005
- Korinith G, Geh S, Schaller KH, Drexler H (2003) In vitro evaluation of the efficacy of skin barrier creams and protective gloves on percutaneous absorption of industrial solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 76: 382–386
- Kostrzewski P, Wiaderna-Brycht A, Czernski B (1997) Biological monitoring of experimental human exposure to trimethylbenzene. *Sci Tot Environ* 199: 73–81
- Mikulski PI, Wiglusz R (1974) The comparative metabolism of mesitylene, pseudocumene and hemimellitene in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 31: 21–31
- Nutley BP (1994) Analysis of urinary dimethylbenzoic acids for assessing exposure to trimethylbenzenes. Health and Safety Executive, Research and Laboratory Services Division, IR/L/OT/94/6
- Ståhlbom B, Järnberg J, Söderkvist P, Lindmark D (1997) Determination of dimethylhippuric acid isomers in urine by high-performance liquid chromatography. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 147–150

Autoren: *T. Kraus, K.H. Schaller, U. Knecht, C. Csanády*

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 30. November 2006